

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol.15-2
2008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

職業性喘息における標準的喘息治療の位置づけと基本的考え方	松元幸一郎	1
------------------------------------	-------------	---

総説

シックハウス症候群に対する環境医学的アプローチ	原田 幸一、魏 長年 原 邦夫、野田 耕右 長谷川麻子、松下 修 野口ゆかり、韋 慶軍 大森 昭子、皆本 景子 上田 厚	12
-------------------------------	---	----

総説

スギおよびヒノキ花粉アレルゲンに結合する糖タンパク質糖鎖の構造特性と免疫活性	前田 恵、岡野 光博 木村 吉伸、大槻 剛巳	24
--	---------------------------	----

原著

食餌依存アスピリン誘発アナフィラキシーと思われる1例	渡邊 直人、牧野 莊平 福田 健	30
----------------------------------	---------------------	----

シイタケ栽培による過敏性肺炎の2例	青木 悠、石塚 全 久田 剛志、清水 泰生 宇津木光克、小野 昭浩 小池 陽子、関 香織 土橋 邦生、森 昌朋	37
-------------------------	---	----

珪肺症例CD4+CD25+分画における活性化T細胞の混入と制御性T細胞の早期細胞死の可能性	林 宏明、三浦 由恵 前田 恵、村上 周子 熊谷 直子、西村 泰光 草加 勝康、大槻 剛巳	43
---	--	----

日本職業・環境アレルギー学会会則	51
------------------------	----

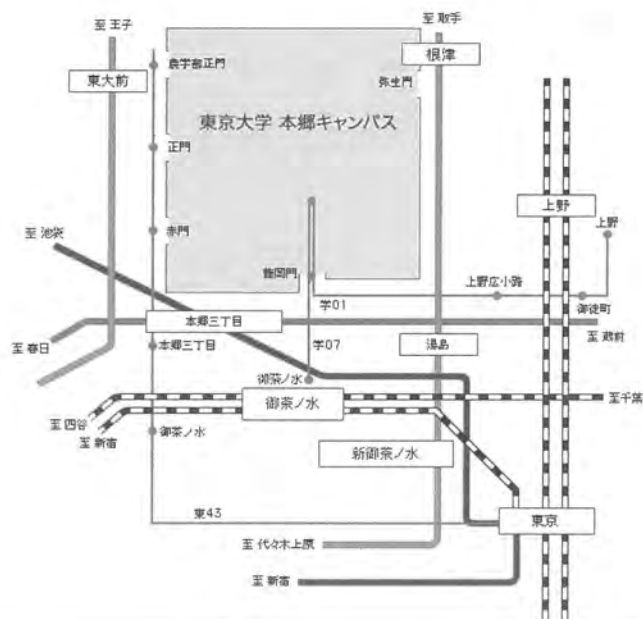
日本職業・環境アレルギー学会役員	53
------------------------	----

日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定	54
----------------------------	----

第39回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会開催予告

1. 会 長 須甲 松伸 (東京芸術大学 保健管理センター教授)
2. 大会テーマ 「アレルギーと脳科学の接点：The Brain in Allergy」
脳はアレルギーをどのように認知・統御するか
3. 会 場 東京大学医学系研究科教育研究棟14F・鉄門記念講堂
東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部
TEL：03-3812-2111 (代表)
4. 会 期 平成20年7月18日(金)、19日(土)
5. 参 加 費 10,000円
懇親会費 2,000円 カンツォーネの夕べ(東京芸術大学院生)
6. 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
TEL 050-5525-2457 FAX 050-5525-2534
MAIL suko@off.geidai.ac.jp URL <http://oea.umin.jp>
7. 大会プログラム
海外招聘 William. W. Busse (ウィスコンシン大学内科教授)
招待講演1. 「脳の進化：環境との関わり」 布施 英利 (東京芸術大学美術解剖学准教授)
招待講演2. 「芸術療法と脳科学」 茂木健一郎 (東京工業大学連携教授)
招待講演3. 「環境浄化テクノロジーの最前線」 原田 晃 (産業総合研究所部長)
招待講演4. 「脳科学と異分野融合の潮流」 小泉 英明 (日立製作所株式会社)
シンポジウム：「The Brain in Allergy：The New Frontier」
座長 森本 兼麿 永田 真、須甲松伸
1) 基調講演「脳と免疫系とのクロストーク」：久保 千春 (九州大学心身医学)
2) ストレスと脳機能画像：加藤 進昌 (昭和大学精神科)
3) 喘息と脳機能画像：William. W. Busse (ウィスコンシン大学)
4) 痒みと脳機能画像：望月 秀紀 (自然科学研究機構 生理学研究所)
5) におい(シックハウス)と脳機能画像：岡本 美孝 (千葉大学耳鼻科)
6) アレルギーとオビオイド系
① 喘息モデル：大野 勲 (東北薬大病態生理学)
② 痒みとの関連：高森 建二 (順天堂大学皮膚科)
8. 会場周辺の地図(次ページ)と宿泊ホテル案内
 1. フォーレスト本郷： 〒113-0033 東京都文京区本郷6-16-4 TEL 03-3813-4408
 2. ホテル機山館： 〒113-0033 東京都文京区本郷4-37-20 TEL 03-3812-1211
 3. 水月ホテル鵜外荘： 〒110-0008 東京都台東区池之端3-3-21 TEL 03-3822-4611
 4. ホテルパークサイド： 〒110-0005 東京都台東区上野2-11-18 TEL 03-3836-5711

*本学会は、日本アレルギー学会の関連学会として日本アレルギー学会認定専門医単位が認められています(発表3単位、参加4単位)。



最寄り駅	所要時間
本郷三丁目駅（地下鉄丸の内線）	徒歩8分
本郷三丁目駅（地下鉄大江戸線）	徒歩6分
湯島駅又は根津駅（地下鉄千代田線）	徒歩8分
東大前駅（地下鉄南北線）	徒歩1分
春日駅（地下鉄三田線）	徒歩10分



総説

職業性喘息における 標準的喘息治療の位置づけと基本的考え方

松元幸一郎

九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

抄 録

呼吸器系の職業性アレルギーの代表は職業性喘息である。先進国における喘息の発生率は人口の3～6%といわれるが、そのうちの数%から15%程度が職業性喘息と推定されている。職業性喘息でも通常のアレルギー性喘息と同様に免疫学的機序が発症に関与し、多くの職業性喘息で抗原特異的IgEやIgG、即時型皮膚反応陽性、あるいは吸入誘発反応で即時型喘息反応（immediate asthmatic response: IAR）や遅発型喘息反応（late asthmatic response: LAR）などが証明される。したがって職業性喘息では抗原曝露を可能な限り回避することが重要であるが、種々の対策を講じて喘息症状を完全に消失させることが困難な場合もみられる。このような状況を考慮すると、職業性喘息についても通常の喘息の治療に準じた薬物療法をおこなう必要性は高いものと思われる。喘息の治療については国際レベルの喘息予防・管理ガイドラインなどが整備、普及することにより、着実に診療レベルの標準化が進みつつある。その根幹をなすのは、喘息を自覚症状と肺機能検査によって重症度分類し、気管支拡張剤である発作緩解薬（レリーバー）とステロイドなどの抗炎症薬によるコントローラーを適宜組み合わせしていく段階的治療の考え方である。これらの薬剤の多くは患部への薬剤移行性と副作用軽減の観点から吸入薬という剤型で使用されており、そのデバイスにも様々な工夫が凝らされている。適切な薬剤吸入を図るためにも吸入法についての患者指導はきわめて重要である。また、徐放性テオフィリン剤や抗ロイコトリエン剤、貼付性 β_2 刺激剤などの治療的位置づけについて理解しておく必要がある。さらに、喘息死を防ぐためには、喘息の長期管理法に加えて、発作時の的確な救急治療手順を習熟しておく必要がある。

はじめに

呼吸器系の職業性アレルギー性疾患としては過敏性肺臓炎や職業性喘息が代表的なものであるが、頻度という点では職業性喘息が特に重要と思われる。我が国を含めた先進国における喘息の発生率は人口の3～6%といわれるが、そのうちの数%から15%程度が職業性喘息と推

〒812-8582

福岡市東区馬出3-1-1

九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

松元幸一郎

TEL 092-642-5378

FAX 092-642-5389

e-mail: koichi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp

定されている。職業性喘息は「特定の職場で、その職業特有の物質に曝露され、一定期間後に発症する気管支喘息で、その職場から離れれば自然に喘息症状が消失または軽快し、再曝露によって症状が再現するもの」と定義される。職業と深く関連するとはいえ、病態の本質は一般の気管支喘息と共通するところが多い。本稿は、呼吸器専門医やアレルギー専門医以外の医療従事者・医学研究者を主な対象とし、気管支喘息の基本的病態と標準的治療について理解していただくことを目的として寄稿した。

気管支喘息の基本的病態

気管支喘息は一般に、(1) 慢性の好酸球主体の気道炎症、(2) 非特異的刺激に対する気道過敏性、および (3) 可逆性の気流制限という3つの基本的病態によって定義づけられる。各病態はそれぞれ独立しているものではなく、図1に示すような関係にある。すなわち、アトピー素因遺伝子や気道過敏性素因遺伝子に代表される遺伝的因子と、アレルゲン曝露、ウイルス感染や喫煙、大気汚染、そして職業性感作物質といった環境因子が組み合わさって過剰なTh2優位の免疫学的な微少環境が気道主体に生じ、好酸球や肥満細胞の活性化で特徴づけられる気道

炎症が形成される。この気道炎症の過程で産生されたヒスタミンやトリプターゼ、好酸球由来顆粒蛋白、アラキドン酸代謝産物などの炎症性メディエーターはそれ自体が気道平滑筋の収縮や気道粘液の分泌亢進、気道組織の血管透過性亢進による浮腫などを引き起こし、気道内腔を狭窄させ気流制限が生じる¹⁾。またこれらのメディエーターは気道に分布する求心性知覚神経末端や、遠心性のコリン作動性神経末端を刺激することで、間接的に気道収縮、分泌亢進、浮腫などを引き起こす。一部のメディエーターはそれ自体が気道平滑筋を収縮させない程度の低濃度で気道平滑筋の収縮能を高め、他の内因性物質による収縮を増強する性質をもっている。これは気道炎症によって非特異的刺激に対する気道過敏性が誘導される機序の一つと考えられている。加えて、気道炎症に対する適切な治療が施されずに長期間が経過すると、IL-11やIL-13などのサイトカインやTGF- β 、PDGF、EGFなどの種々の増殖因子の産生を介して気道構築の改変（リモデリング）が生じる²⁾。リモデリングは気道の可逆性を低下させるだけでなく、肥厚した気道粘膜組織の物理的特性によって気道過敏性に寄与している可能性が指摘されている。また、気道過敏性は必ずしも全てが気

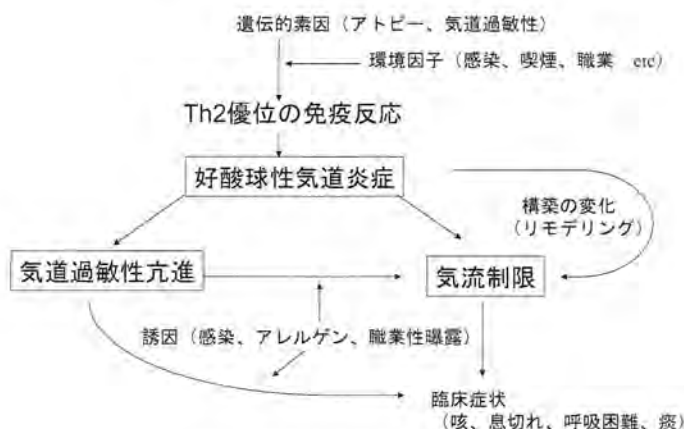


図1. 気管支喘息の基本的病態。

道炎症によって誘導されるのではなく、他の因子も深く関わっている。それは、高用量のステロイド治療によって、病理学的に喘息特有の気道炎症所見が消失していることが確認された患者においても健常者と比較すると気道過敏性がより亢進しているという知見から伺い知ることができる。

即時型喘息反応と遅発型喘息反応

気道炎症、可逆性気流制限、気道過敏性の密接な関連性を示唆する典型的な例はアレルギー性喘息患者にアレルゲンを吸入誘発させることによってみられる気道反応である（図2）³⁾。被検者が抗原を吸入すると数分から15分の間に急速な気道収縮反応が起こる。これは30分から1時間以内にほぼ消失し、即時型喘息反応（immediate asthmatic response: IAR）とよばれている。この即時型反応はあらかじめ抗ヒスタミン剤と抗ロイコトリエン剤を服用しておくことで大部分が抑制されるが、副腎皮質ステロイド製剤は効果が乏しい。また抗IgE抗体製剤の前投与でも著明に抑制されることから、肥満細胞の活性化が深く関与する病態であることが判る。さらに一部の被検者では抗原吸入の数時間後から12時間後にかけて緩やかな経過で

気道収縮が生じる場合があり、遅発型喘息反応（Late asthmatic response: LAR）とよばれている。この収縮は副腎皮質ステロイド製剤で著明に抑制され、抗ロイコトリエン剤では部分的に抑制されるが、抗ヒスタミン剤は効果がない。この反応の時相に誘発喀痰で喀痰を採取し細胞成分を調べると、多くの症例で好酸球の増加と脱顆粒（活性化）が認められ、好酸球性気道炎症が生じていることが判る。遅発型喘息反応を示した症例では、抗原吸入から24時間が経過して肺機能検査で有意の気流制限がみられなくなった段階において、抗原吸入前に比較して気道過敏性がより亢進しているのが特徴である。この気道過敏性の亢進も副腎皮質ステロイドで強く抑制されることから、気道炎症が深く関与していることが示唆される。

職業性喘息でも一般のアレルギー性喘息と同様にTh2タイプの免疫学的機序が発症に関与し、多くの職業性喘息で抗原特異的IgEやIgG、即時型皮膚反応陽性、あるいは吸入誘発反応で即時型喘息反応や遅発型喘息反応などが証明される⁴⁾。したがって職業性喘息では抗原曝露を可能な限り回避することが重要であるが、種々の事情から職場の配置転換や転職が困難な場合もある。次善の策として抗原曝露の濃度を少な

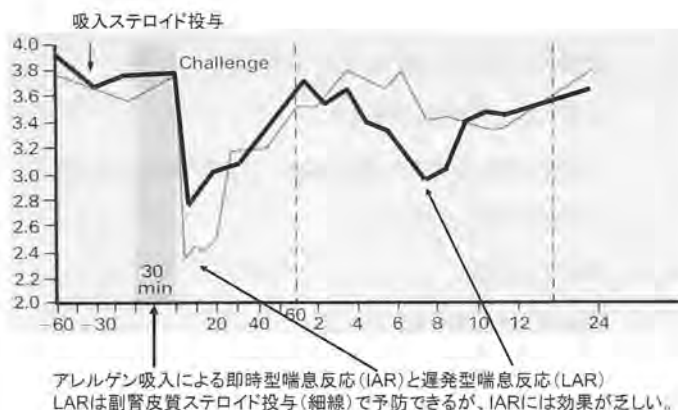


図2.

くする努力が求められる。すなわち作業過程や方法の改善、職場の間取りの再検討、換気や清掃の強化、マスクや保護衣・保護具の使用徹底などが挙げられる。しかしながら、これらの対策を講じても喘息症状を完全に消失させることが困難な場合もみられる。特に問題なのはもととアトピー素因やアレルギー性喘息があり、就労により職業性喘息の表現型をも呈するようになった患者が存在することである。このような状況を考慮すると、職業性喘息についても通常の喘息の治療に準じた薬物療法をおこなう意義は高いものと思われる。

標準的治療がめざすもの

喘息の治療については国際レベルでのGlobal Initiative for Asthma (GINA)⁸⁾や本邦における喘息予防・管理ガイドライン (JGL2006)⁹⁾などが整備、普及することにより、着実に診療レベルの標準化が進みつつある。これらのガイドラインで掲げられている喘息治療の目標は次の様に要約することができる (図3)。「健常者とはほぼ変わらない日常生活が送れること。すなわち、典型的な喘息発作が予防されるのみならず、夜間や早朝の咳や胸苦しさで睡眠がそこなわれることがなく、正常に近い肺機能を保ち、治療による副作用に煩わされないこと。加え

て、非可逆的な呼吸機能障害 (リモデリング) への進展や喘息死を回避すること」。つまり、患者の自覚的症状の改善・消失が、肺機能検査などで客観的にも裏付けられていることが重要視される。これは、患者自身が慢性の症状に慣れてしまい、典型的な発作さえ出なければ多少の気道症状が残っていても喘息のコントロールはなされていると思ってしまいがちな点に注意を喚起するものである。同様の思いこみはときには治療者側にも生じてしまう。思いこみで不十分な治療に留まると、喘息特有の気道炎症が持続して、先述した気道のリモデリングが進み、最終的に非可逆的な呼吸機能障害に至ってしまうリスクが高まる。このような潜在的なリスクを回避する手段として、肺機能検査によって気流制限の有無やその程度を逐次モニタリングし、治療内容を調整することが推奨される。ただし、喘息特有の気道炎症が十分に肺機能検査のデータに反映されるわけではなく、より鋭敏で汎用性の高い気道炎症モニタリングの手段を確立する努力が続けられている¹⁾。

喘息重症度の評価

それでは、気管支喘息の維持療法に関する見解はどのようなものであろうか。根幹をなすのは、喘息を自覚症状と肺機能検査によって重症

- 健常人と変わらない日常生活が送れること。
- 正常に近い肺機能を維持すること
- 夜間や早朝の咳や呼吸困難がなく十分な夜間睡眠が可能なこと
- 喘息発作が起こらないこと
- 喘息死の回避
- 治療薬による副作用がないこと
- 非可逆的な気道リモデリングへの進展を防ぐこと

図3. 喘息治療の目標

度分類し、気管支拡張剤を主役とする発作緩解薬（レリーバー）とステロイドなどの抗炎症薬によるコントローラーを適宜組み合わせる段階的治療の考え方である。そしてコントロール状況をみながら薬剤を増量あるいは追加（ステップアップ）し、3ヶ月以上良好なコントロールを保つことができたなら治療内容を軽くする（ステップダウン）ことを考慮することになる。この考え方は、最初に治療ガイドラインが作られたときから提唱されていたが、実際の臨床で運用すると、判断に迷う場合があった。例えば、従来のガイドラインでステップ2に相当する症状がみられるにしても、その患者が初めて喘息治療を受ける場合と、既にステップ2に相当する治療を受けていた場合とで、重症度を同じく評価するのは疑問であろう。この点に関して2003年のGINAの改訂から配慮がなされており、既におこなわれていた治療内容を考慮にいたした上で重症度を判定するようになっている（図4）。先ほどの例でいえば、後者の患者をステップ3に相当する重症度と判定し、それに対

応した治療をおこなうことになる。このように自覚所見・肺機能検査・治療内容を総合的に評価して重症度を判定することで、診療上の使いやすさが改善しただけでなく、臨床研究をおこなう場合にも重症度の基準を統一化できるという利点が得られている。

基本となる治療薬

さて、実際の薬物治療にあたって第1に重要なのは、抗炎症効果を有する薬剤を主体とする考え方である。これは先述したように気管支喘息の多くの病態が気道炎症に由来するという理解にもとづいている。喘息に対する単剤としての抗炎症効果は、副腎皮質ステロイド剤が抗ロイコトリエン剤やテオフィリン剤、DSCGよりもはるかに強い。吸入ステロイド剤の長期使用による様々な全身的副作用については、ベクロメサゾンで800 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以下、フルチカゾンで400 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以下の使用量であれば、特別に憂慮すべきものはないとされる。局所の副作用としては、口内炎や口腔・食道カンジダ症、嚔声

定期的治療がされていない症例		現在の治療ステップ		
		ステップ1 間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型
ステップ1 間欠型	・症状は1週間に1回未満 ・軽い喘息増悪 ・夜間喘息症状は1ヶ月に2回以上ない ・発作時以外の肺機能は正常	間欠型	軽症持続型	中等症持続型
ステップ2 軽症持続型	・症状は1週間に1回以上、1日1回未満 ・夜間喘息症状は1ヶ月に2回以上だが、1週間に1回以下 ・発作時以外の肺機能は正常	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
ステップ3 中等症持続型	・症状が毎日ある ・喘息増悪により活動性や睡眠に影響を及ぼすことがある ・夜間喘息症状は1週間に1回以上ある ・FEV₁予測値の60～80%、あるいはPEF自己最良値の60～80%	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
ステップ4 重症持続型	・症状が毎日ある ・喘息増悪が頻繁 ・夜間喘息症状が頻繁 ・FEV₁予測値の60%以下、あるいはPEF自己最良値の60%以下	重症持続型	重症持続型	重症持続型

図4. 日々の投薬内容と治療に対する反応による喘息の重症度分類

などがある。口内炎やカンジダ症はうがいの励行である程度予防が可能であるが、嚥声は予防が難しく、服薬アドヒアランスが低下する一因となっている。最近になって我が国でも市販されることになったシクレソニドはプロドラッグの剤型で吸入し、気道のエステラーゼによって生じた代謝産物が強力なステロイド作用を発揮する。プロドラッグはステロイドとしての力価がきわめて微弱なことが幸いして、口内炎やカンジダ症の頻度が少なくなることが期待されている。 β_2 刺激薬には抗炎症効果はない。現在のところ、その有効性に十分な根拠をそなえた治療法としては、軽症の持続型喘息（後述するステップ2）以上の患者に対する吸入ステロイド療法、吸入ステロイドでコントロール不十分な患者に対する長時間作用型 β_2 刺激薬や抗ロイコトリエン剤の併用がある。特に、低用量の吸入ステロイド療法で効果不十分な場合には、同一のステロイド剤を増量するよりも長時間作用型 β_2 刺激薬を併用する方がより有効であることが知られている。無効かむしろ有害かもしれないのは、短時間作用型 β_2 刺激薬の定時吸入である。長時間作用型 β_2 刺激薬についても吸入ステロイド剤を併用せずに定時吸入することは有害である可能性が指摘されている。これは β_2 刺激薬の一過的な気管支拡張効果により自覚症状の軽減は得られても、抗炎症効果を欠くために病態の本質である気道炎症が持続してしまう危険性を示唆している。なお、慢性閉塞性肺疾患（COPD）では吸入ステロイド剤や β_2 刺激薬とならんで吸入抗コリン剤が重要な治療的位置を占めているのに対して、気管支喘息での位置づけはかなり低い。気道のコリン作動性神経の過緊張状態は、COPDの病態には中心的に関与していることが知られている。気管支喘息においては気道炎症に由来する他の多くのメディエーターも同時に関与するため、一つの神経性メディエーターの経路を遮断しても効果が乏しいと考えられる。

薬剤のデバイスと服薬指導の重要性

副腎皮質ステロイドや β_2 刺激薬の多くは、患部への薬剤移行性と副作用軽減の観点から吸入薬という剤型で使用されており、そのデバイスにも様々な工夫が凝らされている。薬剤のエアロゾルを定量噴霧するタイプ（加圧型定量噴霧吸入器: pressurized metered-dose inhaler, pMDI）と薬剤の微細な粉末を定量吸入するタイプ（dry powder inhaler, DPI）に大別される（図5）。pMDIは数十年来、吸入デバイスの主流であったが、エアロゾルの生成と噴出にフロンガスを使用するために、大気オゾン層への影響が問題となった。現在は代替フロンガスへの切り替えが進んでいるが、最終的にはそれも使用が制限される可能性が高い。

pMDIの吸入では、薬剤の噴射と吸入開始という2つの動作のタイミングを合わせることが求められる（図6）。最大吸気後に5秒から10秒程度は息止めをすることも重要である。このような手技は特に高齢者では必ずしも容易ではなく、トレーニングを積んでも手技が上達しないことがある。その場合は、スパーサーやホールディングチャンバーと呼ばれる吸入補助器を併用すると解決できる（図7）。またpMDIでは薬剤使用回数がカウントされず、あと何回分が残っているかがわかりにくい。患者の記憶も不明確となり、薬効成分が消尽しても気づかずにガスのみを吸入し続ける場合があるので注意が必要である。DPIの場合は薬剤によってデバイスの操作手順が異なるが、薬剤の服用が患者の吸気努力に完全に依存する点は共通している。吸気努力が弱くても過剰に強くても下気道への十分な薬剤移行は期待できない。下気道へ適切な薬剤吸入を図るため、処方を開始するにあたって、吸入法についての患者指導はきわめて重要である。さらには、通院の折に時々には患者自身に吸入薬を持参させ、目の前で吸入手技をチェックすることが望ましい。このような服薬指導は時間と手間もかかるので、医師と看護

Pressurized
Metered Dose Inhaler (MDI)

Dry Powder Inhaler (DPI)

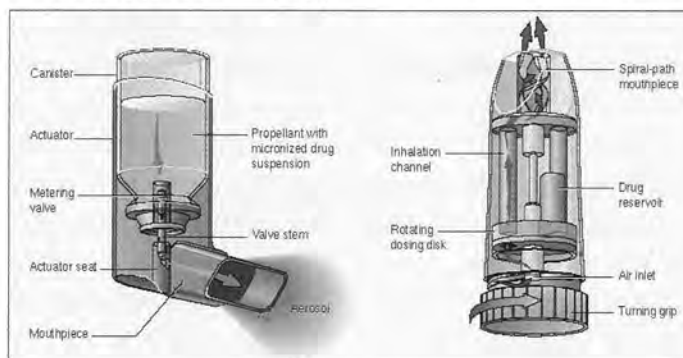


図 5.

- ・ 容器を十分振盪する
- ・ 容器の蓋を取る
- ・ 口を大きく開口し、MDI 噴出口を口から約4cm離す
- ・ 軽く息を吐く（機能的残気量位まで）
- ・ 吸気開始と同時に MDI を噴射する ← spacer/holding chamber を用いる場合は不要
- ・ ゆっくりと最大吸気 （約5秒かけて全肺気量位まで）
 - * 吸入速度が速いと中枢気道に沈着が増え、末梢への到達が減る
- ・ 吸入終末に約10秒間の呼吸停止（粒子の気管支粘膜への沈着を待つ）

図 6. pMDIの吸入法



図 7. 吸入補助器 (spacer / holding chamber)

師、薬剤師などがチームを作り、連携してこなうのが理想的である。

テオフィリン剤や抗ロイコトリエン剤などの位置づけ

徐放性テオフィリン剤⁹⁾や抗ロイコトリエン剤¹⁰⁾は気管支拡張効果と抗炎症効果を併せ持ち、コントローラーに分類される。抗炎症効果は副腎皮質ステロイド剤に及ばないが、ステップ2の症例に対する第2選択薬として、あるいはステップ3以上の症例への吸入ステロイドへの追加薬として位置づけられる。テオフィリン剤は薬物血中濃度測定が保険適応になっているので、治療効果がはっきりしないときは血中濃度を参考にして投与量の調節が可能である。薬価も低いので患者の経済的負担が軽いのが利点であるが、副作用である悪心や下痢などの消化管症状や動悸などに注意する必要がある。また、p450系酵素で主に分解されるので、同酵素を阻害する他の薬剤と併用すると、血中濃度が上昇し副作用が出現しやすい。活性化した肥満細胞から産生されるLTC₄、LTD₄などのロイコトリエンによる炎症は、副腎皮質ステロイドが必ずしも有効でないが、それに対して抗ロイ

コトリエン剤はきわめて有効である。ただし、抗ロイコトリエン剤の効果は個人差がみられ、これは個々の患者の病態におけるロイコトリエン系の関与の程度の違いが大きいことを示唆しているのかもしれない¹⁰⁾。薬価も比較的高く、同程度のコストで当たりはずれなく治療効果をあげるという観点からも、吸入ステロイド剤が第1選択となるのはうなづける。

貼付性 β_2 刺激剤は我が国で開発され使用されている独特の剤型であるが、長時間作用型 β_2 刺激剤の一つとして考えられる。成人では吸入手技の習得が困難な一部の高齢喘息患者には良い適応となるであろう。さらに、職業性喘息では抗原吸入によるLARがしばしばみられる。このLARには小児喘息で頻用されるDSCGの有効性が報告されており、通常の成人喘息の診療ガイドラインにとらわれない視点も求められる¹¹⁾。

喘息発作に対する基本的治療手順

喘息発作の初期治療でまず重要なのは、酸素投与をためらわずに開始し、低酸素による重要臓器の不可逆的傷害を防ぐことである（図8）。重症のCOPDや肺結核後遺症で慢性的に

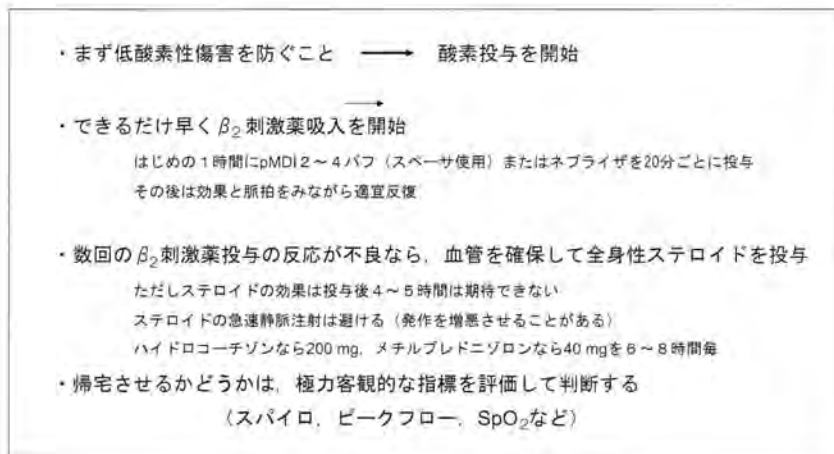


図8. 急性発作の初期治療

高炭酸ガス血症になっている患者では、急激な高濃度酸素投与によって、CO₂ナルコーシスと呼ばれる致死的な病態を招く危険がある。しかし重症の喘息発作でみられる高炭酸ガス血症は気道収縮や気道分泌貯留による一過的な病態であり、多くの症例ではナルコーシスを心配する必要はない。次に短時間作用型 β_2 刺激剤の吸入を開始する。喘息発作に対する単一薬剤の気管支拡張効果としてはアミノフィリンの静脈内投与に勝る¹²⁾。患者の多くは受診の前に手持ちの β_2 刺激剤 (pMDI) を頓用しているが、受診後にも使用させてみる価値がある。発作に対する β_2 刺激剤の作用は、効果80%が5分以内に出現し、15分から60分で気管支拡張効果は最大となる。また20分毎の β_2 刺激剤の反復吸入はさらなる気管支拡張効果を期待できる¹³⁾。したがって、はじめの1時間は、pMDIで2ないし4パフをスプレーを使用して20分毎に投与する。ジェットネブライザーを使ってもよいが、超音波ネブライザーは却って気道収縮を誘発することがあるので避けるべきである。数回の β_2 刺激剤投与の反応が不良ならば、末梢血管を確保して全身性ステロイドを点滴投与する。但し、ステロイドの効果は一般に投与後4～5時間は期待できない。コハク酸エステルタイプのステロイド剤では時に気道収縮を誘発す

ることがあるので、急速静脈投与は避ける。アミノフィリンを併用する場合もあるが、投与速度が速すぎると悪心や嘔吐を誘発し、誤嚥の危険が生じる。特にテオフィリン徐放製剤を定期服用している患者では注意が必要である。自覚症状が改善して帰宅できそうにみえる場合であっても、スパイロメーターやピークフロー、SpO₂などで客観的な評価をおこなう。中発作以上で救急受診した患者に対しては、他覚的な改善が乏しければ1日だけでも入院させて治療をおこなうべきであり、特に重篤な症例では集中治療室への入室も考慮する¹⁴⁾。

喘息死

医療者として、何としても避けなければならないのは喘息死である。我が国における喘息死は1990年代初頭から減少しているが、それでも今なお年間約3000人が死亡している。数多くの調査研究から、喘息死に至りやすい危険因子があることが判っている (図9)。重篤な発作の既往や、発作頻度や救急受診回数の増加、短時間作用型 β_2 刺激剤の使用量の増加、ステロイド減量直後などが代表的である。初診の際に詳しい病歴聴取をおこない、このような危険因子を有していないかどうか確認しておくことは重要である。

- ・重症の喘息発作を突然起こしたことがある
- ・致死的な発作を起こしたことがある (人工呼吸やICUへの入室)
- ・過去1年間に2回以上の喘息による入院
- ・過去1年間に3回以上の救急施設受診
- ・過去1ヶ月に喘息による入院または救急施設受診
- ・短時間作用型 β_2 刺激薬を1ヶ月2本以上使用
- ・全身性ステロイド投与中か、中止直後の状態
- ・発作の改善が困難
- ・心血管系の合併症、COPDの合併
- ・精神社会的問題

図9. 喘息死の危険因子

おわりに

気管支喘息の予防と管理についての考え方は、GINAやJGLなどのガイドラインが作成され、改訂が繰り返されたことによって、内容の充実と国際的レベルでの標準化がもたらされた。特に重症度に応じて治療薬を段階的に使用する考え方は理解しやすく、実地臨床でも利用しやすいものとなっている。しかし、薬物治療の主役が吸入薬であることから、その使用方法について医療者側が習熟し、患者へ教育するプロセスが必要である。医療者と患者のパートナーシップの確立が優れた標準的治療の実践につながることになる。

文 献

- 1) Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 515-596.
- 2) James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:1-6.
- 3) O'Byrne PM. Asthma pathogenesis and allergen-induced late responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S85-S89.
- 4) Maestrelli P, Fabbri LM, Malo JL. Occupational allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, eds. *Allergy*, 2nd edition. London: Mosby International.
- 5) Global Initiative for Asthma (GINA) reports. Global strategy for asthma management and prevention, issued 1995, Updated 2006. <http://www.ginasthma.org>
- 6) 「喘息予防・管理ガイドライン2006」作成委員. 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). 喘息予防・管理ガイドライン2006. 東京:協和企画; 2006.
- 7) 松元幸一郎. 呼吸器疾患における新しい評価法: 気管支喘息. *呼吸*. 2007; 26: 539-543
- 8) Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 813-818.
- 9) Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotrienin pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 478-483.
- 10) In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997; 99: 1130-1137.
- 11) Cockcroft DW. Airway hyperresponsiveness and late asthmatic responses. *Chest* 1988; 94: 178-180.
- 12) Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, et al. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 365-371.
- 13) Emerman CL, Cydulka RK, McFadden ER. Comparison of 2.5 vs 7.5 mg of inhaled albuterol in the treatment of acute asthma. *Chest* 1999; 115: 92-96.
- 14) Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004; 125: 1081-1102.

Basic concept and standpoint of guideline-oriented therapy for occupational asthma

Koichiro Matsumoto

Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of
Medical Sciences, Kyushu University

Abstract

Occupational asthma is a representative of occupational allergy in respiratory systems. Although 3% to 6% of general populations in advanced nations suffer from bronchial asthma, a few percent to 15% of those asthmatics are supposed to associate with their occupation. Immunologic mechanisms contribute to pathogenesis of occupational asthma, as well as that of usual asthma. Indeed, many cases of occupational asthma has shown to accompany with an increased titer of allergen-specific IgE, -IgG, with positive immediate skin reaction for allergen, and with being positive for immediate asthmatic response and late asthmatic response following allergen inhalation study. Although it is important to avoid allergen exposure in the occupational environments, there are cases in which considerable effort of allergen avoidance might not make the subjects free from asthmatic symptoms. Thus, it may be rational to have medical therapy with occupational asthmatics. The prevalence of guideline-oriented management of asthma has undoubtedly improved the quality of standard therapy. Its outstanding feature is the stepwise approach in which therapeutic contents are determined according to the severity of disease that is assessed by subjective symptoms and values of pulmonary function tests. The mainstay of therapy consists of relievers (eg. short-acting beta2-agonist) and anti-inflammatory controllers (eg. glucocorticoid). These drugs are generally used as inhaler-type devices. It is crucial for medical staffs to educate the subjects how to effectively manipulate the inhalers. In addition, it is needed to understand how to treat patients with asthma attack in order to prevent asthmatic death.

key word: Occupational asthma, immediate asthmatic response (IAR), late asthmatic response (LAR), allergen avoidance, guideline-oriented therapy, pulmonary function test, relievers, controllers, inhaler-type devices

総説

シックハウス症候群に対する環境医学的アプローチ

原田幸一¹⁾、魏 長年²⁾、原 邦夫³⁾、野田耕右⁴⁾、
長谷川麻子⁵⁾、松下 修⁶⁾、野口ゆかり⁷⁾、韋 慶軍⁸⁾、
大森昭子²⁾、皆本景子²⁾、上田 厚²⁾

- 1) 熊本大学医学部保健学科検査技術科学専攻
- 2) 熊本大学大学院医学薬学研究部環境保健医学分野
- 3) 久留米大学医学部環境医学講座
- 4) 熊本大学イノベーション推進機構
- 5) 熊本大学大学院自然科学研究科工学系
- 6) 熊本大学大学院文化科学研究科公共社会学専攻
- 7) 九州大学医学部保健学科看護学専攻
- 8) 広西医科大学第一付属病院

抄 録

シックビルディング症候群は、建築物や住居内の不良な空気質に関係した一連の症状として、欧米では1970年代後半より知られている。我国では、住居におけるシックビルディング症候群の意味合いで、化学物質による室内空気汚染が、シックハウス症候群といわれる病的状態を誘発している。本論文では、最初に、シックハウス症候群とシックビルディング症候群の違いを比較し、この社会的問題を考える。つぎに、日本の各省庁によって公表されたシックハウス症候群の定義などについて、その取り組みを概説する。さらに、現場でみられる室内空気質汚染の原因となる化学物質の特性や測定法を紹介する。そして、室内汚染物質濃度の実態を観察し、室内空気汚染による健康影響に対する対策を考える。最後に、良好な空気環境が、学舎での勉学、職場での労働、そして住居での生活などの基本的権利に寄与するものであると結論する。

1. 緒言

狭隘住宅では、乳児死亡率や、児童ツバエルリン反応陽性率が高率でみられ、住居のあり方と健康に関連があると論じられた¹⁾。職場環境では、空気中有害ガス、蒸気、粉じんによる健康障害が報告されていた^{2,3)}。シックビル症候群の起源は、1970年代に欧米先進国で推奨さ

〒862-0976
熊本市九品寺4丁目24番1号
熊本大学医学部保健学科検査技術科学専攻
原田 幸一
TEL/FAX 096-373-5462

れた高気密ビルディングの建築に求められた。第4次中東戦争（1973）⁴⁾を契機として省エネルギー対策がとられ、高断熱工法がビル建築に推進された。尿素樹脂系断熱材^{5, 6)}などが使用された。この断熱材から放散するホルムアルデヒドガスによる健康障害として「シックビル症候群」が報告されたのは、1970年代後半のことであった⁵⁾。当時の我国では、3,000㎡以上の建築物に対して「建築物の衛生的環境の確保に関する法律（ビル衛生管理法）」（1970）が定める室内空気環境基準値⁸⁾が施行されており、中央空調方式⁷⁾を採用している場合は、室内の二酸化炭素濃度を、1,000ppm以下にするように定められていた。建築基準法にも同じ基準値が採用されており、換気量が確保されていたため、1996年頃まではシックハウス症候群は、問題にならなかったと考えられている⁹⁾。この基準は、現在でも有効であり、ホルムアルデヒド濃度の基準値が加えられていることから、一定規模以上の建築物における空気質の維持に寄与している⁹⁾。壁装材料や合板等のいわゆる新建材の採用により、住宅の工期短縮、短期・大量供給が可能となったが、換気に対する配慮不足のため、新建材から放散される化学物質を室外へ排出できず、健康障害を訴える居住者が現れた。このような健康影響が一般住宅にみられることから「シックハウス症候群」と呼ぶようになった¹⁰⁾。シックハウス症候群は、シックビル症候群に似ており、室内空気汚染による急性、慢性中毒の症状と考えられ、原因となる建築物から離れると消退すると考えられた¹¹⁾。このように、我国ではシックハウス症候群の原因等は、壁装材料や合板等から放散されるホルムアルデヒドや揮発性有機化合物による影響であるとされ⁸⁾、厚生労働省によるガイドライン値の設定、建材からの化学物質放散を測定する試験方法のJIS化、建築基準法の改正に至った。

最近、優れた総説が衛生学分野から提示され、これまでの、シックハウス症候群に関する

医学的知見が整理された¹²⁾。著者らは、シックハウス症候群が報告された小学校、主婦に自覚症がみられた個人住宅、新築木造住宅、そして解剖学実習室などを調査してきた。その経験から空気質と健康の関連について考えた。

2. シックハウス症候群発症の定義

シックハウス症候群は、未だ医学的に確定した概念ではなく、各分野で様々な定義がなされている¹²⁻¹⁶⁾。シックハウス症候群は、欧米のシックビルディング症候群に類似することから、両者を同一視することは問題があるが、WHOのシックビル症候群の基準¹³⁾では、新築や改装後の建築物に関連して非特異的な感覚症状がみられ、ビル居住者の20%以上の有訴率、建築物から離れると症状は軽快するものとされている。また、化学物質過敏症とは異なる状態でシックハウス症候群の状態が考えられている¹⁶⁾。

厚生労働省は、居住環境に由来する健康障害を総称する「シックハウス症候群」について、病態解明に向けた研究等を推進しており、地方公共団体において保健所等での相談体制の整備を図っている。体調不良を訴えるものが適切に医療を受けられるように、各自治体の医療機関に対して、「シックハウス対策に関する医療機関への周知について（要請）」を周知するように要請している。

そのなかで、診療報酬請求においては、傷病名として「シックハウス症候群」を用いることが可能であることとした。「〔診療報酬請求等の記載要領等について〕の改正について」の当該傷病名として「シックハウス症候群」（傷病名コード「8841326」）が収載されている。一方で、医療機関が、シックハウス症候群の鑑別診断、カウンセリング等を行うことができる環境調整室（クリーンルーム）の整備をおこなうときは、医療施設等施設・設備費補助金事業により国庫補助が支出されることが周知された（厚

生労働省：健衛発第0601001号）。

3. シックハウス症候群と化学物質過敏症の関係

シックハウス症候群の原因として、建材・内装材や家具類から放散されるホルムアルデヒドや揮発性有機化合物などの化学的要因だけでなく、カビ、ダニなどの生物学的要因、そして、温度、湿度などの物理的要因そしてこれらの複合的要因が指摘されている¹²⁻¹⁷⁾。シックハウス症候群の定義を明らかにし、定義に合わないものを多種化学物質過敏症とすることが提案されている¹⁸⁾。化学物質過敏症には、急性ならびに慢性中毒、アレルギー他の症例が混ざっていると思われる¹⁸⁾。化学物質過敏症は、「化学物質に大量ないし長期曝露された後、ごく微量の化学物質により生じる非特異的な多臓器症状¹⁹⁾」と云われる。化学物質過敏症の発症メカニズムまたは病態メカニズムはいまだ解明されていないが、様々の説が提案されている^{19, 20)}。発症メカニズムとして、免疫学的発症メカニズム説¹²⁻¹⁹⁾、耐性喪失現象説^{19, 21)}、キンドリング現象説^{19, 20)}、時間依存性感作性現象説^{19, 22)}、三叉神経・舌咽神経の関与説²³⁾、神経伝達物質受容体拮抗説^{24, 25)}、精神的発症説^{19, 26-27)}などが論議されている。化学物質過敏症では、臭気に対する反応が特徴的であることから、臭いに対する脳の反応の視点から、発症メカニズムの研究が進行している^{23, 28)}。このように、化学物質過敏症の本態は依然として、不明であり、ストレスや精神的要因が考慮され、シックハウス症候群とは異なると考えられている¹⁸⁾。一方で、化学物質過敏症患者の研究、診断、スクリーニングの開発された問診票であるQuick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI) により、化学物質過敏状態の者に対するスクリーニングが試みられている^{29, 30)}。

4. シックハウス症候群の原因物質

シックハウス症候群発症の原因の一部としては、建築材料や内装材そして建築後に持ち込まれた家具や調度品他から放散されるホルムアルデヒドやトルエンを代表とする揮発性有機化合物が想定されている。一方では、住まい方の変容がシックハウス症候群の軽減に関連していることが報告された³¹⁾。しかし、シックハウスやシックスクール³²⁾など、室内空气中に存在し、健康に影響するものとしては、アルデヒド類や揮発性有機化合物に加え、燃焼器具から放散される一酸化炭素による中枢神経障害や、二酸化窒素による呼吸器への影響、そしてカビ^{33, 34)}、ダニ類や小昆虫類³⁵⁾、獣毛のハウスダスト³⁶⁾などの生物学的因子によるアレルギー症の誘発、電気製品から放射される電磁波による健康障害^{37, 38)}、コンクリートや石材から放散されるラドン³⁹⁾による肺がんのリスクの増加、室内の不適切な温熱環境による熱中症または冷房病など、さまざまな環境因子の関与が考えられ、単に化学物質が関与する症状であると判断することはできず、有訴者の原因物質に対する曝露歴、生活・職業歴、そして、過敏性素因の有無などの視点から考察せねばならない。

5. 有機化合物の揮発性⁴⁰⁻⁴¹⁾

有機化合物は、沸点温度により分類され、高揮発性有機化合物 (Very Volatile Organic Compounds; VVOC, 沸点：<0℃～50-100℃) には、メタン、エチレン、アセチレン、フロン、ホルムアルデヒド、塩化ビニルモノマー、メチルアミン、ブタン、メチルメルカブタン、アセトアルデヒド、ペンタン、ジクロロメタンなどがある。

揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds; VOC, 沸点：50-100℃～240-260℃) には、n-ヘキサン、酢酸エチル、エタノール、ベンゼン、メチルエチルケトン、トルエン、トリクロロエタン、ブタノール、キシ

レン、デカン、リモネン、パラジクロロベンゼン、トリデカン、1-ニコチンなどがある。

半揮発性有機化合物 (Semi Volatile Organic Compounds; SVOC, 沸点: 240-260-380-400℃) には、リン酸トリブチル、クロルピリホス、チアベンダゾール、フタル酸-n-ブチル、フタル酸ジオクチルなどがある。

そして粒子状有機化合物 (Particulate Organic Matter; POM, 沸点>380℃) として、フタル酸ジオクチル、ペンツピレンなどがある。

6. 化学物質の建築関連分野での用途^{40, 41)} と中毒・薬理学的作用

有機溶剤は、無極性溶剤として、ヘキサン、ベンゼン、四塩化炭素などがあり、極性溶剤として、アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチルなどがあり塗料の溶剤となる。有機溶剤の中毒作用では、脂溶性による皮膚粘膜の障害、麻酔作用によるめまいや頭痛、失神を共通症状としてあらわす⁴²⁾。

殺虫剤や防蟻剤として、クロルピリホス、フェントロチオン、ダイアジノンなどがあり、農薬に分類されるものがある。これらは、有機リン剤であり、中毒作用として、アセチルコリンエステラーゼ活性を抑制し、ムスカリン様症状として、食欲不振、悪心、嘔吐、胃腸痙攣、多汗、縮瞳、呼吸困難などがあり、ニコチン作用として筋繊維性れん縮 (眼瞼、顔、全身)、痙攣、筋力減退などがみられる⁴³⁾。

防ダニ剤や防虫剤としてパラジクロロベンゼンや、タイワンヒノキやヒバの精油であるヒノキチオールなどがあり衣類の保管に用いられる。パラジクロロベンゼンは、中毒症状として接触による水晶体の混濁がある⁴⁴⁾。ヒノキチオールに、癌原性は認められず、抗菌作用が保存剤として利用されている⁴⁵⁾。

芳香剤や消毒剤として、オレンジ油の主成分であるリモネンや、ミョウガ芳香成分である

α -ピネンなどがある。また、接着剤に混在するものには、防腐のためにホルムアルデヒドが添加される。リモネンは、末梢性鎮痛による抗侵害作用を示すことが動物実験で報告されている⁴⁶⁾。また、ミョウガ芳香成分であるリモネンやピネンは、アレルゲンとなり接触皮膚炎を誘発することが示されている⁴⁷⁾。

さらに塩化ビニールなどの可塑剤として、フタル酸-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルなどがある。塩化ビニール製品の可塑剤の皮膚障害として、接触蕁麻疹症候群発症が報告されている⁴⁸⁾。

これらは、建築分野で用いられる有機化合物の一部であり、今後とも様々な化学物質がこの分野に導入されるであろう。

7. 室内空気質成分の測定方法

室内空気中の化学物質の測定に当たっては、居住者の日常生活との関わりで、実施することが必要である⁴⁹⁾。また、厚生労働省ガイドライン (URL: <http://www.mhlw.go.jp/>) に準拠したサンプリングデザインを考慮せねばならない⁴⁹⁾。

ホルムアルデヒドなどのカルボニル化合物については、これらを2,4-ジニトロフェニルヒドラジン吸着剤と反応させてヒドラゾンとして捕集したのち、アセトニトリルにてヒドラゾンを溶離したのち、逆層型クロマトカラムを装着した高速液体クロマトグラフに溶出液を注入して定量する方法がある。揮発性有機化合物については、テナックス吸着管に吸着させた揮発性有機化合物を加熱脱着装置付きガスクロマトグラフ質量分析計に導入し測定する方法などがある^{49, 50)}。浮遊微生物の捕集には、落下法、ガラスインピンジャー法、そして、スリットサンプラーの理論を採用したピンホールサンプラーによる空中浮遊菌測定器が開発されている⁵¹⁾。

8. 室内ホルムアルデヒドならびに揮発性有機化合物濃度の実態

「全国規模の疫学研究によるシックハウス症候群の実態と原因の解明－総合研究報告書－」⁵²⁾のなかで、日本全国各地のシックハウス症候群に関する疫学調査がなされ、現在の我国の状況が詳細に報告された。また、第77回日本衛生学会総会において、室内空気質研究会企画シンポジウムが開催され、シックハウス症候群の実態と原因解明・予防に関する全国疫学調査⁵³⁾、シックハウス症候群の臨床的分類⁵⁴⁾、シックハウス症候群の病態⁵⁵⁾そして、室内環境測定と環境対策⁵⁶⁾について新しい視点から報告された。

新築の木質系住宅では、総揮発性有機化合物濃度が $400\mu\text{g}/\text{m}^3$ （厚生労働省の暫定指針値）を超えることがあった⁵⁷⁾。これは植物精油に原因があるものと解された。しかしながら、ここでみられた程度の濃度における植物精油による木の香りは、好意的にとらえられ、木の香りに曝露する森林浴の健康に対する有効性が報告されている^{58, 59)}。

解剖学実習室のホルムアルデヒド濃度は、実習中に指針値を超えることがあり⁶⁰⁾、ホルムアルデヒド対策の必要性が示唆されている⁶¹⁾。また、自覚症状としては、眼の刺激症状、喉の症状が実習学生から訴えられていた^{60, 62)}。

新築住宅で室内ホルムアルデヒド濃度が 0.706ppm を超えた事例があった⁶³⁾。これは、居室をホルマリン燻蒸している状況と同程度のものであり、動物実験施設では、現在でも室内消毒法としてホルマリン燻蒸が実施されている⁶⁴⁾。

建築後数年経過した木造枠組壁構法住宅で、一主婦が、マスコミ報道により自分自身の症状がシックハウス症候群に類似することから過敏状態を訴えていた。当住宅の改装工事後、ホルムアルデヒド濃度は、指針値以下となり⁶⁵⁾、当主婦の訴えは消退した。その改装工事の4年後、簡易法による室内ホルムアルデヒド濃度は、依然として指針値以下であり、当主婦の身

体症状の訴えに、シックハウス症候群に関連するものはなかった⁶⁵⁾。

3月に新築された住宅の調査では、揮発性有機化合物は、春期から夏期にかけて一過性に上昇したが、その後は低下した⁶⁶⁾。年度末の2月に改装後の教室に入室した小学生が過敏状態となり、その後、転校となった。改装教室の3月の調査では、ホルムアルデヒド濃度は、指針値以下であったが、夏期では指針値を超えた⁴⁹⁾。秋期そして冬期には低下したが、翌年の夏期に再び上昇したが指針値以下であった。室内のホルムアルデヒド濃度は、季節による気温変動にも影響されることを意識しておかねばならない。当小学生は、シックハウス症候群と診断されていたが、地域内山間部の小学校へ転校後、症状は緩和した⁴⁹⁾。空気質の改善を含めて、山間地域あるいは農村地域でのくらしや社会にある農的要素が、化学物質過敏症などの発生予防や治療に寄与することが示唆された^{66, 67)}。

高分子化合物の添加型可塑剤であるフタル酸ジ-2-エチルヘキシルは、動物実験により、ラットやマウスに肝臓がんを誘発するといわれている⁶⁸⁾。スラブコンクリートに直接、床材を施工したとき、床材中のフタル酸ジ-2-エチルヘキシルが、コンクリートのアルカリ水分と接触し、加水分解反応がおこり2-エチル-1-ヘキサノールが放散するものと考えられている⁶⁹⁻⁷²⁾。この可塑剤の分解に関しては、微生物関与の可能性が示唆されている⁷³⁾。2-エチル-1-ヘキサノールを吸入したとき、代謝産物である4-ヘプタノンが尿中に排泄されることから、代謝の観点から、生体影響の研究がおこなわれている^{74, 75)}。一方で、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルを静注したとき、人の尿中に代謝産物である、4-ヘプタノンが尿中に排泄されることが報告されている⁷⁶⁾。

9. 室内空気の汚染物質の低減対策

室内空気の汚染物質の低減法としては、

(1) 発生源を抑制するため、汚染物質の放散量が少ない建築材料を使用する、(2) 十分な換気量を確保しながら、室内に新鮮外気を取り入れる、(3) 場合によっては、汚染物質の浄化機能を有する装置や設備を適正に使用する、(4) 蒸散型の常温以下で揮発する化学物質に対してはベイクアウトによって放散を促進できる。

ホルムアルデヒドの室内濃度低下には、ホルムアルデヒド放散の少ない建築材料の利用が必要であり、国土交通省 (URL: <http://www.mlit.go.jp/>) は、一連の通達「ホルムアルデヒド放散建築材料を定める件」により、建築材料のホルムアルデヒドの放散等級を示している。また、建築基準法施行令第20条に基づき、ホルムアルデヒドに関する技術的基準が示されている。そこでは、建築材料からのホルムアルデヒド放散区分が、☆の数で4つまでに区分され、☆の数の多い建築材料ほど、ホルムアルデヒドの放散は少なくなる。

トルエンなどの有機溶剤に代えて、水性タイプの塗料を使用によることで室内への放散は少なくなるものと解されるが、建築実務上は、乾燥時間がかかるなど施工性が低下するという問題がある。また、水性塗料であっても指針値が定められていない化学物質を放散する場合があります、塗料中の揮発性有機物の分析は、継続的に研究対象となっている⁷⁷⁾。

室内浮遊粉じんや浮遊微生物粒子の除去をエアフィルターでおこなうことが期待されている。捕集される浮遊微生物粒子としては、浮遊黄色ブドウ球菌、浮遊細菌、浮遊真菌がある⁷⁸⁾。浮遊微生物粒子の吸引が感染やアレルギーの誘発そして、住建材の劣化や着色、臭気成分の放散に関わることから⁷⁹⁾、エアフィルターの有効性が期待される。

酸化チタンによる光触媒の効果は、防臭、抗菌、殺菌⁸⁰⁾、防カビ、空気の浄化、水質の浄化に応用され、さらには、殺虫剤や防カビ剤の分解⁸¹⁾に応用される。なかでも、銀系酸化チタン

による抗菌コート材による酢酸、ホルムアルデヒド、臭気、アンモニア、シガレット煙の低減に応用できることが報告された⁸²⁾。これは、酸化チタンによる汚染化学物質の分解と低減に応用できることを示している。光触媒による対策技術は、大気環境の浄化や外壁の防汚に適用され、効果もみとめられている。しかしながら、触媒反応による化学物質の除去は、条件によっては安定した除去率を長時間得ることが難しい場合があり、また、反応によって生成された化合物が、二次的汚染物質となる場合もあることから、現状では室内環境対策に用いることには、考慮すべき前提条件や解決すべき課題が多い。

自然素材である珪藻土は、臭気を吸着しやすいことから、壁材に利用され、空気質の改善に寄与することが期待されている⁸³⁻⁸⁶⁾。しかしながら、珪藻土などの無機系左官材料は、臭気成分を無害な物質に分解する機能を有しておらず、単に物理吸着をするのみと考えられるため、環境条件によっては吸着した成分を再放散することになる。加えて、これら左官材料の臭気低減性能について、学術的に定性・定量されていないため、現状では、あくまでも揮発性有機化合物を放散しない無機系装材料として取扱うべきである。また、珪藻土の乾燥作用によるダニの生息障害が報告された⁸⁷⁾。塗り仕上げなどに用いられた場合、対象室内のシリカ濃度は、懸念されることは少ないが、珪藻土採取場の現場などでは、作業環境中の高濃度シリカによるケイ肺に注意する必要がある⁸⁸⁾。

蒸暑地域では夏期の高気温により、室内では揮発性有機化合物の放散が促進されることから、自然気象によるベイクアウト効果が期待できる。しかしながら、そのような地域においても建築後3ヶ月間、閉め切り状態であった新築住宅の測定では、揮発性有機化合物濃度はほとんど低下しておらず⁸⁹⁾、ベイクアウトの効果はみられなかった。高気温下であっても適度な換

気が必要であると考えられる。ベイクアウトの方法として、一般的な電気ストーブによるもの以外にも、天井隠蔽型ファンコイルユニットの連続運転による方法⁹⁰⁾や、冷暖房両用空調機を用い、執務時間外と休日にベイクアウトをおこなう方法などがある⁹¹⁾。ところで、ホルムアルデヒドは、尿素樹脂系断熱材からの加水分解により建築材から経年的に放散することから、ベイクアウトだけでは一時的な低減効果であって、将来的にも気中濃度を十分に低減できるとはいえず、以下の方法を考慮せねばならない。

空気質汚染物質濃度の低減法としては、換気による希釈が効果的である。新建築校舎では休憩時間の換気による気中ホルムアルデヒド濃度の低減が報告されている⁹²⁾。シックハウス症候群の患者に対する換気の指導による重症化の予防⁹³⁾や、一般住宅では収納棚の換気の必要性が指摘されている⁹⁴⁾。改正建築基準法では、空気調和設備に関する技術的基準により、換気設備の設置と常時運転が義務付けされており、換気設備の適切な運転によりホルムアルデヒド等の室内汚染物質を低減できるようにしている。

10. 終わりに

シックハウス症候群は、空気中汚染物質に起因して誘発される健康障害であるが、シックハウス症候群の判定すなわち、診断基準に統一的なものが確定していない。在郷軍人病のように原因物質として、レジオネラ菌が特定されれば、「レジオネラ症」ということになり、原因物質からの回避が治療につながるものと解されるが、シックハウス症候群の原因物質の特定には、クリーンルームを使用した微量曝露試験が必須である。しかし、クリーンルームを備えた診療機関は限られているが、前述のとおり、クリーンルームの整備に関しては、医療施設等施設・設備費補助金事業により国庫補助が支出されることから、今後の取組が期待される。

治療に関しては、シックハウス症候群の原因

や病態について、次第に解明されており、その過程で有効な治療法が開発されるものと考えられる。

健康環境の確保は、生存の基盤である。シックハウス症候群や化学物質過敏症のいずれの状態であっても患者は、日常生活に障害を来とし、シックスクールでは登校できないことから教育の機会均等の原則が損なわれ、シックスオフィスであれば就労の機会が奪われることとなり、基本的人権が保障されない状態となる。「良好な空気環境があつて、健康生活が確保される。」ことを念頭において、室内空気質に関わる健康問題について、研究が推進されることになる。

文 献

- 1) 三浦運一、住居と健康、三浦運一著、住居と衛生、東京：光生館、1957：1-8.
- 2) 三浦豊彦、空気と生活、三浦豊彦著、生活の衛生学、労働科学叢書、増補改訂版第23版、東京：労働科学研究所、1981：59-78.
- 3) 三浦豊彦、自然と人工環境、三浦豊彦著、快適環境のフォークロア、川崎：財団法人労働科学研究所、1993：275-307.
- 4) パニック日本、朝日クロニクル週刊20世紀、東京：朝日新聞社、1999：2-6.
- 5) L' Abbe KA, Hoey JR, Hanley J, et al. Visits to physicians before and after exposure to urea formaldehyde foam insulation. American Journal of Public Health 1988; 78: 1489-91.
- 6) 入江建久、「室内環境と健康」の歴史的回顧－室内環境基準値の誕生まで－、室内環境 2007；10：129-35.
- 7) 梅干野晃、空気汚染と換気、梅干野晃編、住まいの環境学－快適な住まいづくりを科学する－、東京：(財)放送大学教育振興会、1995：217-31.
- 8) 池田耕一、わが国におけるSick houseシンドロームの現状と対策、特集・Sick houseシンドローム、アレルギーの臨床 2001；21：16-22.
- 9) 真鍋龍治、樺田尚樹、加藤貴彦、ほか、大型店舗内の空気汚染及び個人曝露調査、日本衛生学雑誌 2008；63：20-8.

- 10) 木村五郎, 岡田千春, 宗田良, ほか. シックハウス症候群. 総合臨床 2007; 56: 1845-7.
- 11) 田中正敏. シックハウス症候群について. 田中正敏編. 室内化学物質汚染 シックハウスの実態と対応. 東京: 松香堂, 2001: 7-17.
- 12) 関明彦, 滝川智子, 岸玲子, ほか. シックハウス症候群に係わる医学的知見の整理. 日本衛生学雑誌 2007; 62: 939-48.
- 13) 鳥居新平, 平山耕一郎, 秋山一男, ほか. シックハウス症候群と未分類の多種化学物質過敏症の分離の試み: シックハウス症候群の定義および症状. アレルギー 2006; 55: 1515-60.
- 14) 子安ゆうこ, 酒井菜穂, 今井孝成, ほか. 本邦におけるシックハウス症候群の大規模疫学調査. アレルギー 2004; 53: 484-93.
- 15) 平田衛, 荒木俊一, 鈴木亮. シックビルディング症候群とシックハウス症候群～労働衛生学的見地から～. アレルギー・免疫 2003; 10: 1610-5.
- 16) 岸玲子, 竹田誠, 金澤文子, ほか. シックハウス症候群の疫学 - 最近の知見 -. 日本医事新報 2008; No. 4370: 43-6.
- 17) 石橋美生, 遠乗秀樹, 三木猛夫, ほか. シックハウス症候群の臨床分類. 臨床環境医学 2005; 14: 46-52.
- 18) 荒木俊一, 横山和仁. 中毒学: 最近の課題と主要概念, 中毒学 - 基礎・臨床・社会医学 -. 東京: 朝倉書店, 2002: 2-8.
- 19) 相澤好治, 遠乗秀樹. 化学物質過敏症 (本態性環境不寛容状態) について - 労働衛生とのかかわり -. 産業医学レビュー 2000; 12: 171-187.
- 20) 坂部賢. シックハウス症候群と化学物質過敏症 - オーバービュー - シックハウス症候群. アレルギー・免疫 2003; 10: 1557-60.
- 21) Miller CS. Toxicant-induced loss of tolerance - an emerging theory of disease?. Environmental Health Perspectives 1997; 105 (Suppl2): 445-53.
- 22) 中野ユミ子, 吉田仁. 環境化学物質の神経過敏症誘導性評価法の試み. 大阪府立公衆衛生研究所研究報告 2003; 41: 1-11.
- 23) 三輪高喜, 八木清香, 塚谷才明, ほか. 耳鼻科領域における化学物質と室内空気環境. 日本気管食道科学会会報 2005; 56: 113-7.
- 24) 守田祐作, 上野晋, 石田尾徹, ほか. 産業現場で用いられる揮発性有機化合物 (ガス状化学物質) の有害性評価 (2) 2-エチル-1-ヘキサノールの神経伝達物質受容体に対する影響. 産業医科大学雑誌 2005; 27: 114.
- 25) 角田和彦. 小児科学からみたシックハウス症候群. 厚生労働省科学研究費健康科学総合研究事業成果発表会「あなたの健康を考えるフォーラム - シックハウス症候群・化学物質過敏症 - 最近の研究成果」, 2006.
- 26) Staudenmayer H, Kramer RE. Psychogenic chemical sensitivity: psychogenic pseudoseizures elicited by provocation challenges with fragrances. Journal of Psychosomatic Research 1999; 47: 185-90.
- 27) 辻内優子, 齋藤真理子, 熊野宏昭, ほか. 心身医学の見地からシックハウス症候群. アレルギー・免疫 2003; 10: 1578-84.
- 28) Hillert L, Musbasic V, Berglund H, et al. Order processing in multiple chemical sensitivity. Human Brain Mapping 2007; 28: 172-82.
- 29) 加藤貴彦, 黒田嘉紀, 小宮康裕. 工場労働者における化学物質過敏状態の質問票調査. 産業衛生学雑誌 2007; 49: 98-9.
- 30) 北条祥子, 吉野博, 角田和彦, ほか. 宮城県内の化学物質過敏患者に関する症例報告. 尚絅学院大学紀要 2006; 52: 113-21.
- 31) 中山邦夫, 森本兼義. 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. 職業・環境アレルギー誌 2007; 14: 34-44.
- 32) 網代太郎. シックスクールとは, 子どもの健康と学習権が危ない. 化学物質過敏症支援センター シックススクールプロジェクト, シックススクール編. 東京: 現代人文社, 2004: 3-13.
- 33) 高島浩介, 太田利子, 朴泰柱. 室内環境微生物としてのカビ. 室内環境 2007; 10: 3-10.
- 34) 秋山一男. 室内環境におけるアレルギー疾患の現状 - 真菌アレルギーを中心に -. 室内環境 2007; 10: 11-6.
- 35) 川上佑二. 室内環境中にみられるダニ類と小昆虫類. 室内環境 2007; 10: 45-67.
- 36) Robert JW, Dickev P. Exposure of children to pollutants in house dust and indoor air. Review of Environmental Contamination and Toxicology 1995; 143: 59-78.
- 37) 雨宮好文. 電磁界による健康影響の概説. 電子情報通信会誌 2005; 88: 74-9.
- 38) 山口直人. 電磁波と健康障害. 産業医学レビュー

- 2002;14:229-40.
- 39) 下 道國. ラドンと健康影響. 放射線科学 2006; 49:328-33.
- 40) 吉川翠, 阿部恵子, 小峰裕己, ほか. 住まいのQ&A 室内汚染とアレルギー. 東京: 井上書店 1999; 42-74.
- 41) 野田耕右. 化学物質簡易測定法の開発とベイクアウトによる室内空気質汚染の低減効果に関する研究. 2002年度熊本大学大学院自然科学研究科博士論文. 2003.
- 42) 有機溶剤. 新/衛生管理 厚生労働省安全衛生部労働衛生課編 東京: 中央災害防止協会. 2002:91
- 43) 植松孝悦. 第9章農薬 裁判化学. 東京: 南江堂. 1996:177-221
- 44) パラジクロロベンゼン. 化学物質の危険・有害便覧 労働省安全衛生部監修 東京: 中央労働災害防止協会. 1992:698-699
- 45) Imai N, Doi Y, Nabae K, et al. Lack of Hinokitiol (Beta-Thujaplicin) Carcinogenicity in F344/DuCrj Rats. The Journal of Toxicological Sciences 2006; 31: 357-370.
- 46) Amaral JF, Silva M, Izabel G, et al. Antinociceptive effect of the Monoterpene R-(+)-Limonene in Mice (Pharmacology). Biological and Pharmaceutical bulletin 2007; 30: 1217-1220
- 47) Wei QJ, Harada K, Ohmori S, et al. Toxicity Study of the Volatile Constitution of Myoga Utilizing Acute Dermal Irritation Assays and the Guinea-Pig Maximization Test. Journal of Occupational Health 2006; 48: 480-6.
- 48) 杉浦啓二. 化学物質による皮膚障害 塩化ビニール製品の可塑剤による接触麻疹症候群. 医薬ジャーナル 2002;38:1679-85.
- 49) 原邦夫, 森美穂子, 石竹達也, ほか. 校舎改装後2年間の小学校教室室内ホルムアルデヒドおよびVOCsの気中濃度の計時変化. 室内環境学会誌 2007;19: 97-103.
- 50) 原邦夫, 伊藤昭好, 原田幸一, ほか. 新築住宅の室内ホルムアルデヒドおよび揮発性有機化合物濃度の経時変化. 室内環境学会誌 2000;3:45-50.
- 51) 山崎省二. 空中浮遊菌測定器の生物粒子捕集性能. 室内環境 2007;10:17-22.
- 52) 岸玲子, 田中正敏, 吉村健清, ほか. 全国規模の疫学研究によるシックハウス症候群の実態と原因の解明総合研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金健康科学総合研究事業 厚生労働省. 2006.
- 53) 岸玲子. シックハウス症候群の実態と原因解明・予防に関する全国疫学調査. 日本衛生学雑誌 2007;62: 333-5.
- 54) 秋山一男, 長谷川真紀, 大友守. シックハウス症候群の臨床的分類. 日本衛生学雑誌 2007;62:336-8.
- 55) 坂部貢. シックハウス症候群の病態. 日本衛生学雑誌 2007;62:339-41.
- 56) 柳沢幸雄. 室内環境測定と環境対策. 日本衛生学雑誌 2007;62:342-4.
- 57) 原田幸一, 原邦夫, 伊藤昭好, ほか. 各種住宅室内のホルムアルデヒドならびに揮発性有機化合物濃度の比較検討. 室内環境学会誌 (平成13年度室内環境学会総会講演集) 2001;4:200-3.
- 58) Park BJ, TUNETUGU Y, UEDA K, MORISHITA T, et al. Physiological effect of Shinrin-yoku (Taking in the atmosphere of the forest) (2);1) Using HRV as an indicator (Proceedings of the 54th Meeting of Japan Society of Physiological Anthropology). Journal of Physiology anthropology 2006; 25(2): 194.
- 59) Tunetsugu Y, Park BJ, Ishii H, Ueda K, et al. Physiological effect of Shinrin-yoku (Taking in the atmosphere of the forest) (2); 2) Using Salivary cortisol and s-IgA as indicators (Proceedings of the 54th Meeting of Japan Society of Physiological Anthropology). Journal of physiological anthropology 2006; 25(2): 194-195.
- 60) Wei CN, Harada K, Ohmori S, et al. Subjective symptoms of medical students exposed to formaldehyde during a gross anatomy dissection course. International Journal of Immunopathology and Pharmacology 2007; 20 (S2): 23-25.
- 61) 高柳雅朗, 酒井真, 石川陽一, ほか. 肉眼解剖学実習における医学生の呼吸域のホルムアルデヒド濃度. 解剖学雑誌 2007;82:45-51.
- 62) 樺田尚樹, 中島民治, 菊田彰夫, ほか. 解剖学実習室における気中ホルムアルデヒド濃度評価と自覚症状調査. 産業医科大学雑誌 2004;26:337-348.
- 63) 塩田恵美. 化学物質による室内空気質汚染に関する研究. 2000年度熊本大学大学院自然科学博士前期課程建築学専攻修士論文.
- 64) 佐々木昌志, 飯田俊一郎, 岩井崇, ほか. 実験動物技

術 2005;40:21-31.

- 65) Harada K, Hara K, Wei CN, et al. Case Study of Volatile Organic Compounds in Indoor Air of a House before and after repair where sick House Syndrome occurred. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2007; 20 (S2): 69-74.
- 66) 上田厚. 農村における化学物質過敏症の実態とその予防に関する研究 (その1). 共済エグゼミネーター通信 2004; 15:10-24.
- 67) 上田厚, 林雅人, 鈴木長男, ほか. 農村における化学物質過敏症の実態とその予防に関する研究. 共済エグゼミネーター 2006;17:12-29.
- 68) Kluwe WM, Haseman JK, Huff JE. The carcinogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in perspective. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1983; 12: 159-169.
- 69) 伊藤健. シックハウス症候群からみた揮発性有機化合物について. 衛研ニュースNo.128. 山形: 山形県衛生研究所発行 2003.
- 70) 原邦夫, 中明健二. 内装後室内の2-エチル-1-ヘキサノールの気中濃度測定. 日本労働衛生工学会45回講演抄録集 2005:150-151.
- 71) 上島道博, 柴田英治, 酒井潔, ほか. 2-ヘキサノールによる室内空気汚染. 日本公衆衛生雑誌 2005; 52: 1021-1031.
- 72) 栗木茂, 村江行忠, 田中秀二郎, ほか. コンクリート直貼工法における2-エチル-1-ヘキサノールの発生に関する研究: モデルコンクリートスラブを用いた含水率と発生量に関する実験. 日本建築学会退会学術講演梗概集 (関東) 2006:961-962.
- 73) Nalli S, Horn OJ, Grochowalski AR, et al. Origin of 2-ethylhexanol as a VOC. *Environmental Pollution* 2006; 140: 181-185.
- 74) Albro PW. The metabolism of 2-ethylhexanol in rats. *Xenobiotica* 1975; 5: 625-36.
- 75) 石田尾徹, 上野晋, 吉田安弘, ほか. 2-エチル-1-ヘキサノール吸入曝露による生体影響-代謝における種と曝露濃度の影響-. 産業衛生学雑誌 2006; 48 (臨時増刊):543.
- 76) Wahl HG, Hong Q, Hildenbrand S, et al. 4-Heptanone is a metabolite of the plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19: 2576-83.
- 77) Nakashima H, Nakajima D, Yukihiro Takagi T, et al. Volatile organic compound (VOC) analysis and anti-VOC measures in water-based paints. *Journal of Health Science* 2007; 53: 311-9.
- 78) 柳宇. エアフィルターによる浮遊微生物粒子の捕集性能の評価について. 室内環境 2007;10:23-32.
- 79) 高島浩介, 太田利子, 朴泰柱. 室内環境微生物としてのカビ. 室内環境 2007;10:3-10.
- 80) Tsuang YH, Sun JS, Huang YC, et al. Studies of photokilling of bacteria using titanium dioxide nanoparticles. *Artificial Organs* 2008; 32: 167-74.
- 81) Kuehr I, Nunez O. Titanium dioxide photoinduced degradation of some pesticide, fungicide precursors. *Peat Management Science* 2007; 63: 491-4.
- 82) 長谷川秀隆, 山本尚理, 武井泰, ほか. 銀系酸化チタン抗菌コート材を用いた化学物質の低減モデル実験. 東海大学健康科学部紀要 2006;12:1-6.
- 83) 高橋勝行, 熊野康子, 唐木卓哉. 珪藻土建材の吸着性能・再放出性能に関する研究. 日本建築学会学術梗概集 (北陸):2002:415-416.
- 84) 近藤照夫. 地球環境に優しい塗り仕上げ: 珪藻土. *FINEX* 2001; 13 (76):43-4.
- 85) 菅野亨, 川村啓介, 小林正義, ほか. 珪藻土材料の脱臭能に対する湿度の影響. 粘土科学討論会講演要旨集 2002:46号:102-103.
- 86) 菅野亨, 川村啓介, 小林正義, ほか. 珪藻土材料の脱臭能に対する湿度の影響. 粘土科学 2003;42:178.
- 87) Cook DA, Wakefield ME, Bryning GP. The physical action of three diatomaceous earth against the cuticle of the flour mite *Acarus siro* L. (Acar: Acaridae). *Pest Management Science* 2008;64:141-146.
- 88) Hughes JM, Weill H, Harvey Checkoway H, et al. Radiographic evidence of silicosis risk in the Diatomaceous Earth Industry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158 (3): 807-14.
- 89) 野田耕右, 原田幸一, 原邦夫, ほか. 新築住宅における化学物質による室内空気質汚染の調査. 環境の管理 2002;39:1-8.
- 90) 劉瑜. Bake-OutによるVOCs汚染の低減とその効果の評価. 室内環境学会誌 2002;5:1-6.
- 91) 北村祐一, 太谷雅広, 岡田真人, ほか. 空調設備を利用した室内空気中化学物質の低減に関する実態調査.

室内環境学会誌 2005;8:41-46.

- 92) 竹熊美貴子, 大村厚子, 斉藤貢一. 学校施設における室内気中化学物質の低減化対策 -換気の効果-, 室内環境学会誌 2005;8:35-9.
- 93) 今井奈妙. 化学物質過敏症看護外来の役割に関する検討 シックハウス症候群と診断されていた自己免疫性疾患患者の事例を通して. 三重看護学誌 2006;8:87-92.
- 94) 太塚健次, 松村年郎, 濱田実香. 居住環境内における化学物質汚染の実態調査. 室内環境学会誌 2002;5:23-35.

A review of sick-house syndrome from the viewpoint of environmental medicine

Koichi Harada¹⁾, Chang-Nian Wei²⁾, Kunio Hara³⁾, Kosuke Noda⁴⁾,
Asako Hasegawa⁵⁾, Osamu Matsushita⁶⁾, Yukari Noguchi⁷⁾, Shoko Ohmori²⁾,
Keiko Minamoto²⁾, Qingjun Wei⁸⁾, and Atsushi Ueda²⁾

- 1) Department of Microbiology and Environmental Chemistry, School of Health Sciences, Kumamoto University.
- 2) Department of Preventive and Environmental Medicine, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University.
- 3) Department of Environmental Medicine, School of Medicine, Kurume University
- 4) Kumamoto University Innovative Collaboration Organization
- 5) Department of Architecture, Faculty of Engineering, Kumamoto University
- 6) Division of Public Policy and Society, Graduate School of Social and Cultural Sciences, Kumamoto University
- 7) Department of Health Sciences, School of Medicine, Kyushu University
- 8) The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China

Abstract

Sick building syndrome (SBS) is known as a group of signs and symptoms related with poor indoor air quality in office buildings and residences in the late 1970s. Indoor air pollution by chemical substances also caused sickness, called "sick house syndrome (SHS)" in Japan, meaning SBS in residences. Firstly, the background of this social issue is described by comparing the difference between SHS and SBS. Next, the definition of SHS, health-related regulations and policies published by Japanese Ministries are summarized. We refer to the characteristics and methods of measuring chemicals and observing indoor chemical pollution at actual sites. We then suggest how to control the health effects of indoor air pollution. Finally, we conclude that healthy indoor air should be a fundamental right when studying in schools, working in offices, and living in residences.

key word: Sick house syndrome, Indoor environment, Health, Indoor air quality

総説

スギおよびヒノキ花粉アレルゲンに結合する 糖タンパク質糖鎖の構造特性と免疫活性

前田 恵¹⁾, 岡野光博²⁾, 木村吉伸³⁾, 大槻剛巳¹⁾

1) 川崎医科大学衛生学

2) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

3) 岡山大学大学院自然科学研究科

抄 録

花粉症の原因物質、花粉アレルゲンはその殆どが糖タンパク質であり、哺乳類には存在しない β 1-2キシロースと α 1-3フコースを有する植物抗原性糖鎖（*N*-グリカン）が結合する場合が多い。本研究では植物抗原性*N*-グリカンの花粉症発症への関与を解明するため、代表的なスギ花粉アレルゲンCry j1, Jun a1およびヒノキ花粉アレルゲンCha o1に結合する*N*-グリカンの構造解析、植物抗原性*N*-グリカンとIgEの結合性および*N*-グリカンの免疫活性測定を行った。その結果、花粉アレルゲンCry j1, Jun a1にはLewis a エピトープ（Gal β 1-3（Fuc α 1-4）GlcNAc β 1-）を有する植物抗原性*N*-グリカンが結合していることを初めて明らかにした¹⁻³⁾。更に植物抗原性*N*-グリカンはIgEに対する直接のエピトープには成り得ないが、スギ花粉症患者Th2細胞からのIL-4産生を有意に抑制することを見出し、植物抗原性*N*-グリカンが花粉症の有効な治療薬となる可能性を示唆した⁴⁾。

はじめに

花粉症や食物アレルギーを引き起こす植物由来のアレルゲンは、アスパラギン残基のアミド窒素に糖鎖が*N*-グリコシド結合した糖タンパク質である場合が多く、それら糖鎖のほとんどが植物に特徴的な β 1-2結合キシロースと α 1-3

結合フコースを有するアスパラギン結合型糖鎖（*N*-グリカン）である⁵⁻⁸⁾。このような哺乳動物には存在しない植物に特徴的な*N*-グリカンは、哺乳動物にとって強い抗原性を示すことが知られている^{9, 10)}。そこで本研究では、花粉アレルゲンに結合している植物*N*-グリカンと花粉症発症との相関を明らかにする研究の一環として、スギ花粉アレルゲン（Cry j1, Jun a1）およびヒノキ花粉アレルゲン（Cha o1）に結合している*N*-グリカンの構造特性と抗原性糖鎖の免疫活性について解析した。

〒701-0192

倉敷市松島577

川崎医科大学衛生学

前田 恵

T E L 086-462-1111

F A X 086-464-1125

方 法

1. スギ, ヒノキ花粉アレルゲンに結合するN-グリカンの糖鎖構造解析

日本スギ花粉アレルゲン (Cry j1), アメリカスギ花粉アレルゲン (Jun a1) およびヒノキ花粉アレルゲン (Cha o1) からヒドラジン分解 (100℃, 12時間) によって糖鎖を切り出し, N-アセチル化, ピリジルアミノ化により蛍光標識糖鎖 (PA-糖鎖) を調製した¹⁴⁾。各々のPA-糖鎖は逆相及びサイズフラクショネーションHPLCによって精製した後, 2次元糖鎖マッピング, ESI-MS分析, MS/MS分析及びグリコシダーゼ消化により構造解析を行った。

2. Cry j1特異的IgEの植物N-グリカンによる競合阻害ELISA

スギ花粉抽出物に特異的なIgE抗体が陽性の日本スギ花粉症患者45名 (7~81歳, 平均33.60±19.61歳) のうち, スギ花粉アレルゲンCry j1に対するIgE抗体が陽性であった40名について競合阻害ELISAを行った。阻害作用は, 植物抗原性N-グリカン (Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂およびGlcNAc₂Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂) と非抗原性N-グリカン (Man₉GlcNAc₂) について検定した。ELISAプレートはラット抗ヒトIgEモノクローナル抗体でコートし, ブロッキング後, 血清サンプルを添加し37℃で2時間反応させた。予め混合しておいたビオチン化Cry j1 (終濃度6 nM) とN-グリカン (終濃度0, 30, 300, 3000 nM) を加え, 37℃で2時間IgEとCry j1の結合を行い, 続いて37℃で1時間アビジンHRPとの反応後, TMB基質による発色を行った。反応は5%リン酸で停止させ450 nmの吸光度を測定した。

3. 植物N-グリカンのCry j1特異的なTh2細胞への作用

7名のスギ花粉症患者 (21~43歳, 平均31.29±8.48歳) 由来末梢血単核球からCry j1に

特異的なT細胞株を樹立した。N-グリカンは植物抗原性N-グリカン (Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂) と非抗原性N-グリカン (Man₉GlcNAc₂) を用い, Th2細胞をCry j1で再刺激する際に, 0.5, 5, 50 μMになるように添加し, トリチウムチミジンの取り込み量を指標とした細胞増殖, ELISA法によるIL-4産生, IFN-γ産生の測定を行った。

結 果

1. Cry j1, Jun a1およびCha o1に結合するN-グリカンの構造的特徴

表1にまとめたように, スギ花粉アレルゲンCry j1, Jun a1およびヒノキ花粉アレルゲンCha o1は植物抗原性N-グリカンのコア構造となるMan₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂の非還元末端側にβ1-2結合したGlcNAcを有するGlcNAc₁~₂Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂を主に有していた。更にCry j1とJun a1については, これらのN-グリカンの非還元末端側にLewis aエпитープ (Galβ1-3 (Fucα1-4) GlcNAcβ1-) を有する植物抗原性N-グリカンが結合しており, その存在比はCry j1, 約50%, Jun a1, 約25%であった。それに対して, ハイマンノース型N-グリカンはCha o1のみから約11% (Man₉GlcNAc₂, Man₇GlcNAc₂) 見出された。

2. Cry j1特異的IgEと植物N-グリカンの結合性

植物抗原性N-グリカンおよび非抗原性N-グリカンは, いずれについても殆どの花粉症患者由来IgEとCry j1との結合を著しく阻害しなかった (図2)。しかしながら40人中9人は植物抗原性N-グリカン (Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂およびGlcNAc₂Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂) によって結合が阻害されており, 植物抗原性N-グリカンはメジャーなIgEエпитープには成り得ないけれどもマイナーなIgEエпитープとなることが示唆された。

表 1. スギ花粉アレルゲン Cry j1, Jun a1 およびヒノキ花粉アレルゲン Cha o1 に結合している *N*-グリカンの構造 (文献¹⁻³⁾ を改編)

Proposed Structures	Relative amount (%)			
	Cry j1	Jun a1 (A)	Jun a1 (B)	Cha o1
$\begin{array}{c} \text{GlcNAc}\beta 1-2 \left\{ \begin{array}{l} \text{Man}\alpha 1-6 \\ \text{Man}\alpha 1-3 \end{array} \right. \text{Man}\beta 1-4 \text{GlcNAc}\beta 1-4 \text{GlcNAc} \\ \text{Xyl}\beta 1 \quad \text{Fuc}\alpha 1 \end{array}$	nd	nd	3%	nd
$\begin{array}{c} \text{GlcNAc}\beta 1-2 \text{Man}\alpha 1-6 \\ \text{GlcNAc}\beta 1-2 \text{Man}\alpha 1-3 \end{array} \text{Man}\beta 1-4 \text{GlcNAc}\beta 1-4 \text{GlcNAc} \\ \text{Xyl}\beta 1 \quad \text{Fuc}\alpha 1$	47%	75%	76%	89%
$\begin{array}{c} \text{Fuc}\alpha 1-4 \left\{ \begin{array}{l} \text{GlcNAc}\beta 1-2 \text{Man}\alpha 1-6 \\ \text{Gal}\beta 1-3 \text{GlcNAc}\beta 1-2 \text{Man}\alpha 1-3 \end{array} \right. \text{Man}\beta 1-4 \text{GlcNAc}\beta 1-4 \text{GlcNAc} \\ \text{Fuc}\alpha 1 \quad \text{Xyl}\beta 1 \quad \text{Fuc}\alpha 1 \end{array}$	38%	23%	21%	nd
$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta 1-3 \text{GlcNAc}\beta 1-2 \text{Man}\alpha 1-6 \\ \text{Gal}\beta 1-3 \text{GlcNAc}\beta 1-2 \text{Man}\alpha 1-3 \end{array} \text{Man}\beta 1-4 \text{GlcNAc}\beta 1-4 \text{GlcNAc} \\ \text{Fuc}\alpha 1 \quad \text{Xyl}\beta 1 \quad \text{Fuc}\alpha 1$	15%	2%	nd	nd
$\begin{array}{c} \text{Man}\alpha 1-2 \text{Man}\alpha 1-6 \\ \text{Man}\alpha 1-3 \quad \text{Man}\alpha 1-2 \text{Man}\alpha 1-3 \end{array} \text{Man}\beta 1-4 \text{GlcNAc}\beta 1-4 \text{GlcNAc}$	nd	nd	nd	2%
$\begin{array}{c} \text{Man}\alpha 1-2 \text{Man}\alpha 1-6 \\ \text{Man}\alpha 1-2 \text{Man}\alpha 1-3 \end{array} \text{Man}\beta 1-4 \text{GlcNAc}\beta 1-4 \text{GlcNAc}$	nd	nd	nd	9%

Nd: not detected.

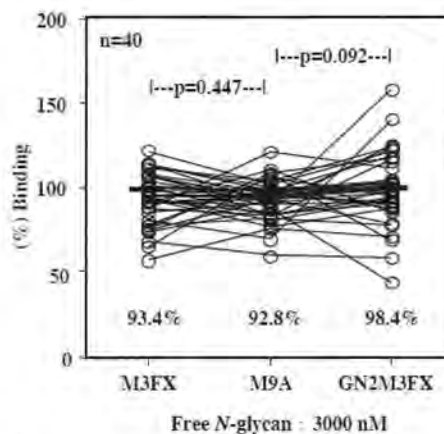


図 1. 植物 *N*-グリカンによるスギ花粉アレルゲン Cry j1 とスギ花粉症患者 IgE との結合阻害効果. M3FX, Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂; M9A, Man₉GlcNAc₂; GN2M3FX, GlcNAc₂Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂. (文献⁴⁾ より引用)

3. 植物N-グリカンの細胞性免疫活性

植物抗原性N-グリカン (Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂) は、スギ花粉症患者由来Cry j1特異的なT細胞増殖およびTh2型サイトカインであるIL-4産生を濃度依存的に抑制した (図3-2)。一方、非抗原性N-グリカン(Man₉GlcNAc₂)はT細胞の細胞増殖やサイトカイン産生にはなんら影響を与えなかった (図3-1)。

考 察

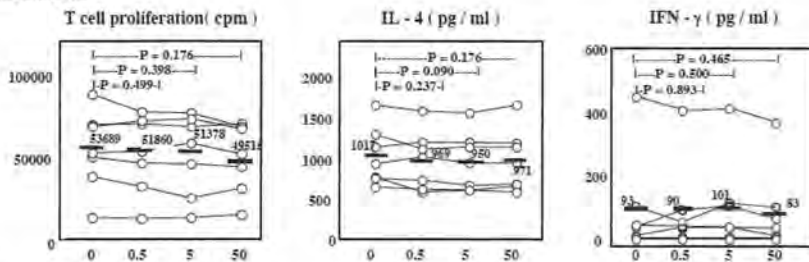
スギ花粉アレルゲンCry j1, Jun a1およびヒノキ花粉アレルゲンCha olに結合しているN-グリカンの構造解析を行った結果、スギ花粉アレルゲンからはLewis aエпитープを有する植物抗原性N-グリカンを含む4種類のN-グリカンを、ヒノキ花粉アレルゲンからはハイマンノース型N-グリカンを含む3種類の構造を同定できた (表1)。Cry j1, Jun a1およびCha olはアミノ酸配列の相同性が高いため¹²⁾ N-グリカンの構造は非常に類似していた。しかしながら

Lewis aエピトープを有する構造はアレルゲンによって存在比が大きく異なっており、それぞれの花粉における種々のグリコシルトランスフェラーゼ^{13, 14)} の発現程度が影響していると推察された。

更に植物抗原性N-グリカンはCry j1に特異的なIgEのメジャーなエピトープにはならないが (図2), Cry j1特異的なTh2細胞の増殖やIL-4産生を抑制することを明らかにした (図3)。これらの植物抗原性N-グリカンがIgEの直接的なエピトープであるか、長い間議論的であったが¹⁵⁻¹⁷⁾、本研究結果によりメジャーなエピトープにはならないことが示唆され、糖鎖とその周辺のペプチドが構築する立体構造を考慮する必要があると考えられた。

また、植物抗原性N-グリカン (Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂) が花粉症患者Th2細胞のCry j1特異的なIL-4産生を抑制することから花粉症治療薬としての可能性が示されており、今後のIL-4産生抑制の分子メカニズム解明が期待さ

(1) Man₉GlcNAc₂



(2) Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂

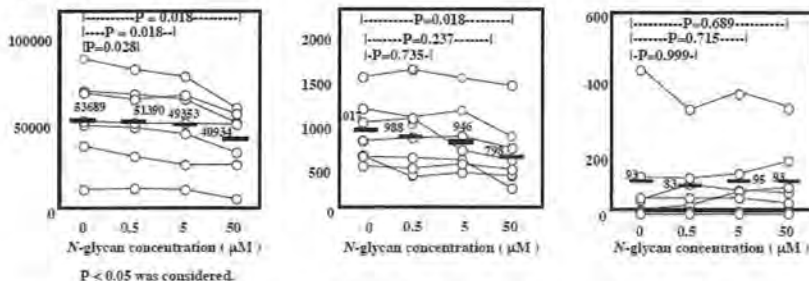


図2. Cry j1特異的Th2細胞に対する植物N-グリカンの免疫抑制活性 (文献⁴⁾より引用)

れる。加えて、スギ花粉アレルゲンから同定されたLewis aエピトープを有するN-グリカンは分泌型の糖タンパク質からも見出されており^{6, 8, 12, 18)}、免疫活性や植物における生理学的機能の解明に興味を持たれる。

文 献

- 1) Maeda M, Kamamoto M, Hino K, et al. Glycoform analysis of Japanese cedar pollen allergen, Cry j 1. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005; 69: 1700-5.
- 2) Kimura Y, Kamamoto M, Maeda M, et al. Occurrence of Lewis a epitope in N-glycans of a glycoallergen, Jun a 1, from mountain cedar (*Juniperus ashei*) pollen. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005; 69: 137-44.
- 3) Kimura Y, Kuroki M, Maeda M, et al. Glycoform analysis of Japanese cypress pollen allergen, Cha ol 1: A Comparison of the glycoforms of cedar and cypress pollen allergens. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008; 72, in press
- 4) Okano M, Kimura Y, Kino K, et al. Roles of major oligosaccharides on Cry j 1 in human immunoglobulin E and T cell responses. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 770-8
- 5) Fichette-Lainé AC, Gomord V, Cabanes M, et al. N-Glycans harboring the Lewis a epitope are expressed at the surface of plant cells. *Plant J.* 1997; 12: 1411-1417.
- 6) Wilson IBH, Zeleny R, Kolarich D, et al. Analysis of Asn-linked glycans from vegetable foodstuffs: widespread occurrence of Lewis a, core a 1-3-linked fucose and xylose substitutions. *Glycobiology.* 2001; 11: 261-274.
- 7) Alisi C, Afferni C, Iacovacci P, et al. Rapid isolation, characterization, and glycan analysis of Cup a 1, the major allergen of Arizona cypress (*Cupressus arizonica*) pollen. *Allergy.* 2001; 56: 978-984.
- 8) Navazio L, Miuzzo M, Royle L, et al. Monitoring endoplasmic reticulumN-to-golgi traffic of a plant carlentin by protein glycosylation analysis. *Biochemistry.* 2002; 41: 14141-14149.
- 9) Faye L, Chrispeels MJ. Common antigenic determinants in the glycoproteins of plant, mollusks and insect. *Glycoconjugate.* 1988; 5: 245.
- 10) Faye L, Gomord V, Fitchettelaine AC, et al. Affinity Purification of Antibodies Specific for Asn-Linked Glycans Containing1→3Fucose or 1→2Xylose. *Anal. Biochem.* 1993; 209: 104.
- 11) Natsuka S, and Hase S. Analysis of N- and O-glycans by pyridylamination. *Methods Mol. Biol.* 1998; 76: 101-113
- 12) Midoro-Horiuti T, Goldblum RM, Kurosky A, et al. Molecular cloning of the mountain cedar (*Juniperus ashei*) pollen major allergen, Jun a 1. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 613-617.
- 13) Strasser R, Bondili JS, Vavra U, et al. A unique beta1, 3-galactosyltransferase is indispensable for the biosynthesis of N-glycans containing Lewis a structures in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell.* 2007; 19: 2278-92.
- 14) Wilson IB. Identification of a cDNA encoding a plant Lewis-type alpha1, 4-fucosyltransferase. *Glycoconj.* 2001a; 18: 439-447.
- 15) Garcia-Casado G, Sanchez-Monge R, Chrispeels MJ, et al. Role of complex asparagine-linked glycans in the allergenicity of plant glycoproteins. *Glycobiology.* 1996; 6: 471-7.
- 16) van Ree R, Cabanes-Macheteau M, Akkerdaas J, et al. Beta (1, 2) -xylose and alpha (1, 3) -fucose residues have a strong contribution in IgE binding to plant glycoallergens. *J Biol Chem.* 2000; 275: 11451-8.
- 17) Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy.* 2001; 56: 478-90.
- 18) Maeda M, and Kimura Y. Glycoform Analysis of N-Glycans Linked to Glycoproteins Expressed in Rice Culture Cells: Predominant Occurrence of Complex Type N-Glycans. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006; 70: 1356-1363.

Structural Features and Immunoactivity of *N*-Glycans Linked to Cedar and Cypress Pollen Allergens.

Megumi Maeda¹⁾, Mitsuhiro Okano²⁾, Yoshinobu Kimura³⁾, Takemi Otsuki¹⁾

1) Department of Hygiene, Kawasaki Medical School

2) Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Okayama University
Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences.

3) Department of Biofunctional Chemistry, Division of Bioscience, Okayama
University Graduate School of Natural Science and Technology

Abstract

Many plant allergens such as pollen allergens are glycosylated and bear highly antigenic *N*-glycans with β 1-2 xylosyl and α 1-3 fucosyl residues. As a first step to reveal immunological activity of antigenic plant *N*-glycans involved in pollinosis, we first analyzed the structural features of *N*-glycans linked to cedar and cypress pollen allergens, Cry j1 (Japanese cedar), Jun a1 (mountain cedar), and Cha o1 (Japanese cypress). The structural analysis showed that all pollen allergens bear highly antigenic *N*-glycans, GlcNAc₂Man₃Xyl₁Fuc₁GlcNAc₂, as a major structure. In the case of cedar pollen allergens, Cry j1 and Jun a1, we revealed that the Lewis a epitope (Gal β 1-3 (Fuc α 1-4) GlcNAc β 1-) structure occurred at non-reducing end of oligosaccharides. Next, we examined immunological activities of the antigenic *N*-glycan such as reactivity towards IgE from pollinosis patients or effect to T-cell responses. Although plant complex type *N*-glycan didn't inhibit the binding of IgE to Cry j1, the *N*-glycan suppressed the production of IL-4 from Cry j1-specific Th2-cells. This result suggested plant complex type *N*-glycans may be useful as glycodrug for pollinosis therapy.

key word: *N*-glycan; pollen allergens; Lewis a epitope; IL-4; pollinosis

食餌依存アスピリン誘発アナフィラキシーと思われる 1 例

渡邊直人^{2) 1)}、牧野莊平³⁾、福田 健¹⁾

1) 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科

2) 聖マリアンナ医科大学 呼吸器・感染症内科

3) 東京アレルギー疾患研究所

抄 録

症例は、48歳男性。現病歴として、ラーメン、ギョーザを食べた2時間半後にプラバスタチン10mgとケロリン®1包（サリチル酸600mg）を服用し、その1時間後に全身に掻痒を伴う蕁麻疹出現し、近医受診した。約1分間の意識消失を認めたが、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬の投与により軽快した。既往歴に、フライ物の食後にケロリン®を服用し、同様に蕁麻疹出現したことが4回程あり、今回原因精査のため入院となった。

入院時所見では、WBC 6600/ul (Eo 2.8%)、CH50 47U/ml、IgE 343IU/mlと上昇し、RASTでは、小麦、ライ麦がclass2と陽性であった。

入院中に経口負荷試験を行い、アスピリン1g以上と菓子パン（添加物含む）との組み合わせで全身に蕁麻疹が出現した。負荷前後の血中ヒスタミン、ロイコトリエンD4値には差がなかった。

また、同様にプラバスタチン、セデスG®、塩酸チアラミドと菓子パンの組み合わせでは変化は認めず、種々のサリチル酸系薬剤単独および菓子パン単独負荷、さらに食パン（添加物含まない）とサリチル酸系薬剤との組み合わせでも変化は認められなかった。

以上より、添加物（着色料、保存料など）を含む小麦粉食品に一定量（1.2g）以上のサリチル酸系薬剤が関与することにより、アナフィラキシー症状が出現したと考えられた。

緒言

食物アレルギーは経口摂取によるもの、皮膚との接触によるもの、運動や温熱などの物理的因子との相互作用によるものなど種々報告され

ている。食物アレルギーとしては、牛乳、卵、小麦粉、ソバ、大豆、ピーナッツなどに多く、小児によく見受けられるが、成人にも認められ、現在でも食物摂取によりアナフィラキシー症状が出現する症例に時折遭遇する。

一方、アスピリンや非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）によるアスピリン喘息またはアスピリン過敏症も近年より注目されている。

我々は、小麦粉にアレルギーを有するが、小麦粉食品の単独摂取では症状出現せず、アスピ

〒283-8555

千葉県東金市求名1番地

城西国際大学 薬学部 薬理学講座

渡邊 直人

Tel & Fax : 0475-53-4590

E-mail: drnaotow@juu.ac.jp

リンとの相互作用により出現したと思われる蕁麻疹およびアナフィラキシーの貴重な 1 例を経験したので、ここに報告する。

症例：47 歳 男性。 職業：大工。

主訴：蕁麻疹、アナフィラキシーショック。

家族歴：長女がエビアレルギー。長男がサバアレルギー。

既往歴：高脂血症。蕁麻疹。片頭痛。

嗜好：喫煙歴 30 本/日 30 年。飲酒はビール 1 本/日。ペットの飼育歴はなし。

現病歴：ラーメン、ギョウザを食した 2 時間後に、常備薬のプラバスタチン（メバロチン®）10mg と頭痛のため市販薬のケロリン® 1 包（サリチル酸 600mg）を服用した。その 1 時間半後に頸部から始まり全身に広がる疼痛と掻痒を伴う蕁麻疹出現し近医受診した。この際に約 1-2 分間の意識消失を来したが、ステロイド薬（ハイドロコチゾン）、抗ヒスタミン薬（マレイン酸クロルフェニラミン）、グリチルリチン製剤の静脈内投与により改善に至った。翌日当科受診し、問診上フライ物の食後にケロリン®を服用し、同様に蕁麻疹出現したことが 4 回程あり、原因精査のため入院となった。

入院時現症：血圧 147/105mmHg、体温 35.9℃、脈拍 64/分。眼瞼、眼球結膜に貧血、黄疸を認めず、口腔内に異常なく、表在リンパ節触知せず、全身に皮疹は認められなかった。胸部聴診上ラ音、心雑音は聴取されなかった。腹部所見に異常は認めず、浮腫はなく、神経学的所見に特に異常は認められなかった。

入院時検査所見を表 1 に示す。赤沈が 1 時間値で 15mm と軽度亢進。末梢血では白血球 6600/ul 中好酸球数 184.8 で、免疫学的には IgE が 343U/mg と高値であった。生化学的には特に異常値認めず、動脈血ガス分析では軽度の低酸素高炭酸血症を呈した。

入院時胸部 X 線写真では、特に異常所見は認められなかった。

表 1. 入院時検査所見

末梢血：		生化学：	
WBC	6600 / μ l	GOV	21 IU/l
Seg	63.1%	GPT	32 IU/l
Ea	2.8%	LDH	338 IU/L
Ba	0.2%	ALP	171 IU/l
Mo	6.2%	γ -GTP	29 IU/l
Ly	27.7%	T-Bil	0.7mg/dl
RBC	491 $\times$ 10 ⁴ / μ l	TP	7.7 g/dl
Hb	14.2 g/dl	Glu	122mg/dl
Ht	42.7%	BUN	16 mg/dl
PLT	19.8 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Cr	0.9 mg/dl
ESR	15mm/h	Na	140 mEq/l
CRP	<0.4 mg/dl	K	4.5 mEq/l
		Cl	102 mEq/l
動脈血ガス分析：		免疫学：	
PH 7.44 PCO ₂ 46.7 mmHg		IgG	1720mg/dl
PO ₂ 71.8 mmHg BE -0.2		IgE	343 U/ml
		CH50	47 U/ml
			C3 96mg/ml C4 30 mg/ml

入院中に施行した検査結果

入院中に施行したアレルギー検査結果は表 2 に示すごとくで、IgE-RAST では小麦とライ麦が各々 class 2 と陽性であった。その他表 3 に示すように、運動負荷試験、小麦粉食品による食物負荷およびさらには運動負荷の相加試験、薬剤経口負荷試験などを施行したが、いずれも陰性であった。

表 2. アレルギー検査結果

スクラッチテスト	
吸入系 37 種：すべて陰性、食餌系 37 種：すべて陰性	
IgE-RAST	
小麦：クラス 2、ライ麦：クラス 2、その他：クラス 0	
DLST	
メバロチン®：陰性、ケロリン®：陰性	
パッチテスト	
商品名®：メバロチン、リボバス、ケロリン、パファリン、PL 顆粒、セデス G、ボルタレン、インダシン、バキソ、ボンタール、ロキソニン、ソランタール	
すべて陰性	

表 3. 負荷試験結果

運動負荷試験（トレッドミル：傾斜 10° 60m/分 6 分間）	
一負荷前後で著変なし	
食パン（小麦粉）試食 1 時間後に運動負荷試験	
一試食前後・運動前後で著変なし	
薬剤内服試験（1/100 量→1/10 量→3/10 量→1（通常量））	
商品名®：メバロチン、ケロリン、パファリン、PL 顆粒、ソランタール、ペントイル	
すべて陰性	
メバロチン（5mg）1P とケロリン 1P の併用一陰性	

しかし、パファリン®内服試験終了2時間後に偶然菓子パン（日糧）を食したところ、約30分後に体幹を主に蕁麻疹が出現した。

このエピソードをもとに、表4に示すプロトコールに準じて、種々の薬剤および小麦粉食品との相乗効果を比較検討した。

また、各々の負荷前後で、血中ヒスタミン・血小板活性化因子（PAF）・ロイコトリエンD₄・E₄値を測定した。

結果を表5に示す。アスピリン1gと菓子パン（添加物含む）との組み合わせでは、頸部にわずかに蕁麻疹が出現した程度であったが、アスピリン2g・パファリン®2錠・ケロリン®

1包と菓子パン（添加物含む）との組み合わせでは、いずれも全身に蕁麻疹出現し（図1）、アナフィラキシー症状出現直前に、抗ヒスタミン薬等の処置を要した。

一方、食パンやこしあん・クリームを除いた菓子パン、およびこしあん・クリームのみとの組み合わせでは反応は認められなかった。

さらに、アセチルサリチル酸系以外の薬剤で、プラバスタチン、セデスG®（ピリン系）、塩基性の塩酸チアラミド（ソランタール®）と菓子パンの組み合わせでは変化は認められなかった。

負荷試験陽性を認めた負荷前後において、血

表4. プロトコールデザイン

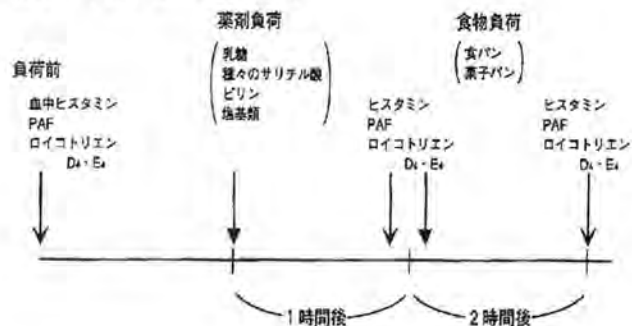


表5. 経口負荷試験結果

食物	薬剤 (アスピリン 除く)	乳糖	アスピリン			パファリン 2T(660mg)	ミニマックス 2g(1g)	ケロリン 1P(800mg)	セデスG 1P	ソランタール 1T
			500mg	1g	2g					
食パン	1ヶ	(-)	(-)							
	3ヶ		(-)			(-)				
菓子パン (こしあん クリーム 添加物)	含		(-)	(±)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
菓子パン (こしあん クリーム)	抜き					(-)				
こしあん + クリーム						(-)				

※ 血中ヒスタミン・PAF・ロイコトリエン D₄・E₄はいずれも有意な上昇は認められなかった。

表6. 組成

アスピリン=アセチルサリチル酸のみ		
バファリン (1錠中)	アセチルサリチル酸	330mg
	ダイアルミニウム	150mg
	アルミニウムグリシネート	50mg
	炭酸マグネシウム	100mg
ケロリン (1包中)	アセチルサリチル酸	600mg
	無水カフェイン	60mg
ミニマックス (1錠中)	アセチルサリチル酸	600mg
	賦形剤	266mg
	(澱粉・白糖・結晶セルロース)	
	結合剤 (水あめ)	50mg
	コーティング剤	178mg

菓子パン (日糧型)

含材料名:小麦粉、こしあん、フラワーペースト、砂糖、卵、マーガリン、イースト、イーストフード、ポピーシード、黒ゴマ、食塩、ビタミンC、乳化剤、膨張剤、香料、酸味料、増粘多糖類、保存料 (ソルビン酸K)、着色料 (カロチン・ビタミンB2)



図1. 経口負荷試験後に出現した全身の蕁麻疹

中ヒスタミン、PAF、ロイコトリエンD4・E4値は、いずれも有意な上昇を示さなかった。

表6に使用した薬品と菓子パンの組成を示す。

まとめ

以上の結果より、添加物 (着色料、保存料など) を含む小麦粉食品と一定量 (アスピリンとして1.2g) 以上のアセチルサリチル酸系薬剤の相加作用により、アナフィラキシー症状が出現したものと考えられる。

考察

小麦粉食品とアスピリンの各々単独投与では無症状であるが、両者の同時摂取・服用により出現したアナフィラキシー症状の1例を経験した。

表5の結果および表6の組成に注目すると、この患者は添加物 (保存料・着色料) を含有する小麦粉食品に、ある一定量以上のアセチルサリチル酸系薬剤が関与することで、その相乗ないし相加効果によりアレルギー反応が出現するものと考えられる。

市販薬でもあるバファリン®やケロリン®は純粋に含有されているアスピリン量より約2倍の血中サリチレート濃度を示すことが知られている。今回バファリン®2錠 (アスピリン含量

660mg)、ケロリン®1包 (アスピリン含量600mg) と小麦粉食品で反応を認め、アスピリン1gでは擬陽性、ミニマックス1gでは反応を認めなかったことより、血中サリチレート濃度が1.2g以上を示すアスピリン服用量が必要であると推測される。

本邦においても近年、本症例のような食物抗原とアスピリンの相乗ないし相加効果により出現するアナフィラキシーの報告¹⁾²⁾が散見されるが、その機序の詳細はいまだ明らかではない。アスピリン内服で惹起されたとする食餌依存運動誘発アナフィラキシーの報告³⁾においても、実際は食物と運動では反応が起こらず、運動に関係なく食物 (パン) とアスピリンの内服により発疹が出現したことより本症例同様の1例と考える。同様に、菅原⁴⁾もアスピリン負荷でアナフィラキシーが誘発された小麦アレルギーの1例を報告⁴⁾している。しかしながら、アスピリンが食物抗原に作用するだけでなく、運動負荷が加わることにより初めて症状が出現する報告⁵⁾⁶⁾もある。

一方、アスピリン関与の喘息やアレルギーの報告^{7)~9)}はいくつか知られているが、これらの機序においても不明な点があり、以下の仮説が考えられている。

1. アスピリン過敏 (喘息)¹⁰⁾¹¹⁾: 酸性NSAIDsにより

- 1) アラキドン酸代謝系におけるシクロキシゲナーゼ (cyclooxygenase) 阻害作用により拡張型プロスタグランディン (PG) 合成を抑制し、気道収縮を惹起する^{[12][13]}。
- 2) アラキドン酸代謝系がもう一方のリポキシゲナーゼ (lipoxygenase) 系に流れ、強力な気道収縮物質であるロイコトリエンC₄・D₄・E₄が生成される^{[12][13]}。
- 3) その他の仮説^[4]: 血小板異常説など。

2. 薬剤アレルギー: 1 型または 4 型アレルギー反応

3. 薬疹^[5]

1) アレルギー

2) 中毒

本症例においては、ピリン系薬剤では反応を認めず、上記 1. のアスピリン過敏における機序は考え難い。また、発症時間はいずれも 2 時間以内であり、4 型アレルギー反応は否定的である。アスピリンと食物の相乗作用によることより中毒疹ではないと考えられる。アスピリンを抗原と考える 1 型アレルギー反応は否定出来ないが、一定量以上を要する点に疑問が残る。

一方、食餌依存運動誘発アナフィラキシーは Kidd ら^[16] により報告され、その後も多数の報告^{[17]-[19]}が認められているが、なかでも小麦粉による報告^{[20]-[22]}が多い。小麦のアレルゲンとしてはグルテンが知られている^[23]。

食餌依存運動誘発アナフィラキシーの発症機序に関しては、

- ①運動により食物抗原の吸収が促進され、肥満細胞が抗原刺激をさらに受け易くなる。
 - ②肥満細胞上の特異的 IgE 抗体と食物抗原が結合することが運動による肥満細胞の脱顆粒を促進する。
 - ③運動により皮膚と血管の感受性が高まる。
 - ④自律神経系の反応の変化。
- などが仮説とされている^[24]。

本症例におけるアスピリンは物理的因子として考えられ、むしろ上述した運動に当てはまる

役割を果たしているのではないかと推測される。

つまり、小麦粉アレルゲンがアスピリン投与による代謝変化で、症状として明らかになったのではないかと考えられる。

しかし、アスピリン関与のアレルギー機序においては種々複雑であり、いまだ不明な点が多い。今後の一層の報告に期待し、解明、検討していくことが大切である。

なお、本症例はアレルギーの臨床 (15: 696-700, 1995) に掲載され、要旨は第 38 回日本職業・環境アレルギー学会にて発表した。

文 献

- 1) 土肥 真, 須甲松伸, 杉山温人, アスピリン服用が増悪因子として作用したと思われる Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis の 3 症例. アレルギー 1990; 39: 1062-1064.
- 2) 高田智也, 松本喜美, 池田光徳, 小玉 肇, パンとアセチルサリチル酸の同時投与で生じた食餌依存性サリチル酸誘発性アナフィラキシーショック. 臨床 2003; 57: 239-42.
- 3) 余語宏介, 山崎佐和, 松井 隆, ほか, アスピリン内服で惹起された食物依存運動誘発アナフィラキシーの 1 例. アレルギーの臨床 2005; 25 (12): 64-66.
- 4) 菅原万理子, 相原道子, 小島実緒, ほか, アスピリン負荷にてアナフィラキシーを誘発した小麦アレルギーの 1 例. 日皮アレルギー 2005; 13: 8-12.
- 5) Aihara M, Yamakawa Y, Chiba Y, et al, A case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by exercise after administration of wheat and acetyl salicylic acid. *Env Dermatol* 1999; 6: 247-253.
- 6) 芦田雅士, 西岡恵里, 原田 晋, ほか, 症状誘発にアスピリン前投与を必要としたエビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの 1 例. *皮膚臨床* 1998; 40: 2091-2094.
- 7) Grzelewska-Rzymowska I, Szmidi M, Rozniecki J. Aspirin-induced neutrophil chemotactic activity (NCA) in patients with aspirin-sensitive

- urticaria after desensitization to the drug. J Invest Allergol Clin Immunol 1994; 4: 28-31.
- 8) Juhlin L, Michaelsson G, Zetterstrom O. Urticaria and asthma induced by food-and-drug additives in patients with aspirin hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 1972; 50: 92-98.
- 9) Katz Y, Goldberg N, Kivity S. Localized periorbital edema induced by aspirin. Allergy 1993; 48: 366-369.
- 10) 筒井英太. アスピリン喘息の病態に関する研究. 岡山医誌 1994; 106: 231-238.
- 11) Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 34-36.
- 12) 末次 勤, 津田美奈子, 鈴木真砂. アスピリン喘息. 日本臨床 1987; 45: 113-7.
- 13) 鈴木真砂, 梅田博道. アスピリン喘息. 現代医療 1989; 21: 38-42.
- 14) 榎原博樹, 末次 勤. アスピリンぜん息. 呼吸 1993; 12: 990-1001.
- 15) Simon RA. Adverse reactions to drug additives. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 623-30.
- 16) Kidd JM III, Cohen SH, Sosman AJ, et al. Food dependent exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1983; 71: 407-411.
- 17) 牧野荘平. アレルギー疾患. 臨床栄養 1984; 64: 683-8.
- 18) 渡辺 尚, 坂本裕二, 友永淑美. 食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの1例 本邦報告24症例との比較を含めて. アレルギー 1990; 39: 1523-1528.
- 19) 三宅 健, 河盛重造, 吉田隆実. 2種の食物が関与したと考えられたFood-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxisの1例. アレルギー 1988; 37: 53-56.
- 20) Katsunuma T, Iikura Y, Akasawa A. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. Ann Allergy 1992; 68: 184-8.
- 21) 阿久津郁夫, 本島新司, 池田康子, ほか. Food-Dependent Exercise-induced Anaphylaxisの3例. アレルギー 1989; 38: 277-284.
- 22) 杉山 裕, 福島啓太郎, 上松一永. 小麦アレルギーによる運動誘発アナフィラキシー. 小児科臨床 1990; 43: 1219-1221.
- 23) Morita M, Matsuo H, Mihara S, et al. Fast w-gliadin is a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. J of Dermatological Science 2003; 33: 99-104.
- 24) 十字文子. 食餌依存性運動誘発アナフィラキシー. 臨床医 1994; 20: 89-92.

A case of food-dependent aspirin induced anaphylaxis

Naoto Watanabe^{2, 1)}, Sohei Makino³⁾, Takeshi Fukuda¹⁾

1) Department of Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo University School of Medicine¹

2) Division of Respiratory and Infectious Diseases Department of Internal Medicine, St.Marianna University School of Medicine

3) Tokyo Allergic Disease Research Institute

Abstract

A 48 years-old man had about 4 times episodes of anaphylaxis with generalized urticaria within 1 hour after eating foods containing wheat and taking KerorinR 1 bundle (salicylic acid 600mg).

In laboratory findings; WBC 6600/ul (Eo 2.8%) and IgE 343IU, wheat and rye were class2 in IgE-RAST.

In oral challenge test, urticaria appeared to the whole body in combination of aspirin more than 1g with a sweet roll contained additives. There was no difference in histamine and leukotriene D in blood before and after the examination.

Moreover, there were no changes in the combination of pravastatin sodium, Cedes G^R and tiaramide hydrochloride with a sweet roll in similarly challenge test.

Therefore, we considered that anaphylaxis appeared when the aspirin more than about 1g participated in wheat foods containing additives and diagnosed a food-dependent aspirin induced anaphylaxis.

key word: anaphylaxis, urticaria, aspirin, food dependent, wheat

シイタケ栽培による過敏性肺炎の 2 例

青木 悠¹⁾、石塚 全¹⁾、久田剛志¹⁾、清水泰生¹⁾、宇津木光克¹⁾、
小野昭浩¹⁾、小池陽子¹⁾、関 香織¹⁾、土橋邦生²⁾、森 昌朋¹⁾

1) 群馬大学大学院病態制御内科学 呼吸器・アレルギー内科

2) 群馬大学医学部 保健学科

抄 録

椎茸栽培に関連した過敏性肺炎の 2 症例を長期にわたって経過観察した。

症例 1. 58 歳女性。38 歳時より椎茸栽培に従事していたが、53 歳頃よりビニールハウスに入ると咳嗽が出現し、発熱、息切れを自覚した。その後、椎茸栽培の時期になるとビニールハウスに入らなくても咳嗽が出現し、症状は年々増悪を認めた。抽出した椎茸胞子抗原に対する沈降抗体、リンパ球幼若化反応はともに陽性であり、環境誘発試験でも咳嗽、発熱などの症状が出現し、椎茸胞子による過敏性肺炎と診断した。椎茸栽培を中止し 13 年間経過し在宅酸素療法を受けているが、呼吸機能の増悪は緩徐である。

症例 2. 48 歳女性。湿性咳嗽、粘調痰が出現するようになり、胸部 CT にて両側肺にスリガラス影が認められた。気管支肺胞洗浄液の所見などにより、臨床的に過敏性肺炎と診断された。椎茸胞子抗原との関連は証明できなかったが、*Micropolyspora faeni* に対する沈降抗体は陽性であった。PSL 投与にて、スリガラス影と自覚症状の改善を認めた。現在もマスクをして椎茸栽培に従事しているが、病変の進行は認められない。

緒 言

日本には多くの食用きのこがあり¹⁾、シイタケ栽培においては、近年、原木栽培に対する菌床栽培の割合が増加している。今回、シイタケ

栽培者に発症した過敏性肺炎の 2 例を長期にわたって経過観察したので報告する。

症 例

症例 1

症例：58 歳（初診時）女性。

主訴：息切れ、咳嗽、喀痰、発熱。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：昭和 48 年頃よりビニールハウス内でのシイタケ栽培に従事していた。昭和 61 年頃から、ビニールハウスに入って仕事をすると

〒371-8511

群馬県前橋市昭和町 3-39-15

群馬大学大学院病態制御内科学

呼吸器・アレルギー内科

青木 悠

TEL 027-220-8123

FAX 027-220-8123

E-mail: a-haruka@showa.gunma-u.ac.jp

咳嗽を自覚し、夕方になると発熱、咳嗽、喀痰が出現するようになったが、医療機関を受診してはいなかった。平成3年、検診で胸部単純X線写真にて異常陰影を指摘され、精査加療目的に平成4年1月当科入院となった。

初診時現症：身長155cm、体重60kg (BMI=20.1)、体温35.2℃、血圧126/88mmHg、脈拍72/分、呼吸数30回/分、両側胸部にラ音を聴取した。心雑音なく、表在リンパ節を触知せず、ばち状指を認めた。

検査所見：白血球数の軽度上昇とリンパ球分画の増加を認め、LDH (基準値) は547U/ℓで上昇していた (Table 1) 呼吸機能検査では拡散能の低下を認め、動脈血酸素分圧が58.7 Torrと低下していた。

画像所見：胸部単純X線 (Fig.1) および胸部CT写真 (Fig.2) では、下肺野優位の両側性網状影が認められた。

入院後経過：気管支肺胞洗浄 (以下BAL) では総細胞数が $8.55 \times 10^6/\text{ml}$ と上昇し、リンパ球分画は53%と増加していた。経気管支肺生検

(以下TBLB) の結果、リンパ球浸潤を伴う間質性変化と線維化を認めた。実際に椎茸栽培小屋で2時間過ごしてもらい、環境誘発試験を施行した (Fig. 3)。試験開始4時間後、咳嗽、喀痰、息切れ、全身倦怠感が出現した。また、身体学的所見としてはfine crackleの増強、38.6℃の発熱を認めた。また%VCは95%から68%へ低下した。白血球数は6800/ μl から14500/ μl



Fig.1 Chest radiograph on admission showed reticular shadows predominantly in the lower lung fields.

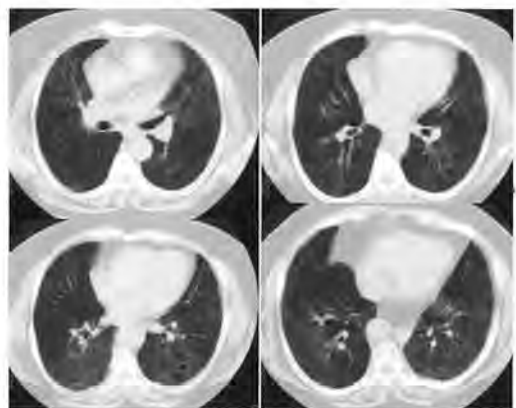


Fig. 2 Chest computed tomography showed interstitial pneumonia with mild fibrosis throughout both lungs.

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Pulmonary function test	
RBC	434x10 ⁴ / μl	VC	2.23L
Hb	13.0 g/dl	%VC	90.3%
Ht	38.7 %	FVC	2.26L
WBC	9700 / μl	FEV _{1.0}	1.86L
Neutro	5340 / μl (55.3 %)	FEV _{1.0} %	82.3%
Lymph	3630 / μl (37.6 %)	%DLCO	56.2%
Mono	200 / μl (2.1%)	Blood gas analysis (room air)	
Eosino	210 / μl (2.2%)		
Baso	70 / μl (0.07%)		
PLTS	32.5 x10 ⁴ / μl		
Biochemistry		BALF	
TP	8.3 g/dl	Total cell count	$8.55 \times 10^6/\text{ml}$
T-Bil	0.9 mg/dl	Lymphocytes	53%
AST	22 IU/l	Monocytes	8%
ALT	16 IU/l	Granulocytes	23%
ALP	216 IU/l	Eosinophils	13%
LDH	547 IU/l	CD4/CD8	1.63
Na	139 mEq/l		
K	4.3 mEq/l		
Cl	97 mEq/l		
Glu	115 mg/dl		
T-Chol	223 mg/dl		
CRP	0.5 mg/dl		
ESR	37mm/h		

に増加し、CRPは0.1mg/dlから4.0mg/dlに上昇した。

シイタケ胞子抗原抽出液を用いて患者末梢血リンパ球の幼若化反応試験を施行したところ466%と陽性であった。(正常範囲<200%)、また各種真菌に対する沈降抗体はシイタケ胞子抗原抽出液において陽性であった (Table 2)。

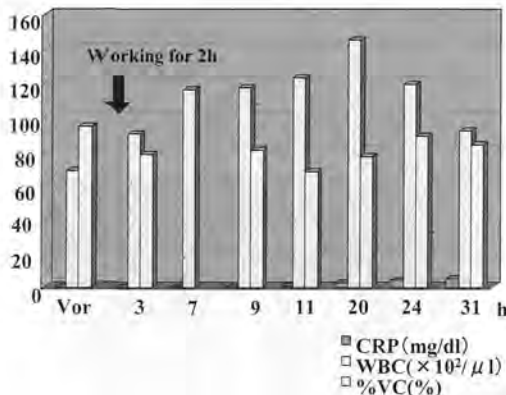


Fig 3. An environmental provocation test was performed by taking the patient inside her mushroom cultivating building for 2h. She exhibited an increase of the fine crackling sounds, fever (38.6°C), and a decrease of %VC from 95% to 68%. The leukocyte count increased from 6800 to 14500/ μl , and the CRP increased from 0.1 to 4.0mg/dl.

Table 2 Precipitating antibodies detected by Ouchterlony's method

	Case 1	Case 2
<i>Shiitake mushroom spores</i> Extract	(+)	(-)
<i>Aspergillus fumigatus</i> Extract	(-)	(-)
<i>Pullularia pullurans</i> Extract	(-)	(-)
<i>Micropolyspora faeni</i> Extract	(-)	(+)
<i>Cryptosporidia cortica</i> Extract	(-)	(-)

+ : A precipitating line was found
- : no precipitating lines were found

以上からシイタケ栽培による過敏性肺炎と診断し、PSL40mg/day内服を開始し、以後5mgずつ漸減した。PSL内服開始2ヶ月後には胸部CT写真にて下葉の網状影の改善が認められた。本患者は入院後、椎茸栽培を中止し13年経過している。現在、在宅酸素療法を受けているが、呼吸機能の増悪は緩徐である。

症例2

症例：48歳（入院時）女性

主訴：咳嗽

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：昭和49年よりシイタケ栽培に従事している。平成10年2月頃、湿性咳嗽、黄色粘調痰が出現するようになった。その後、喀痰は白色透明となったが、咳嗽が続いていた。同年4月、胸部単純X線にて肺門リンパ節腫脹、胸部CTにて両肺野のスリガラス陰影が認められ、精査、加療目的に当科入院となった。

現症：身長144.5cm、体重47.8kg (BMI=22.9)、体温36.1°C、血圧122/69mmHg、脈拍72/分、呼吸数10回/分、両側にfine crackleを聴取した。

検査所見：白血球は6,700/ μl と正常範囲であったが、リンパ球分画が42%と上昇していた。また、LDHは365IU/lと軽度上昇が認められた。呼吸機能検査、動脈血液ガス所見は正常範囲であった (Table 3)。

画像所見：胸部CT写真では両側肺全体に淡いスリガラス陰影が認められた (Fig.4)。

入院後経過：気管支鏡検査を施行した (Table 3)。BAL中の総細胞数が $8.55 \times 10^6/\text{ml}$ と上昇し、リンパ球分画は62.4%と増加していた。TBLBでは、過敏性肺臓炎に特異的な病理像は得られなかった。シイタケ抗原抽出液を用いて吸入誘発試験を試みた結果、試験開始7時間後、 PaO_2 の低下が認められた (Fig. 5)。患者血清を用いてシイタケ胞子

Table 3 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Pulmonary function test	
RBC	446×10 ⁴ /μl	VC	1.92L
Hb	12.4 g/dl	%VC	78.0%
Ht	36.9%	FVC	1.0L
WBC	6700/μl	FEV _{1.0}	0.843L
Neutro	3417/μl (51%)	FEV _{1.0} %	84.3%
Lymph	2814/μl (42%)	%DLCO	95.5%
Mono	335/μl (5%)	Blood gas analysis (room air)	
Eosino	67/μl (1%)	pH	7.419
Baso	67/μl (1%)	pCO ₂	41.0 Torr
PLTS	24.7×10 ⁴ /μl	pO ₂	75.9 Torr
Biochemistry		A-a DO ₂	22.8 Torr
TP	8.5 g/dl	BALF	
T-Bil	0.4 mg/dl	Total cell count	8.55×10 ⁶ /ml
AST	21 IU/l	Lymphocytes	62.4%
ALT	12 IU/l	Monocytes	32.8%
ALP	191 IU/l	Granulocytes	4.8%
LDH	365 IU/l	Eosinophils	0.0%
Na	138 mEq/l		
K	4.1 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		
T-Chol	188 mg/dl		
CRP	0.3 mg/dl		
ESR	63 mm/hr		

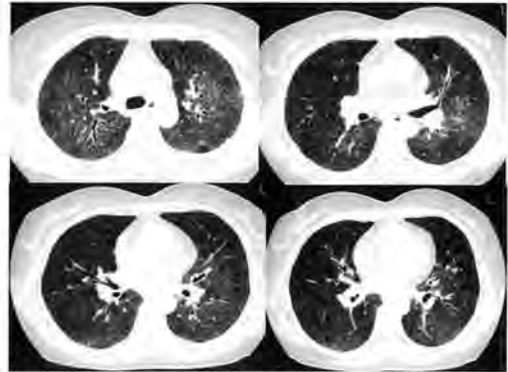
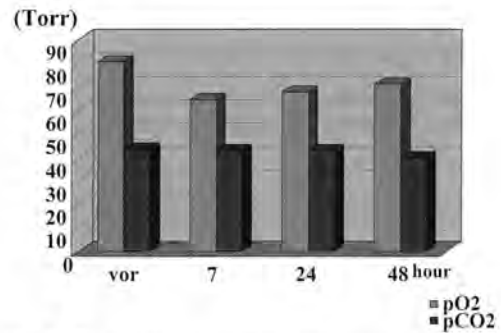


Fig. 4 Chest computed tomography scan on admission revealed diffuse ground glass opacity.

Fig. 5 The oxygen partial pressure of arterial blood was decreased from 79.8 Torr to 62.5 Torr by inhalation provocation of the *Shiitake mushroom spores* Extract.

抗原と*Micropolyspora faeni*抗原に対する沈降抗体をOuchterlony法にて調べたところ、*Micropolyspora faeni*抗原に対する沈降抗体を認めた (Table 2)。

以上より過敏性肺炎と診断し、PSL30mg/dayの投与を開始した。両側肺のスリガラス陰影の改善と症状の改善が認められた。現在もマスクをしてシイタケ栽培に従事しているが、病変の進行は認められない。

考 察

シイタケは年中栽培されており、ビニールハウス内での栽培は、胞子の浮遊する時期にはハウス内が胞子により空気が霞むことがある¹⁾。また、ハウス内の加湿が必要であり、シイタケ以外の真菌属が生息する可能性が高い。このような職場環境から、きのこ栽培者に発症する過敏性肺炎には、きのこ栽培過程に混入繁殖した真菌などを抗原とするもの (mushroom worker's lung) と、きのこ胞子自身を抗原と

するものがある。きのこ胞子吸入により発症した例は、本邦では1981年中沢らが初めて報告し、シイタケ栽培者肺と命名した²⁾。キノコ胞子に起因する過敏性肺炎はこれまでにナメコ³⁾、エリンギ⁴⁾、本シメジ⁵⁾などの栽培に関連して発症する例が報告されている。今回経験した1例目はシイタケ胞子抽出物に対する沈降抗体が陽性であり、リンパ球幼若化反応も陽性であった。また環境誘発試験でもほぼ完全な症状の再燃が認められた。以上から、いわゆる mushroom worker's lungとは異なり、シイタケに由来する抗原により引き起こされた過敏性

肺炎と考えられた³⁾。2例目はシイタケ抽出液吸入試験でpO₂の低下を認めたことに加えて、*Micropolyspora faeni* に対する沈降抗体が陽性であったことから、シイタケ胞子に由来する抗原のほか、シイタケ栽培環境に由来する抗原の関与も示唆された。

シイタケ菌床栽培は平成元年頃から始まった原木栽培に代わる新しい栽培方法である。オガクズなどを固めた培地に、シイタケ菌種を接種する。主に施設栽培のため、ハウスで栽培できることや、原木栽培に比べて重労働ではないため、菌床栽培は増加傾向にあり、現在では国内の生シイタケ生産量の約6割を占める⁶⁾。平成17年度、群馬県農業従事戸数は62,715戸であり、そのうちシイタケ栽培を行っているものは1,822戸（2.91%）である。生椎茸全国生産量64,443tのうち5,034t（7.8%）を占め、全国シェア第1位となっている。生シイタケ生産では、ここ数年菌床栽培が急速に普及し、群馬県でも原木栽培が主流であったが、全体の33%が菌床栽培を占め、菌床栽培が増加傾向にある⁷⁾。以上のことから、今後、群馬県におけるシイタケ栽培による過敏性肺臓炎の発症リスクは高まるのではないかと予想される。本疾患を防ぐためにも従事中のマスクの着用を徹底し、抗原暴露を避けることが重要である。また、ハウス内のシイタケ菌床栽培においては換気を含めた職場環境の改善も検討していく必要がある。

結 語

今回、私たちは椎茸栽培に伴う過敏性肺炎の2例を長期にわたり経過観察したので若干の文献的検討を加え報告した。

文 献

- 1) 宮崎洋生ら。エリンギ茸による職業過敏性肺臓炎の1例。日呼吸会誌41(11)。2003:827-833。
- 2) 中沢次男ら。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1981:11:934-938
- 3) 宇津木光克ら。吸入誘発試験にて二相性の低酸素血症を示したナメコ胞子に起因する過敏性肺臓炎の一例。アレルギーの臨床19(6)1999:58-62。
- 4) 津島健司ら。本シメジによる過敏性肺臓炎の姉妹例。日呼吸会誌38(8)。2000:599-604
- 5) M.Murakami. Decreased pulmonary perfusion in hypersensitivity pneumonitis caused by Shiitake mushroom spores. Journal of internal medicine 1997; 241: 85-88
- 6) 農業経済新聞社ホームページより<http://www.noukei.jp/kyuhp/index.html>
- 7) きのこ菌床栽培における作業環境等調査報告書。平成14年林野庁

Two cases of hypersensitivity pneumonitis induced by cultivation of Shiitake Mushroom

Haruka Aoki¹⁾, Tamotsu Ishizuka¹⁾, Takeshi Hisada¹⁾, Yasuo Shimizu¹⁾,
Mitsuyoshi Utsugi¹⁾, Akihiro Ono¹⁾, Yoko Koike¹⁾, Kaori Seki¹⁾,
Kunio Dobashi²⁾, Masatomo Mori¹⁾

1) Department of Medicine and Molecular Science, Gunma University

Graduate School of Medicine

2) Gunma University School of Health Sciences

Abstract

We encountered two cases with hypersensitivity pneumonitis related to Shiitake cultivation for a long term.

The first case, a 58-year-old female patient who had been engaged in growing Shiitake mushroom for 33 years. When she was 53 years old, she began to have a dry cough, fever up, sputum, and dyspnea in the mushroom house. The environmental provocation test yielded clinical symptoms similar to those experienced in the mushroom house. Furthermore, test of precipitation and lymphocyte proliferation in response to Shiitake mushroom extracts were positive. A diagnosis of hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom was confirmed.

We initiated the administration of prednisolone 40mg/day. The dose was gradually decreased. Her symptoms and bilateral reticular shadow were markedly improved by prednisolone therapy. She retired from Shiitake cultivation after she was admitted into the hospital.

The second case, a 48-year-old woman who complained productive cough and sputum 5 years ago. Chest computed tomography scan on admission reveal diffuse ground glass opacity. The lymphocyte proliferation test was negative against the extracts of *Shiitake mushroom*, but positive against extracts of *Micropolyspora faeni*. We diagnosed the case as hypersensitivity pneumonitis caused by environment of mushroom cultivation.

Her symptoms and bilateral reticular shadow were markedly improved on prednisolone therapy.

She was discharged and returned to work.

key word: Shiitake mushroom, Hypersensitivity pneumonitis, Mushroom worker's lung,
Lymphocyte stimulation test

珪肺症例CD4+CD25+分画における活性化T細胞の混入と 制御性T細胞の早期細胞死の可能性

林 宏明¹⁾, 三浦由恵¹⁾, 前田 恵¹⁾, 村上周子¹⁾,
熊谷直子¹⁾, 西村泰光¹⁾, 草加勝康²⁾, 大槻剛巳¹⁾

1) 川崎医科大学衛生学

2) 草加病院

抄 録

珪肺症の重要な合併症のひとつに自己免疫疾患が知られている。近年、CD4+CD25+Foxp3+制御性T細胞 (Treg) が生体内での自己認識の制御に重要な役割を担っていることや自己免疫疾患の発症を抑える役割を持つことが明らかにされてきた。我々は制御性T細胞 (Treg) に特異的な遺伝子である*foxp3*の発現を珪肺症例と健常人で検討し、健常人で認められたTreg分画であるCD4+CD25+細胞集団での高発現と、非Treg分画のCD4+CD25-での極少発現が、珪肺症例で消失し両分画で低発現となっていることを報告した。今回は活性化T細胞マーカーである*pd-1*遺伝子レベルの発現を、健常人と珪肺症で検討した。健常人においてはCD4+CD25+の分画とCD4+CD25-の両分画ともに発現量は低かったが、珪肺症例では健常人より両分画で発現が高く、特にCD4+CD25+の分画ではその傾向が強かった。また、アポトーシスに関連するFas分子の膜発現について注目したところ、CD4+Foxp3+分画におけるFasの発現レベルは珪肺症由来Tregで健常人由来に比し、有意に高発現であった。これらの結果より、珪肺症例のCD4+CD25+分画には珪酸曝露に伴う慢性活性化T細胞が混入し、珪肺症例のFas発現の高いTregでは容易にアポトーシスに陥る可能性が示唆された。これらによって珪肺症例ではCD4+Foxp3+ Tregを慢性活性化T細胞が置換すると共に、Fas高発現にてTregが失われ、CD4+CD25+分画の機能の減衰が生じていると推察された。これらの機序が自己寛容の破綻を招いていると示唆された。

緒 言

珪酸 (SiO₂) 曝露を受けている珪肺症例では、呼吸器障害のみならず様々な自己免疫疾患の合併が知られている。慢性関節リウマチを合併するCaplan症候群や強皮症、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎などの合併も多く報告されている¹⁻⁴⁾。また、豊胸術などでシリコンを体内にもつ症例においても同様の自己免疫疾患

〒701-0192
倉敷市松島 577
川崎医科大学 衛生学
大槻 剛巳
TEL 086-462-1111
FAX 086-464-1125
e-mail: takemi@med.kawasaki-m.ac.jp

の合併が疫学的にも報告されており⁵⁻⁶⁾、珪酸がヒトの免疫系に影響を及ぼすこと、特に自己寛容の破綻などを生じる可能性があることが想定される。

近年CD4+CD25+Foxp3+制御性T細胞(Treg)が⁸⁾、通常は反応性T細胞の自己/非自己抗原に対する反応を抑制するように機能して自己寛容維持に重要な役割を果たしており、この機構が破綻すれば自己免疫疾患の発症につながることが示されてきている⁷⁻¹⁰⁾。さらに、Tregの質・量の変化によっては腫瘍免疫、移植免疫など多彩な免疫反応に影響が及び、病態形成の根幹を担っているとも考えられている。*foxp3*は内在性Tregの発生・分化のマスター制御遺伝子であり、その突然変異では制御性遺伝子の発生異常を起こし、その結果として自己免疫病、炎症性腸炎、アレルギーなどが発症する⁷⁻¹⁰⁾。

珪酸暴露によるTリンパ球の検討は今までにいくつか報告されているが¹¹⁻¹³⁾、我々も、珪肺症例における免疫学的異常、とくに最近ではTregの検討を行ってきた。それらの概略を記すと、

1. 健康人末梢血単核球を珪酸と共培養することによるCD69 (T細胞活性化指標) の膜表面への誘導^{13, 15)}。
 2. 抗核抗体のタイターや血清IL-2の上昇例の存在¹⁴⁻¹⁵⁾。
 3. CD4+CD25+分画の機能の減少¹⁴⁻¹⁵⁾。
 4. Treg特異的遺伝子である*foxp3*, *ctla-4*の遺伝子発現が⁸⁾反応性T細胞と同程度に減弱¹⁴⁻¹⁵⁾。
- などである^{13, 15)}。

本研究では、珪酸の長期慢性的暴露を受け続けてきた珪肺症例を自己免疫疾患の発症前段階と捉え、CD4+25+分画への慢性活性化T細胞(Tact)の混入についてTactの特異的指標となる*pd-1*遺伝子を用いて検討した。加えて、活性化によって変化が予想される細胞死受容体であ

るFas (CD95) 分子についてもTregにおいて検討した。結果を踏まえて、珪酸暴露における自己寛容の異常を生じる可能性について言及したい。

対象と方法

対象

岡山県備前市草加病院で経過観察中のじん肺検診にて国際労働機構 (ILO) 2000年の診断基準を充たす塵肺症の診断がついている耐火煉瓦工場従業員の症例32例 (男30名、女2名、平均年齢74.9歳) と健康人5例 (男2名、女3名、平均年齢32.2歳) で行われた。検体は書面にてインフォームドコンセントが得られた症例、健康人のみから採取された。また、本研究は、川崎医科大学および草加病院での倫理委員会にて許可されたものである。

遺伝子発現

ヘパリン加で採血された末梢血をFicoll-Hypaque法による比重遠心で末梢血単核球 (PBMC) とし、fluorescein isocyanate (FITC) 標識抗ヒトCD25モノクローナル抗体 (Beckman Coulter 社, 米国) とphycoerythrin (PE) 標識抗ヒトCD4モノクローナル抗体 (Beckman Coulter 社) にて室温30分染色後、FACS Aria (BD Bioscience社, 米国) を用いて、Tregならびに、CD4+CD25-の反応性T細胞 (Tres) を収集した。収集した細胞より全RNAを抽出後cDNAを作成し、*pd-1*の遺伝子発現をリアルタイムPCR法を用いて*gapdh*発現量との相対比で検討した。プライマーの塩基配列は以下に示す。

pd-1 (forward:
GTGTCACAACTGCCCCAAC,
reverse:
CTGCCCTTCTCTCTGTCACC,
増幅サイズ162 bp)
gapdh (forward:

GAGTCAACCGATTTGGTCGT,
reverse:
TTGATTTTGGAGGGATCTCG,
増幅サイズ238bp)

なお、反応はfluorescence thermocycler (Mx3000PR QPCR System, Stratagene社、米国) を用いて行われ、個々の症例でのそれぞれの分画での相対的発現度は、

A : *gapdh* 増幅の一定蛍光輝度までのサイクル数

B : 同一輝度までの標的遺伝子 (*pd-1*) 増幅に要したサイクル数

式: $1/2^{[B-A]}$ とし、*gapdh* 発現を1.0として、算出した。

また、増幅産物は、アガロースゲルにて単一産物となっていたことを確認した。

末梢血における制御性T細胞のFas発現

同様にして得られたPBMCを、fluorescein isocyanate (FITC) 標識抗ヒトCD4モノクローナル抗体 (BD Pharmingen社)、Allophycocyanin (APC) 標識抗ヒトCD95 (Fas) モノクローナル抗体 (BD Pharmingen) にて室温30分染色後、膜透過性の処理を行い、phycoerythrin (PE) 標識抗ヒトFoxp3モノクローナル抗体 (eBioscience社) で細胞質内染色を30分間行った。Tregとして特異的であるCD4+Foxp3+分画のFas (CD95) の発現をFACS Aria (BD Bioscience社) を用いて解析し、平均蛍光強度 (mean fluorescent intensity: MFI) の検討を行った。

統計学的解析

pd-1 遺伝子発現あるいはFas膜発現の度合いの群間比較は、Fisher's PLSD testを用いた。なお統計ソフトはStatView version 5.0 (SAS institute社、米国) を使用した。

結果

珪肺症例における活性化T細胞指標遺伝子の発現

図1に*pd-1* 遺伝子発現の検討結果を示す。*pd-1*は活性化したT細胞に特異的に発現し、制御性T細胞には発現していないとされている¹⁶⁾。つまり、Tactでは発現しているがTregでは発現していないため、両細胞群の違いをみるのに有用である¹⁷⁾。今回の検討の結果、健康人においてはCD4+CD25+とCD4+CD25-の両分画ともに発現量は低かったが、珪肺症ではCD4+CD25-の分画では健康人より発現が高く、特にCD4+CD25+の分画ではその傾向が強かった。健康人の検体数が少なかったが、この違いは大きく有意な所見と考えている。この所見と、我々が以前に報告した実験系での健康人末梢血T細胞における早期活性化指標であるCD69分子の誘導が、アスベストとの共培養では起こらないにもかかわらず珪酸との共培養で惹起されること¹⁸⁾を併せて考慮すると、珪酸曝

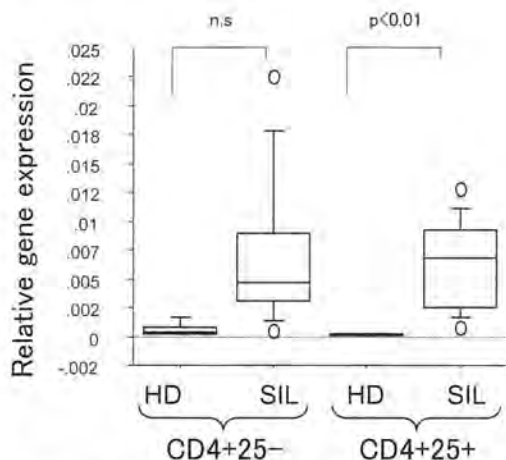


図1：珪肺症例ならびに健康人における活性化T細胞特異的発現遺伝子*pd-1*の発現。HD: healthy donors (健康人), SIL: silicosis patients (珪肺症例)。それぞれの群の末梢血単核球よりCD4+25-ならびにCD4+25+分画を収集し、*pd-1*遺伝子発現をリアルタイムRT-PCR法にて解析した。

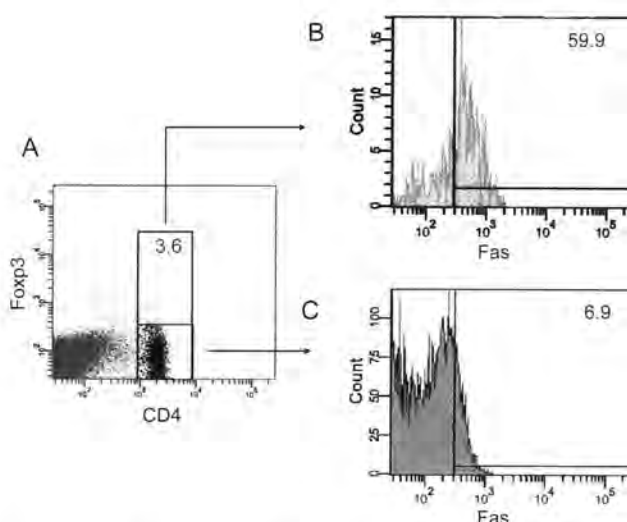


図2：健常人におけるCD4+Foxp3+およびCD4+Foxp3-分画におけるFas分子の膜発現。健常人よりから得られた末梢血単核球を染色後、フローサイトメーターで解析したうち一例を示す。パネルAは、末梢血単核球をCD4とFoxp3で展開した結果を示すが、CD4+Foxp3+で表されるTreg分画は3.6%であった。CD4+Foxp3+、CD4+Foxp3-のそれぞれの分画の膜表面Fas発現の結果を順にパネルBおよびCに示す。Foxp3+分画では59.9%、Foxp3-分画では6.9%のFas陽性率であった。

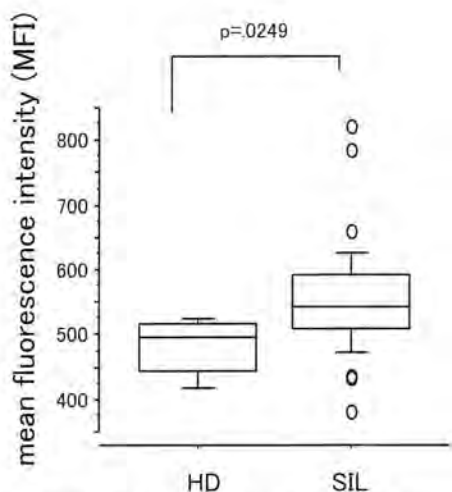


図3：珪肺症例ならびに健常人におけるTregの膜表面Fas分子発現の比較。HD: healthy donors (健常人), SIL: silicosis patients (珪肺症例)。検討は膜表面Fas分子の平均蛍光強度 (Mean fluorescent intensity: MFI)を比較して行った。

露が慢性的にかつ緩やかにT細胞を活性化していると考えられる。

末梢血におけるTregのFas発現

Tregに特異的であるCD4+Foxp3+の細胞集団はFasを高発現しており、Fas-Fas ligand (FasL) の系を介してアポトーシスを起こし、末梢から除去される¹⁸⁻¹⁹⁾。図2に示すように、健常人におけるCD4+Foxp3+の細胞集団はFasを高発現しているが、CD4+Foxp3-の細胞集団ではFasは低発現であった。また珪肺症例、健常人でのCD4+Foxp3+細胞集団のFasの発現を平均蛍光強度 (mean fluorescent intensity: MFI) で比較したところ、図3に示すようにCD4+Foxp3+分画のFasの発現は珪肺症例において健常人に比し有意に高発現であった。これらの結果より、珪肺症例のTregでは、Fas発現が高く容易にアポトーシスに陥る可能性が示唆された。

考察

今回の研究は、以前に我々が報告した珪肺症例においてはCD4+25+細胞分画にTactが混入している可能性¹⁴⁻¹⁶⁾を、*pd-1*遺伝子の発現を用いてさらに検討したものである。PD-1 (programmed cell death 1) はPD-L1, PD-L2と結合する膜受容体で活性化したT細胞などに存在し、自己に対する不適切な免疫反応を制御し、自己免疫疾患の発症を抑制するものである¹⁶⁾。また両細胞群ともにCD4+25+という表面形質を示すTregとTactとの区別に、その発現の差を検討することが有用である¹⁷⁾。

珪肺症例末梢血のCD4+25+分画の細胞集団は、その相対的な量ならびに質すなわち自己の反応性T細胞の活性化抑制能の両面が損なわれていた¹⁴⁻¹⁵⁾。その原因として、珪肺症例では慢性的珪酸曝露に伴いTactが緩やかに増加し、本来ならば100%がTregであるCD4+25+分画に同じ表現系のTactが混入しているのではないかと考えた¹⁴⁻¹⁵⁾。以前の報告は、活性化の直接的な指標を用いた解析ではなく、TregおよびTres分画のそれぞれの特徴が珪肺症例で失われていたことと、実験的に珪酸がTresを活性化することからの想定であったので、今回は直接的な活性化指標を用いた。その結果、珪肺症例ではCD4+25-, CD4+25+どちらの分画でも*pd-1*が健常人より高発現で、CD4+25+分画で一層顕著であった。このことは、当初の想定通り、珪肺症例のCD4+25+分画にはTregのみならず、Tactが相当数混入しており、それがCD4+25+分画の機能の低下を導いていると考えられた。また、今回の結果で興味深かったのは珪肺症例ではCD4+CD25+分画のみならずCD4+CD25-分画でも*pd-1*の発現が高かった点である。これはCD4+リンパ球全体が珪酸の曝露によって、活性化の方向に進んでいると想定され、これにより血清可溶性IL-2上昇や抗核抗体タイターの上昇などの免疫学的異常をきたすのかもしれない。

ただし、これまでの結果の解釈からは、Tactが本来ならTregのみのCD4+25+分画に混入してくる可能性が考えられたので、そうであればCD4+25+分画の全CD4+陽性細胞中の比率などは増加して然るべきである。ところが我々の結果では、それはむしろ年齢を補正して考慮すると減少傾向とも取れるものであった¹⁴⁻¹⁵⁾。すなわちTactのようなTreg以外の細胞の混入に加えて、Treg自体の減少が生じていないと、この結果を説明できないと考えられた。そこで特にリンパ球ではその細胞死に重要な役割を担うFasに着目した。

FasはTNF受容体ファミリーに属する膜貫通蛋白であり、FasLが受容体Fasに結合するとその細胞にはアポトーシスが誘導される。この系は、免疫系のホメオスターシスや自己寛容において、また細胞傷害性T細胞の細胞傷害分子として重要な役割を果たしている²⁰⁾。近年、TregはFasを高発現しており、Fas-FasLを介したアポトーシスに陥りやすく、それにより末梢から除去されていることが報告された¹⁸⁻¹⁹⁾。ヒト症例の検討でも、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) 患者由来のTregが⁵⁾、Fasを介した細胞死が増すことにより病態の活動期にはその減少がもたらされ、症状の再燃がみられたと報告されている²¹⁾。そこで我々は、珪肺症例では長期慢性反復性の珪酸曝露によって、Tregもまた緩徐ながら慢性的な活性化を受けることで、Fasを高発現し、その後の細胞死に陥りやすいのではないかと推測した。今回、珪肺症例TregのFas膜発現は有意に健常人より発現量が高く、これらのTregは容易にアポトーシスに至る可能性が示唆された。

これまでの我々の検討結果に今回の解析を加えて考えると、珪酸曝露によりCD4+リンパ球が慢性的に、そして緩徐に活性化を受けることにより、TactがCD4+25+分画に混入する一方、同分画のTregがFasを高発現するようになるため細胞死に陥りやすくなり、CD4+CD25+分画

文 献

- 1) Iannello S, Camuto M, Cantarella S, et al. Rheumatoid syndrome associated with lung interstitial disorder in a dental technician exposed to ceramic silica dust. A case report and critical literature review. Clin Rheumatol. 2002; 21: 76-81.
- 2) Steenland K, Goldmith DF. Silica exposure and autoimmune diseases. Am J Int Med. 1995; 28: 603-8.
- 3) Hausteiner UF, Andereggs U. Silica induced scleroderma-clinical and experimental aspects. J Rheumatol. 1998; 25: 1917-26.
- 4) Saeki T, Fujita N, Kourakata H, et al. Two cases of hypertrophic pachymeningitis associated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA) -positive pulmonary silicosis in tunnel workers. Clin Rheumatol. 2004; 23: 76-80.
- 5) Brown SL, Langone JJ, and Brinton LA: Silicone breast implants and autoimmune disease. J Am Med Womens Assoc. 1998; 53: 21-24.
- 6) Reyes H, Ojo-Amaize EA, and Peter JB: Silicates, silicones and autoimmunity. Isr J Med Sci. 1997; 33: 239-242.

の機能の減衰をもたらして、Tregが本来抑えるべき異常な自己に対する反応が抑えられず、自己寛容の破綻を招いている可能性が高いと考えられた(図4)。

今後、さらに珪肺症例TregにおけるFas-FasLによるアポトーシスの解析を行い、珪酸暴露による免疫学的異常を明らかにすることによって、自己免疫異常の病態の解明やこれら疾患発症に対する分子予防標的の探索に努力したい。

謝辞

本論文の実験結果を得るにあたりましては、教室の研究補助員であります幡山圭代、加藤美奈子、宮原直織美、山本祥子の各氏に多大なご協力をいただきました。謹んで感謝の意を表したいと存じます。また論文の一部は、日本学術振興会研究費補助金(16390175, 18390186, 19659153) および川崎医科大学プロジェクト研究費(19-205Y, 19-506, 19-407M, 19-603T)の助成を受けました。

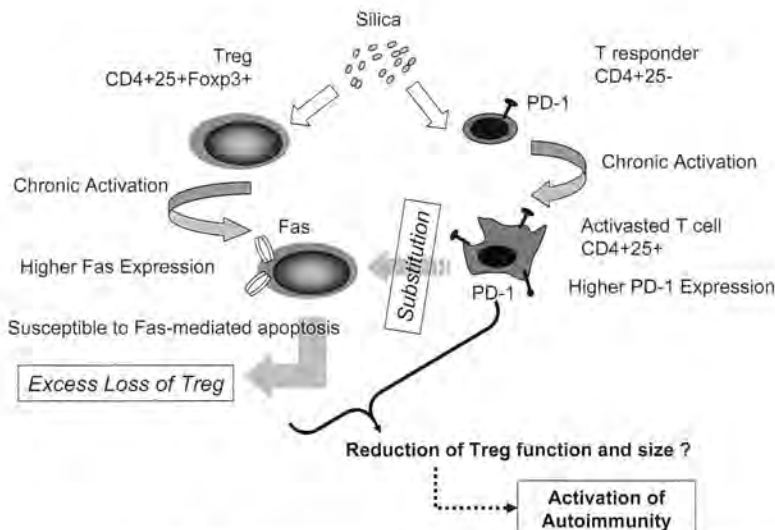


図4：珪肺症例におけるCD4+25+分画の構成とTregの動態に関する模式図。

- 7) Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T, Foxp3+CD25+CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev.* 2006; 212: 8-27.
- 8) Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol.* 2005; 6: 345-52.
- 9) Yagi H, Nomura T, Nakamura K, Yamazaki S, Kitawaki T, Hori S, Maeda M, Onodera M, Uchiyama T, Fujii S, Sakaguchi S. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol.* 2004; 16: 1643-56.
- 10) Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev.* 2001; 182: 18-32.
- 11) Mowbray M, Tan X, Wheatley PS, Morris RE, Weller RB. Topically applied nitric oxide induces T-lymphocyte infiltration in human skin, but minimal inflammation. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 352-60.
- 12) Shanklin DR, Smalley DL. The immunopathology of silicosis. History, clinical presentation, and relation to silicosis and the chemistry of silicon and silicone. *Immunol Res.* 1998; 18: 125-73.
- 13) Wu P, Hyodoh F, Hatayama T, Sakaguchi H, Hatada S, Miura Y, Takata-Tomokuni A, Katsuyama H, Otsuki T. Induction of CD69 antigen expression in peripheral blood mononuclear cells on exposure to silica, but not by asbestos/chrysotile-A. *Immunol Lett* 2005; 98: 145-152.
- 14) Wu P, Miura Y, Hyodoh F, Nishimura Y, Hatayama T, Hatada S, Sakaguchi H, Kusaka M, Katsuyama H, Tomita M, Otsuki T. Reduced function of CD4+CD25+ regulatory T cell fraction in silicosis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19: 357-368.
- 15) 三浦由恵, 呉萍, 兵頭文則, 西村泰光, 勝山博信, 富田正文, 草加勝康, 大槻剛巳. 珪肺症例における制御性T細胞の検討. *職業・環境アレルギー誌* 2006; 13: 29-39.
- 16) Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol.* 2007; 8: 239-45.
- 17) Raimondi G, Shufesky WJ, Tokia D, Morelli AE, Thomson AW. Regulated Compartmentalization of Programmed Cell Death-1 Discriminates CD4+CD25+ Resting Regulatory T cells from Activated T Cells. *J Immunol.* 2006; 176: 2808-16.
- 18) Fritzschi B, Oberle N, Eberhardt N, Quick S, Haas J, Wildemann B, Krammer PH, Suri-Payer E. In contrast to effector T cells, CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells are highly susceptible to CD95 ligand- but not to TCR-mediated cell death. *J Immunol.* 2005; 175: 32-6.
- 19) Fritzschi B, Oberle N, Pauly E, Geffers R, Buer J, Poschl J, Krammer P, Linderkamp O, Suri-Payer E. Naive regulatory T cells: a novel subpopulation defined by resistance toward CD95L-mediated cell death. *Blood.* 2006; 108: 3371-8.
- 20) Siegel RM, Chan FK, Chun HJ, Lenardo MJ. The multifaceted role of Fas signaling in immune cell homeostasis and autoimmunity. *Nat Immunol.* 2000; 1: 469-74.
- 21) Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorcham K, Trad S, Nochy D, Debré P, Piette JC, Gorochoy G. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2005; 175: 8392-400.

The possibility of early apoptosis in regulatory T cells and the mixture of activated T cell in the CD4+25+ fraction from silicosis patients.

Hiroaki Hayashi¹⁾, Yoshie Miura¹⁾, Megumi Maeda¹⁾,
Shuko Murakami¹⁾, Naoko Kumagai¹⁾, Yasumitsu Nishimura¹⁾,
Masayasu Kusaka²⁾, Takemi Otsuki¹⁾

1) Department of Hygiene, Kawasaki Medical School

2) Kusaka Hospital

Abstract

In silicosis patients (SIL), one of the most important complications is the development of autoimmune disorders. It is now recognized that CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells (Treg) play a crucial role in suppressing immune responses to self-antigens and in preventing autoimmune diseases. As we previously reported, although the expression of *foxp3*, a Treg-specific gene, in the peripheral CD4+CD25+ fraction is higher than in the CD4+CD25- fraction in healthy donors (HD), this difference is completely lost in SIL. To clarify this finding, expression of the *pd-1* gene (an activated T cell marker) in CD4+25- and CD4+25+ fractions derived from HD and SIL was examined. SIL showed higher *pd-1* expression in both fractions than that of HD and this tendency was stronger in the CD4+25+ fraction, indicating a mixture of Tact in the CD4+25+ fraction in SIL. To investigate the possibility not only of a mixture of other types of cells in the CD4+25+ fraction, but also over-loss of Treg in this fraction of SIL, which would reduce the quality and quantity of Treg, the expression of Fas, a key-molecule in the apoptosis of lymphocytes, was examined. The surface Fas expression in Treg derived from SIL was higher than that from HD, suggesting that Treg in SIL is led to apoptosis due to chronic and continuous activation caused by exposure to silica. These results indicate following speculation. The reduction in the size and function in CD4+CD25+ fraction in SIL due to substitution by chronically activated T cells and to excess cell reduction of Treg caused by high susceptibility to FasL-mediated cell death. These may cause the subsequent occurrence of autoimmune diseases in SIL. Thus, SIL may be recognized as pre-autoimmune status.

key word: silicosis, regulatory T cell, autoimmune, Fas

第40回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会開催（予定）

会 期：2009年（平成21年）7月19日（日）～20日（月：祝日）

会 場：名古屋国際会議場（愛知県名古屋市熱田区熱田西町1番1号）
電話：(052) 683-7711

会 長：杉浦真理子（第一クリニック 皮膚科・アレルギー科）

大会事務局：第一クリニック 皮膚科・アレルギー科

連絡先：〒460-0004愛知県名古屋市中区新栄町2-13 栄第一生命ビル3階
TEL/FAX：(052) 951-6388

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第15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)
URL <http://oea.umin.jp>

発行日 平成20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. 15 No. 2 May 2008

REVIEWS :

- Basic concept and standpoint of guideline-oriented therapy for occupational asthma.
K. Matsumoto (1)
- A review of sick-house syndrome from the viewpoint of environmental medicine.
K. Harada, et al. (12)
- Structural Features and Immunoactivity of N-Glycans Linked to Cedar and Cypress Pollen Allergens.
M. Maeda, et al. (24)

ORIGINALS :

- A case of food-dependent aspirin induced anaphylaxis.
N. Watanabe, et al. (30)
- Two cases of hypersensitivity pneumonitis induced by cultivation of Shiitake Mushroom.
H. Aoki, et al. (37)
- The possibility of early apoptosis in regulatory T cells and the mixture of activated T cell in the CD4+25+ fraction from silicosis patients.
H. Hayashi, et al. (43)