

職業・環境アレルギー誌
Occup Environ Allergy

ISSN 1349-5461

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol. 16-2

2009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	
痒みと脳機能画像.....	望月 秀紀.....1
総説	
精神的ストレスと気管支喘息.....	大野 勲7
総説	
マイナス荷電粒子優位な室内空気環境の生体影響の観察	西村 泰光、高橋 一聡
-精神・神経・内分泌・免疫ネットワークへの影響について-	間瀬 昭則、河戸 隆
	小谷 宗男、阿見 和久 ...15
	松島 弘樹、白濱 毅
	吉松 道晴、前田 恵
	村上 周子、林 宏明
	熊谷 直子、陈 莹
	三浦 由恵、森本 兼義
	大槻 剛巳
原著	
乾性咳嗽にサルメテロール・フルチカゾン配合剤が有効で.....	中島 弘明、清水 泰生
あった原発性胆汁性肝硬変合併サルコイドーシスの1例	菅原 更細、中川 淳 ...25
	名越 淳人、笛木 直人
	笛木 真、森 昌朋
	牧野 莊平
原著	
チオグリコール酸アンモニウムによる職業性接触皮膚炎の1例...	杉浦真理子、杉浦 啓二 ...31
原著	
唾液中クロモグラニンA測定を用いた、カプサイシン	
及びトルエン負荷によるストレス反応パターンの検討.....	水城まさみ37
~化学物質過敏症患者と健常者を対象に~	
原著	
建築物解体作業で発生する粉塵中のAspergillus	豊嶋 幹生、千田 金吾
fumigatusが原因と考えられるアレルギー性.....	須田 隆文、長 博之 ...49
気管支肺アスペルギルス症の1例	田久保康隆
原著	
モルモットにより発症し、ウマ、ウシの環境抗原が	渡邊 直人、中川 武正
増悪因子として関与したと思われる気管支喘息の1例.....	宮澤 輝臣53
Original	
Inhibition of Degranulation by Myricetin-induced.....	Yui Ota, Miyoko Matsushima
Heme Oxygenase-1 in Mast Cells	Miyuki Ogawa, Etsuko Hirose ...61
	Tatsuya Hirayama, Eri Yuasa
	Kenichi Yabuta, Kenji Baba
	Yoshinori Hasegawa, Kenzo Takagi
	Tsutomu Kawabe
日本職業・環境アレルギー学会会則	75
日本職業・環境アレルギー学会役員	77
日本職業・環境アレルギー学会誌投稿規程	78

第40回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会開催予告

1. 会 長：杉浦真理子（第一クリニック皮膚科・アレルギー科）
2. 大会テーマ：「環境と皮膚・職業と皮膚」
3. 会 場：名古屋国際会議場
〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町1-1 TEL：052-683-7711（代表）
4. 会 期：平成21年7月19日（日）～20日（月：祝日）
5. 参加費：10,000円（懇親会費を含む）
6. 連絡先：〒460-0008 名古屋市中区栄2-1-1 日土地名古屋ビル2階
第一クリニック 皮膚科・アレルギー科
第40回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会
事務担当 川越 宛
事務局TEL/FAX（052）204-0834
E-mail：jimu@daiichiclinic.jp
URL：http://www.daiichiclinic.jp/jsoc/top.html

7. 大会プログラム

特別講演1. 「紫外線と皮膚—波長ごとの光生物学的差違」

森田 明理 教授（名古屋市立大学 大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学）

特別講演2. 「透析治療と環境物質」

山崎 親雄 院長（社団法人日本透析医会会長 増子クリニック 昂）

特別講演3. 「ベビースキンケア用品と環境アレルギー」

矢作 一朗 チーフマネージャー（ビジョン株式会社 基礎研究部）

シンポジウム「環境と皮膚・職業と皮膚」

座長：池澤 善郎 教授（横浜市立大学 大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学）

1) 環境ホルモンをはじめとする化学物質とアレルギー疾患

高橋 一夫 准教授（横浜市立大学 医学部皮膚科学）

2) トリクロロエチレンによる重症皮膚障害

上島 通浩 教授（名古屋市立大学 大学院医学研究科 環境保健学）

追加発言：二酸化チオ尿素による重症皮膚障害（仮題）

河内 桂子 先生（岐阜市民病院 皮膚科）

3) 皮膚の神経原性炎症に対するVOCの増強効果—動物モデルを用いた基礎研究—

坂本 龍雄 准教授（名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学）

4) 産業と接触皮膚炎（予定）

関東 裕美 准教授（東邦大学 医学部 皮膚科）

5) 美・理容師の職業性皮膚炎

西岡 和恵 先生（ジョイ皮膚科クリニック）

※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（発表3単位、参加4単位）が認められています。

※本学会のシンポジウムは、日本医師会認定産業医研修会の指定により、生涯研修の専門単位2単位が認められています。

交通のご案内

名古屋国際会議場

T 456-0036
名古屋市中熱田区熱田西町1番1号
TEL (052) 683-7711
FAX (052) 683-7777



名古屋駅	タクシー	名古屋駅 → 名古屋国際会議場	約20分	約2,000円
東海道新幹線 JR線、名鉄線 近鉄線	地下鉄	名古屋駅 → 東山線「栄」 桜通線「久屋大通」のりかえ → 名城線「日比野」下車 徒歩約5分 → 名古屋国際会議場	約20分	地下鉄230円
セントレア 中部国際空港	名鉄線 + 地下鉄	中部国際空港 → 空港線快速特急25分 → 金山 → 地下鉄2分 → 名城線「日比野」下車 徒歩約5分 → 名古屋国際会議場	約40分	空港線1,140円 + 地下鉄200円

● 公共交通機関をご利用ください

【宿泊先までのアクセス】

地図上の番号	ホテル名	最寄り駅までの 所要時間	最寄り駅	名古屋国際会議場 までの所要時間
①	全日空ホテルズ ホテルグランコート	1分	金山駅	電車5分・徒歩5分
②	サイプレスガーデンホテル	2分	金山駅	電車5分・徒歩5分
③	熱田の杜 ホテル深翠苑	2分	熱田駅	電車5分・徒歩5分
④	名古屋マリオットアソシアホテル	1分	名古屋駅	電車15分・徒歩5分
⑤	ホテルサンルートプラザ名古屋	5分	名古屋駅	電車15分・徒歩5分

総説

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統合生理研究系

抄 録

痒みは掻きむしらずにはいられない不快な体性感覚である。特に、アトピー性皮膚炎などの場合、慢性的に生じる激しい痒みが患者の心身に大きなダメージを与える。現在、このような難治性の痒みを抑える効果的な治療法開発を目指した様々な研究が行われている。その多くは皮膚など末梢に注目したものであり、これまで脳はほとんど注目されてこなかった。しかしながら、脳が痒みの知覚において重要な役割を果たすことから、脳も痒みの治療法開発につながる重要な研究対象であると考えられるようになった。このような背景のもと、近年、ポジトロン断層法（PET）や機能的磁気共鳴装置（fMRI）などの脳機能画像法を用いた痒みの脳科学的研究が急速に発展してきた。これまでの研究で、前頭前野や帯状回、島、体性感覚野、運動関連領域、頭頂葉などの脳部位が痒みに関係すること、特に、後部帯状回と後部島は痒みの知覚において重要な役割を果たす可能性があることがわかってきた。また、ヒト脳内に痒みを抑制するメカニズムが存在することもわかってきた。そのほかには、痒みに伴う搔破のメカニズムや、イッチ・スクラッチ・サイクルのメカニズムなどについて脳科学的に理解する試みや、痒みに関係する脳内処理過程をミリ秒単位で捉える試みも行われている。脳機能画像法を用いた痒みの脳科学的研究により、これまでまったくわかっていなかった痒みの脳内メカニズムが少しずつ明らかになりはじめている。

はじめに

アトピー性皮膚炎など難治性の痒みの治療法開発を目指した研究が世界中で行われている。その多くは、皮膚など末梢に注目した研究である。しかしながら、近年、ポジトロン断層法（PET）や機能的磁気共鳴装置（fMRI）などの脳機能画像法が開発されたことによって、痒みの脳科学的研究も行われるようになった。本稿では、著者らの最新の研究成果

〒444-8585

愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38

自然科学研究機構生理学研究所統合生理研究系

望月 秀紀

TEL 0564-55-7715

を含め、これまでに報告された痒みの脳機能画像研究について概説する。

痒みに関係する脳部位

“痒み”といった感覚を脳がどのようなメカニズムでつくり出すのか。1994年、Hsiehらは、この疑問に世界ではじめて取り組んだ。彼らは健康成人の皮膚にヒスタミンを含んだ生理食塩水を注射することによって痒みを誘発し、その間の脳の活動をPETを用いて測定した。その結果、前頭前野、運動関連領域（一次運動野、運動前野や補足運動前野など）、体性感覚野、頭頂葉、帯状回、島など、様々な脳部位が痒み刺激によって活動することを明らかにした¹⁾。その後、様々な研究者によって行われた検討からも、同様の脳部位が痒み刺激によって活動することが確認された(図1)²⁻⁸⁾。運動関連領域は運動を正確に行うために必要となる運動プログラムを作る役割を持っている。また、頭頂葉は空間的な位置の把握に関係する。痒み刺激によって活動するこれら脳部位は、痒みを感じる身体部位を把握し、掻き

むしることによって痒みを取除こうとする運動準備を反映すると考えられる。島や帯状回は情動処理に関係することから、これら脳部位が痒みに伴う不快感に関係すると考えられる。また、最近の研究から、アトピー性皮膚炎患者は健康者に比べて視床や大脳基底核など脳内側部の活動が亢進していることもわかってきた⁸⁾。これら脳部位は、運動制御や欲求などに関係する。アトピー性皮膚患者にみられる“掻破をとめられない”、あるいは、“掻きむしりたいという欲求をとめられない”といった現象（イッチ・スクラッチ・サイクル）は、こういった脳部位の過活動が、一部、関係するのかもしれない。

痒みと痛みの脳内メカニズムの違い

図1に示すような脳部位は痒み刺激だけでなく、痛み刺激を与えても活動する⁹⁾。よって、痒みと痛みの脳内メカニズムはほとんど同じと考えられる。しかしながら、完全に一致するわけではない。痒み刺激時の脳活動と痛み刺激時の脳活動を直接比較してみると、

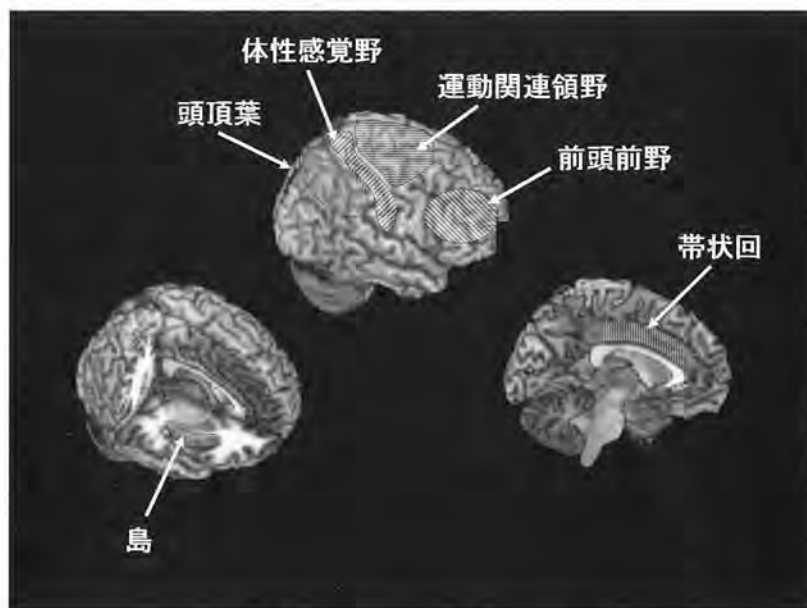


図1 痒み刺激によって活動する代表的な脳部位

視床は痒みよりも痛みに対してより強く反応し、後部帯状回と後部島は痛みよりも痒みに強く反応する(図2)¹⁰⁾。また、痛みの変化と視床の活動には有意な相関関係があり、痒みの変化は後部帯状回と後部島の活動に有意な相関関係にあることも報告されている¹⁰⁾。さらに、扁桃体や帯状回膝下部は痛み刺激によって活動亢進するが、痒み刺激では活動が抑制されることも報告されている⁵⁾。このような痒みと痛みに対する反応の違いは、痒みと痛みといった感覚の違いに、一部、関係すると推察されている。

痒みの抑制

痒みを抑える第一選択肢は抗ヒスタミン薬など薬理的治療であるが、既存の薬物治療だけでは十分な効果を示さないことがある。そのため、より効果的な痒みの治療法開発を目指した様々な研究が現在行われている。その多くは、末梢に注目した研究であるが、中枢性の痒み抑制システムに関する研究もある。例えば、痒み以外に注意を向けると痒みが抑制されることがある。このような痒みの抑制に中脳中心灰白質(PAG)を介した下行性抑制経路が関係すると示唆されている(図3)¹⁾。κ受容体アゴニストによる痒みの制御がヒト

で報告されており、一部その作用が中枢性の痒み抑制システムを介している可能性もある¹¹⁾。最近では、搔破による痒みの抑制を脳科学的に理解しようという試みもある。特に興味深いのは、搔破によって帯状回の活動が抑制されるという報告である¹²⁾。帯状回は痒みの不快感に関係する。搔破によって痒みの不快感が取り除かれるのは、帯状回の活動低下が、一部、関係するのかもしれない。

痒みの脳内処理に関する時間情報

痒みの脳内メカニズムを解明するためには、痒み刺激に反応する脳部位を同定するだけでなく、ミリ秒単位で起こる脳部位間の情報のやり取りも検討しなければならない。そのようなミリ秒単位の脳活動計測は低時間分解能のPETやfMRIでは不可能である。しかしながら、高時間分解能の脳波計(EEG)や脳磁図(MEG)であればそれが可能になる。ただし、EEGやMEGを用いて脳活動計測をするためには、痒み刺激を何十回も与えなければならない。痒みの研究で一般的に用いられているヒスタミンの場合、1回の刺激で痒みが数分～数十分間持続するため、短時間に繰り返し刺激を与えることができない。そのため、このような問題を解決する新しい痒み刺激法の

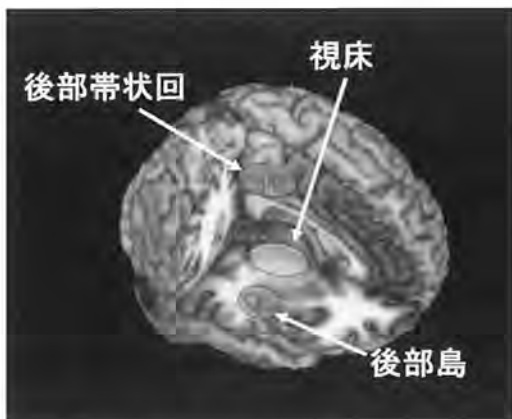


図2 痒み刺激と痛み刺激に対する反応に違いがある脳部位

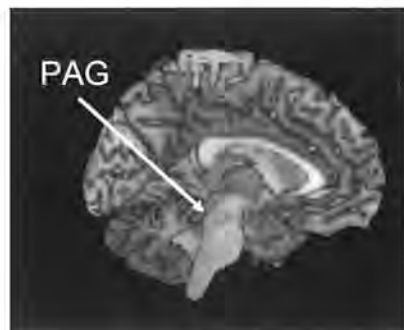


図3 中脳中心灰白質(PAG)

開発が強く望まれてきた。最近になって、皮膚に電気を流すことによって痒みを誘発する方法が確立された（通電性痒み刺激法）¹³⁾。この刺激法の場合、1秒程度の短い痒みを誘発することができるため、短時間に痒み刺激を繰り返し与えることができる。Mochizukiらはこの刺激法を用いることによって痒みに関係する脳活動（体性感覚誘発電位）をEEGを用いて計測できることを確認した¹⁴⁾。図4に示すのは、痒み刺激によって誘発された体性感覚誘発電位である。手首刺激時と前腕前面刺激時の頂点潜時（図4のP1）は、それぞれ、963 msecと772 msecであった¹⁴⁾。頂点潜時の時間差と、手首と前腕前面の距離から、通電性痒み刺激によって生じる痒みの伝導速度を推定した。その結果、約1 m/secであることがわかった¹⁴⁾。一般的なC線維の伝導速度が0.4～2.0 m/secであることから、生理的な痒みと同様に、通電性痒み刺激法による痒みの情報がC線維によって伝達されることが明らかとなった。今後、通電性痒み刺激法とMEG/EEGを用いることにより、痒みの脳内処理に

関する時間情報についても明らかにされるだろう。

まとめ

これまで痒みの研究は、皮膚など末梢に注目した研究が多く、脳はほとんど注目されてこなかった。しかしながら、痒みの感覚は脳がつくり出していること、搔破行動は脳の指令によって引き起こされることを考慮すると、痒みを理解する上で脳も重要な研究対象と考えられる。もし痒みの脳内処理過程を制御することができれば、痒みや搔破行動を抑制することも可能になるかもしれない。このような点に注目すると、末梢だけでなく、痒みの脳科学的研究も臨床的に重要な役割をもっているといえる。高空間分解能のPETとfMRI、そして、高時間分解能のEEGとMEG、それぞれの長所を融合することにより、今後、より詳細な痒みの脳内メカニズムが解明されるだろう。将来的には、中枢神経系を標的とした新しい痒みの治療法・対処法が開発されるかもしれない。

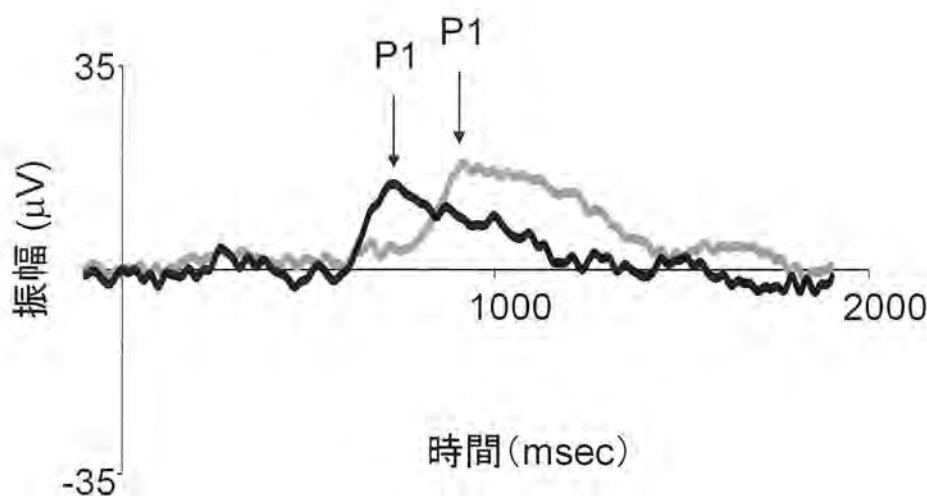


図4 痒みに関係する体性感覚誘発電位
通電性痒み刺激法を用いて手首（灰色）と前腕前面（黒色）を刺激したときの体性感覚誘発電位。記録部位：正中中心部（電極：Cz）。P1：振幅の頂点。

文 献

- 1) Hsieh JC, Hagermark O, Stahle-Backdahl M, et al. Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol.* 1994; 72: 3004-3008.
- 2) Darsow U, Drzezga A, Frisch M, et al. Processing of histamine-induced itch in the human cerebral cortex: a correlation analysis with dermal reactions. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1029-1033.
- 3) Drzezga A, Darsow U, Treede RD, et al. Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. *Pain.* 2001; 92: 295-305.
- 4) Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, et al. Investigation of the central itch modulation system using positron emission tomography. *Pain.* 2003; 105: 339-346.
- 5) Herde L, Forster C, Strupf M, et al. Itch induced by a novel method leads to limbic deactivations a functional MRI study. *J Neurophysiol.* 2007; 98: 2347-2356.
- 6) Valet M, Pfab F, Sprenger T, et al. Cerebral processing of histamine-induced itch using short-term alternating temperature modulation-an fMRI study. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 426-433.
- 7) Leknes SG, Bantick S, Willis CM, et al. Itch and motivation to scratch: an investigation of the central and peripheral correlates of allergen- and histamine-induced itch in humans. *J Neurophysiol.* 2007; 97: 415-422.
- 8) Schneider G, Ständer S, Burgmer M, et al. Significant differences in central imaging of histamine-induced itch between atopic dermatitis and healthy subjects. *Eur J Pain.* 2008; 12: 834-841.
- 9) Peyron R, Laurent B and Garcia-Larrea. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin.* 2000; 30: 263-288.
- 10) Mochizuki H, Sadato N, Saitoh ND et al. Neural correlates of perceptual difference between itching and pain using functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage.* 2007; 36: 706-717. Erratum *NeuroImage.* 2008; 39: 911-912.
- 11) 熊谷裕, 丸山資郎, 江畑俊哉 ほか. 全身疾患 腎疾患 - かゆみの機序と, k-アゴニスト TRK - 820 の有効性 -. *総合臨床* 2004; 53: 1678-1684.
- 12) Yosipovitch G, Ishiiji Y, Patel TS, et al. The Brain Processing of Scratching. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 1806-1811.
- 13) Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y, et al. Electrically evoked itch in humans. *Pain* 2005; 113: 148-154.
- 14) Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, et al. Itching-related somatosensory evoked potential. *Pain* 2008; 138: 598-603.

Itch and functional neuroimaging

Mochizuki Hideki

Department of Integrative Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences

ABSTRACT

Itching is an unpleasant sensation with the desire to scratch and a particularly severe problem for patients with atopic dermatitis. Recently, functional neuroimaging studies using positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) have used to clarify the brain mechanism of itching. These studies have reported that the prefrontal cortex, cingulate cortex, somatosensory cortex, insula, parietal cortex, premotor cortex, supplementary motor area and subcortical area were associated with itching. It was also reported that posterior parts of cingulate cortex and insula might play important roles in itching perception and that the enhanced activity in subcortical area (e.g., basal ganglia) in atopic patients as compared to normal subjects might be associated with itch-scratch-cycle. Furthermore, high temporal resolution apparatuses such as electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography (MEG) is currently used to clarify functional connectivity between itching-related brain regions.

Keywords: Itch, pain, PET, fMRI, EEG.

総説

精神的ストレスと気管支喘息

大野 勲

東北薬科大学病態生理学教室

抄 録

ストレス誘発性喘息とは、精神的ストレスによって発症あるいは増悪する喘息発作である。少子・高齢化や複雑な情報化社会の進展により増加する精神的環境ストレスが、先進国における喘息患者増加の背景の一つとも考えられている。喘息の基本病態は好酸球を中心とした気道炎症であるが、近年、ストレスによる喘息増悪が2型ヘルパーT細胞（Th2）反応の亢進を伴う気道炎症の悪化によることが、喘息患者や喘息モデルマウスで明らかにされてきた。さらに、ストレス負荷時に気道炎症増悪と平行して大脳（前頭葉および側頭葉）の活動性が亢進していることが初めて観察された。脳の興奮と喘息増悪の相互作用を示すものであるが、ストレス誘発性喘息において、脳へのインプット（精神的ストレス）が気道でのアウトプット（アレルギー性喘息応答）へと至る細胞分子生物学的経路は全くのブラックボックスである。一方、精神的ストレスに対する生体防御反応のひとつとして、エンドルフィンなどのオピオイドペプチドと受容体（ μ 、 κ 、 δ ）の相互作用が知られている。例えば、 μ 受容体へのオピオイド結合は視床下部—下垂体—副腎皮質系の活性化を介して副腎皮質ホルモンを分泌させる。副腎皮質ホルモン、特にグルココルチコイド、はアレルギー性気道炎症を抑制することから喘息治療の中心となっている。しかし、一方で、グルココルチコイドは免疫応答をその成立過程においてTh2へと誘導することも知られている。そこで、精神的ストレスとして拘束ストレスを負荷したストレス誘発性喘息モデルマウスを用いて検討したところ、ストレスが中枢神経系 μ 受容体を介して抗原誘発性気道炎症とTh2サイトカイン発現を増強すること、さらにこのとき気道局所リンパ節細胞における抗原特異的制御性T細胞の誘導低下とTh2優位のサイトカイン発現を伴うことが確認された。 μ オピオイド受容体を標的としたストレス誘発性喘息の予防・管理の可能性が示唆される。

〒981-8558

仙台市青葉区小松島 4-4-1

東北薬科大学病態生理学教室

大野 勲

TEL 022-727-0126

FAX 022-727-0128

e-mail iohno@tohoku-pharm.ac.jp

1. はじめに

病態の解明や抗アレルギー薬の開発、そしてガイドラインの策定にも関わらず、気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の有病率は20%を越え、今や国民病の様相を呈している。アレルギー疾患は、遺

伝的要因と環境因子が複雑に関与して発症するが、近年のアレルギー疾患患者増加の背景にある環境因子として、自然環境（花粉）や生活環境（大気汚染、家屋構造の変化など）の変化に加え、社会環境の複雑化による精神的な環境ストレスの増加が指摘されている。代表的なアレルギー疾患である気管支喘息では、ストレスを契機に発病することや、ストレスが喘息発作を誘発あるいは悪化させることが、古くから疫学的に検証されている。従って、喘息患者の長期管理に当たっては、患者の心理社会的背景の把握に努め、必要に応じて、薬物治療に並行して、カウンセリングを中心に、心理療法士や精神科医と連携しながら、心身医学的治療を施すことも重要である。ストレスの解消により喘息のコントロールが良好になることも実際に報告されている。しかしながら、ストレスから喘息の発病や悪化に至る生体内メカニズムは未だ解明されていない。少子・高齢化や複雑な情報化社会の進展により精神的ストレスは今後も増加する傾向にあることから、ストレス誘発性喘息の病態を明らかにし、それに基づく対策の確立が急がれている。

2. ストレスと生体反応

精神的ストレスは、生体の平衡状態を乱す刺激であり、日常生活の中で様々な出来事がストレス刺激となる。精神的ストレスは、その出現頻度により大きく三種類に分類される。

- 1) 日常生活ストレス（日常苛立ち事）：日常生活でしばしば経験する学校や職場での人間関係や勉強・仕事量の過多など。
- 2) 人生上の大事件（ライフイベント）：就職、転勤、結婚や離婚などの生活パターンの変化を伴うような出来事。
- 3) ライフサイクルのストレス：一生の過程のなかでの、思春期、就職、自立、子どもの独立、老化など転換期の出来事。

ヒトは、これらの刺激に対して精神的、身体

的、行動学的防御反応（ストレス応答）を惹き起こすことにより体内環境の平衡を維持しようとする。

ストレス応答の中心は視床下部－下垂体－副腎皮質軸（HPA axis）および交感神経系（SNS）である^{1,2)}。HPA axisの起点となる視床下部室傍核（PVN）から放出されるコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）とアルギニン－バソプレシン（AVP）は、下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌を引き起こす。ACTHの刺激を受けた副腎皮質から、HPA axisの最終産物であるグルココルチコイドが遊離される。一方、SNSは、橋の青斑核（LC）からのノルアドレナリンニューロン（LC－NA系）の活性化により賦活化され、交感神経節後線維末端および副腎髄質からカテコールアミン（アドレナリン、ノルアドレナリン）を遊離する。これらの経路により遊離されたグルココルチコイドおよびカテコールアミンが様々な生理作用を発揮し生体を防御する。また、CRH、AVPの遊離およびLC－NA系を制御する上位の系も知られている。PVNおよびLCに投射しているセロトニン作動性神経、コリン作動性神経およびヒスタミン作動性神経は、CRH、AVPの遊離を促進し、LC－NA系を活性化する。また、γ－アミノ酪酸（GABA）作動性神経は、抑制的に作用する。一方、タキキニンの一つであるサブスタンスPは、CRH発現を抑制するが、LC－NA系には正の刺激を与える。さらに、CRHとLC－NA系の間での相互作用もある。PVNからのCRHニューロンはLCに投射しており、またLC－NA系からのカテコールアミン作動性神経はPVNに投射している。つまり、CRHがノルエピネフリンの遊離を、ノルエピネフリンはCRHの遊離を促進している。このように、ストレス応答は複雑な仕組みが協調して惹き起こされると考えられている（図1）。

ストレスに反応性に遊離されるオピオイドもストレスに対する重要な生体反応のひとつ

である。エンドルフィンやエンケファリン、ダイノルフィンなどの内因性オピオイドは、ストレスを契機にそれぞれの前駆体である proopiomelanocortin (ACTHの前駆体でもある)、proenkephalin、prodynorphinの合成と活性型への分解により産生される。これらの内因性オピオイドは三種類のオピオイド受容体 (μ , κ , δ) に結合することにより、様々な作用 (鎮痛作用、胃液分泌抑制、呼吸および咳嗽の抑制、HPA axisおよびSNSの活性化、免疫系への影響など) を発現する³⁻⁷⁾。

3. ストレスと免疫応答

精神的ストレスに対する生体反応として、免疫系のTh2反応亢進がある。これは主に、HPA axisおよびSNSの賦活化により遊離されたグルココルチコイドおよびカテコールアミンの作用による。グルココルチコイドは、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞からのIL-12産生を抑制する。IL-12は、1型ヘルパーT細胞(Th1)細胞分化に主要なサイトカインであるだけでなく、T細胞からの

IFN- γ 産生を促進させ、またIL-4産生を抑制する作用を持つ。従って、グルココルチコイドは、IL-12産生抑制を介して、Th1細胞分化を抑制しさらにIFN- γ 産生抑制とIL-4産生亢進により、Th1/Th2サイトカインバランスをTh2優位に傾ける。また、グルココルチコイドは、Th2反応を促進するサイトカインであるIL-10の抗原提示細胞やT細胞からの産生を促進することにより、Th2反応にシフトさせる。HPA axisの上流である視床下部より分泌されるCRHは、HPA axisの活性を促し分泌されたグルココルチコイドを介して間接的に免疫系へ影響するだけでなく、末梢部(炎症局所)で直接作用することも知られている。すなわち、Th1サイトカインの産生抑制作用や肥満細胞からのヒスタミン遊離促進作用である。遊離されたヒスタミンは、H2受容体を介して、Th1細胞からのIFN- γ 産生や抗原提示細胞からのIL-12産生を抑制することから、免疫応答をTh2反応優位へと

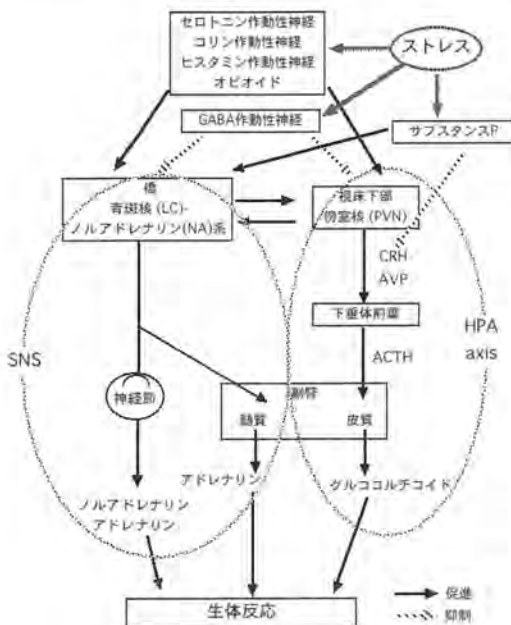


図1 ストレスへの生体反応

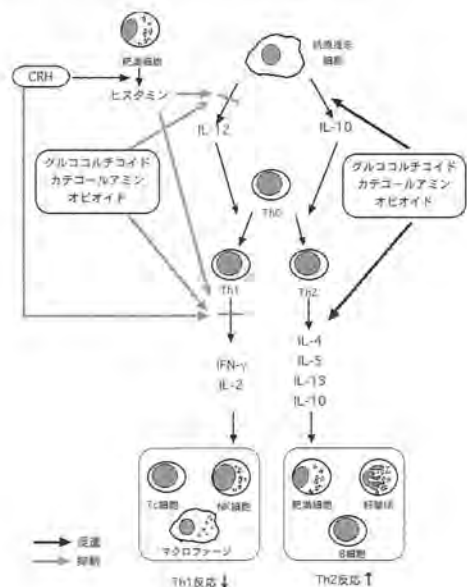


図2 ストレスと免疫反応

Th0: ナイブヘルパーT細胞

Tc細胞: 細胞障害性T細胞

NK細胞: ナチュラルキラー細胞

傾ける。一方、カテコールアミンもまた抗原提示細胞からのIL-12産生抑制と、リンパ球からのIFN- γ 産生抑制作用によりTh2反応優位へと傾ける。また、グルコルチコイドとカテコールアミンによるTh2反応促進において、両者は（ストレス時と同等の血中濃度で）相加的に作用していることも報告されており、ストレス下で現れるTh2反応優位の状況は、どちらか単独の作用だけでなく、両者の共同作用によると考えられる（図2）^{1), 2), 8-10)}。

μ -オピオイド受容体もストレスによるTh2反応亢進に関与することが指摘されている。ストレス負荷されたマウスのリンパ球からのTh1サイトカイン産生は低下するが、 μ -オピオイド受容体欠損マウスではこのような現象は観察されない。Th2反応成立における μ -オピオイド受容体の役割は、抗原感作中の μ -オピオイド受容体拮抗薬投与によるTh1優位な免疫応答の成立からも示唆されている。 μ -オピオイド受容体は、中枢神経系だけでなく、リンパ球を含めた免疫細胞にも広く分布している。中枢神経系の μ -オピオイド受容体の活性化はHPA axisおよびSASの活性化を引き起こしそれぞれグルコルチコイド、カテコールアミンの分泌を亢進させる。これらのストレスホルモンは上記のごとくTh2反応を優位にすることから、結果として間接的にTh2反応亢進を誘導することになる。一方、リンパ球 μ -オピオイド受容体の活性化（ μ -オピオイド受容体リガンドとしてモルヒネ存在下でリンパ球を培養）は、GATA-3の発現増大とT-betの発現低下によるTh2細胞への分化を誘導することが報告されている。また、サイトカイン発現では、IFN- γ 産生抑制とIL-4産生亢進を引き起こす。すなわち、 μ -オピオイド受容体は直接的にもTh2反応亢進に関与する¹¹⁻¹⁶⁾。

以上のようにストレスは、免疫応答を修飾する結果、Th2反応を主たる病態とする疾患においては疾患増悪因子となり、また生理的

反応としてのTh1反応の低下により様々な疾病状態を引き起こすことが報告されている。前者としてアレルギー疾患や潰瘍性大腸炎の悪化などが、後者としてウイルス感染の感受性上昇あるいは再燃やがんの進展、創傷治癒の遅延などが挙げられている^{1, 2), 8, 9)}。

4. ストレス喘息の病態

asthma nervosaの病名からも、気管支喘息の発症・増悪に精神的ストレスが関わることは古くから認識されており、疫学的にも証明されている。例えば、喘息患者の25～35%で精神的ストレスにより喘息症状の悪化を経験していること¹⁷⁾や、喘息患児では家庭や学校での慢性のストレスが発作のリスクを上昇させることが報告されている¹⁸⁾。気管支喘息は気道のアレルギー性免疫応答による気道炎症疾患である。この炎症はTh2反応優位の免疫応答により惹起されるが、その背景に免疫応答を抑制的に制御する制御性T細胞（Treg）の質的、量的低下の存在が指摘されている¹⁹⁻²²⁾。ダニや花粉などのアレルゲンは直接気道に入ってアレルギー性免疫応答を増強することにより気道炎症を増悪、すなわち喘息を悪化させる。しかしながら、脳に入る精神的ストレスが、離れた臓器の疾患である気管支喘息を悪化させる経路は全く不明である。

近年、このストレスがTh2反応の亢進を介して気道炎症の増悪を引き起こすことが喘息患者において観察されている。定期試験というストレスに曝露された喘息学生では、気道のIL-5や好酸球が増加しており、末梢血単核球によるTh2サイトカイン発現も増強している^{23, 24)}。また、喘息モデルマウスにおいても、抗原曝露後の気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞（好酸球やリンパ球）数やTh2サイトカイン量が、ストレス非負荷群に比較し、負荷群においてより高値を示すことが観察されている²⁵⁻²⁷⁾。さらに、ストレス負荷時に気道炎症増悪と平行して大脳（前頭葉および側頭葉）の

活動性が亢進していることが観察された²⁸⁾。脳の興奮と喘息増悪の相互作用を示すものであるが、ストレス誘発性喘息において、脳へのインプット（精神的ストレス）が気道でのアウトプット（アレルギー性喘息応答）へと至る細胞分子生物学的経路は全くのブラックボックスである。

そこで、我々は、上に述べたごとく中枢神経系およびTリンパ球の μ オピオイド受容体の活性化が免疫応答をTh 2 反応優位にすることに着目し、ストレス喘息の発症機序を喘息モデルマウスにより検討した。抗原として卵白アルブミンを用いて感作したC57BL/6 雌性マウスに精神的ストレス刺激として代表的な拘束ストレスを負荷すると、気道でのTh 2 サイトカイン発現亢進を伴った有意な抗原誘発性気道炎症の悪化が見られた。しかし、 μ オピオ

イド受容体欠損マウスでは、ストレス負荷による気道炎症の悪化は観察されず、Th 2 サイトカイン発現の亢進も見られなかった（図3）²⁷⁾。また、各オピオイド受容体拮抗薬を全身性に投与したところ、 μ オピオイド受容体拮抗薬によりストレス負荷による気道炎症の悪化は有意に改善されたが、 δ オピオイド受容体拮抗薬および κ オピオイド受容体拮抗薬の投与によっては有意な変化は見られなかった。さらに、ストレス負荷の代わりに、 μ オピオイド受容体作動薬であるモルヒネを投与したところ、抗原誘発性気道炎症の悪化が再現された。ストレスによる悪化に関与する μ オピオイド受容体の局在をみるために、 μ オピオイド受容体拮抗薬の脳室内投与により中枢神経系を選択的に阻害したところ、ストレス負荷による気道炎症の悪化は有意に改善された。一方、末梢選択的なオピオイド受容体拮抗薬の腹腔内投与では、有意な変化は見られなかった。すなわち、ストレス喘息には中枢神経系の μ オピオイド受容体が関与することが示唆された。気道局所の免疫応答をみるために気管支リンパ節細胞を抗原存在下で培養しサイトカイン産生を検討したところ、IFN- γ /IL-4 比でみたTh 1/Th 2 バランスは、ストレス負荷群で非負荷群に比較し、よりTh 2 優位となっていた。また、抗原培養後のTregの誘導はストレス負荷群で非負荷群に比較し低下していた。しかし、 μ オピオイド受容体欠損マウスでは、ストレスによるこのような気管支リンパ節細胞の変化は観察されなかった。以上の結果より、ストレスによる喘息悪化の経路として、ストレス（精神）→中枢神経系 μ オピオイド受容体活性化（神経）→気道局所免疫応答のTh 2 偏位（免疫）が考えられる。

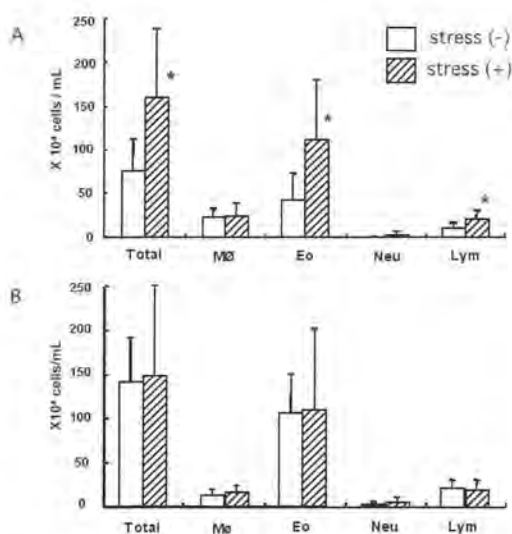


図3 ストレスによる気道炎症悪化と μ オピオイド受容体。抗原感作した野生型(A)および μ オピオイド受容体欠損(B)マウスに、拘束ストレスを負荷あるいは非負荷の後に、抗原を吸入させ気管支肺洗浄液中の総細胞(Total)、マクロファージ(Mφ)、好酸球(Eo)、好中球(Neu)、リンパ球(Lym)を算定した。
* $p < 0.05$ (文献 27 より引用改変)

5. おわりに

精神的な環境ストレスは、心理的そして身体的平衡維持という合目的性をもった様々な

生体反応を惹起する。この一連の反応は、精神-神経-内分泌-免疫学という分野により整理され、『脳-身体（臓器）の相互作用』として理解されつつある。一方、喘息の病態は主に気道という局所における免疫応答として研究されており、神経の関与は、気道の末梢神経から遊離される神経ペプチドによる炎症、神経源性炎症として解析されてきた。脳科学の時代を迎え、アレルギー疾患の心身医学的要因が精神-神経-内分泌-免疫学的側面から細胞分子生物学的に明らかにされることにより、新たな予防あるいは治療の標的分子が発見されることが期待される。

文 献

- 1) Agarwal SK, Marshall GD. Stress effects on immunity and its application to clinical immunology. *Clin Exp Allergy* 2001;31:25-31.
- 2) Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Ann Rev Physiol* 2005;67:259-84.
- 3) Akil H, Watson SJ, Young E, et al. Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:223-55.
- 4) Buckingham JC. Stimulation and inhibition of corticotropin releasing factor secretion by β endorphin. *Neuroendocrinol* 1986;42:148-52.
- 5) Kiritsy-Roy JA, Appel NM, Bobbitt FG, et al. Effects of μ -opioid receptor stimulation in the hypothalamic paraventricular nucleus on basal and stress-induced catecholamine secretion and cardiovascular responses. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;239:814-22.
- 6) Lopez-Carderon A, Ariznavarreta C, Chen CL. Influence of chronic restraint stress on pro-opiomelanocortin mRNA and β -endorphin in the rat hypothalamus. *J Mol Endocrinol* 1991;7:197-204.
- 7) Drolet G, Dumont EC, Gosselin I, et al. Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 2001;25:729-41.
- 8) Elenkov I, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:359-68.
- 9) Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005;5:243-51.
- 10) Salicru AN, Sams CF, Marshall GD. Cooperative effects of corticosteroids and catecholamines upon immune deviation of the type-1/type-2 cytokine balance in favor of type-2 expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 2007;21:913-20.
- 11) Sacerdote P, Manfredi B, Gaspari L, et al. The opioid antagonist naloxone induce a shift from type 2 to type 1 cytokine pattern in BALB/c mice. *Blood* 2000;95:2031-6.
- 12) Wang J, Charboneau R, Barke RA, et al. μ -opioid receptor mediates chronic restraint stress-induced lymphocyte apoptosis. *J Immunol* 2002;169:3630-6.
- 13) Wang J, Barke RA, Charboneau R, et al. Morphine negatively regulates interferon- γ promoter activity in activated murine T cells through two distinct cyclic AMP-dependent pathways. *J Biol Chem* 2003;278:37622-31.
- 14) Roy S, Wang J, Gupta S, et al. Chronic morphine treatment differentiates T helper cells to Th2 effector cells by modulating transcription factors GATA 3 and T-bet. *J Neuroimmunol* 2004;147:78-81.
- 15) Tseng RJ, Padgett DA, Dhabhar FS, et al. Stress-induced modulation of NK activity during influenza viral infection: role of glucocorticoids and opioids. *Brain Behav Immun* 2005;19:153-64.
- 16) Roy S, Wang J, Charboneau R, et al. Morphine induces CD4+ T cell IL-4 expression through an adenylyl cyclase mechanism independent of the protein kinase A pathway. *J Immunol* 2005;175:6361-7.
- 17) Isenberg SA, Lehrer PM, Hochron S. The effects of suggestion and emotional arousal on pulmonary function in asthma: a review and a hypothesis regarding vagal mediation. *Psychosom Med* 1992;54:192-216.

- 18) Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356:982-7.
- 19) Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
- 20) Ngoc PL, Gold DR, Tzianabos AO, et al. Cytokines, allergy, and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:161-6.
- 21) Xystrakis E, Boswell SE, Hawrylowicz CM. T regulatory cells and the control of allergic disease. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:121-33.
- 22) Larché M. Coexpression of TGF-beta1 and IL-10 enables regulatory T cells to completely suppress airway hyperreactivity. *Chest* 2007;132:1007-14.
- 23) Kang DH, Coe CL, McCarthy DO, et al. Cytokine profiles of stimulated blood lymphocytes in asthmatic and healthy adolescents across the school year. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:481-7.
- 24) Liu LY, Coe CL, Swenson CA, et al. School examinations enhance airway inflammation to antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1062-7.
- 25) Joachim RA, Quarcoo D, Arck PC, et al. Stress enhances airway reactivity and airway inflammation in an animal model of allergic bronchial asthma. *Psychosom Med* 2003 ; 65:811-5.
- 26) Forsythe P, Ebeling C, Gordon JR, et al. Opposing effects of short and long-term stress on airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:220-6.
- 27) Okuyama K, Ohwada K, Sakurada S, et al. The distinctive effects of acute and chronic psychological stress on airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Allergol Int* 2007;56:29-35.
- 28) Rosenkranz MA, Busse WW, Johnstone T, et al. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13319-24.

Psychological stress and bronchial asthma

Isao Ohno

Department of Pathophysiology, Tohoku Pharmaceutical University

Abstract

Stress-induced asthma is defined as asthma in which the development and aggravations of asthma symptoms have been influenced by the exposure to psychological stress. Psychosocial stress is thought to be one of causatives increasing asthma prevalence in the developed countries. Bronchial asthma is a chronic airway inflammatory disease characterized by the accumulation and activation of inflammatory cells, such as eosinophils and mast cells, in the bronchial wall and airway lumen. The behavior of inflammatory cells in asthmatic airways is tightly regulated by a network of Th2 cytokines, such as IL-4, IL-5 and IL-13. Studies on asthmatics and asthma models of mice have made apparent that psychological stress increases the frequency and severity of asthmatics' symptoms by enhancing the airway inflammatory responses associated with further skewing of the balance toward a Th2-dominant cytokine profile. Furthermore, it has been shown that the activation in the brain in response to asthma-relevant emotional stimuli was associated with airway inflammation and obstruction in asthmatics exposed to antigen, suggesting the interaction of the brain activation with the stress-induced exacerbation of airway inflammation. However, the precise mechanisms linking the input to the brain (psychological stress) to the output in the airways (asthma exacerbations) are not well understood. The binding of opioid peptides to their receptors consisting of three subtypes, μ , δ and κ plays a critical role in eliciting homeostatic responses to psychological stress. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is activated by opioids in stressful conditions through the binding to μ -opioid receptors (MOR). The activation of the HPA axis results in the enhanced secretion of cortisol. While cortisol is a golden standard for treating asthma exacerbations through reducing asthmatic airway inflammation, the stress hormone has been reported to shift the immune response from Th1 to Th2 by the down-regulation of Th1 cytokine expression. Recently, we found, using a murine model, that restraint stress as psychological stress exacerbates allergen-induced airway inflammation and Th2 cytokine expression via MOR in the central nervous system, and furthermore that bronchial lymph node cells from mice exposed to the stress failed to fully differentiate to regulatory T cells and released cytokines with Th2 dominant profile after the culture with the allergen. New strategy for the management and prevention of stress-induced asthma could be developed, with focusing on molecular events such as the activation of MOR.

Keywords: bronchial asthma, allergic airway inflammation, Th2, psychological stress, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, opioid receptors

総説

マイナス荷電粒子優位な室内空気環境の生体影響の観察 ー精神・神経・内分泌・免疫ネットワークへの影響についてー

西村泰光¹⁾、高橋一聡²⁾、間瀬昭則²⁾、河戸 隆²⁾、小谷宗男²⁾、阿見和久²⁾、
松島弘樹³⁾、白濱 毅⁴⁾、吉松道晴⁴⁾、前田 恵¹⁾、村上周子¹⁾、林 宏明¹⁾、
熊谷直子¹⁾、陈 莹¹⁾、三浦由恵⁵⁾、森本兼曩³⁾、大槻剛巳¹⁾

1) 川崎医科大学衛生学

2) 積水ハウス株式会社総合住宅研究所

3) 大阪大学大学院医学研究科社会環境医学

4) アーテック工房株式会社

5) 九州大学生体防御医学研究所ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野

抄 録

室内環境によって相互に関連する精神、神経、内分泌ならびに免疫の相互作用（PNEI（psycho-neuro-endocrino-immune）ーネットワーク）に影響するシックハウス症候群や化学物質過敏症が知られているが、室内環境の改善は健康増進という観点からも重要である。マイナス荷電粒子優位な室内環境を構築し、そのPNEIネットワークに及ぼす影響を検討したところ、時間単位の短期滞在試験では血清IL-2の上昇、週単位の中期滞在試験ではNK細胞の活性化が認められた。ストレス指標などには顕著な影響は認められなかったが、悪影響もなく今後月～年単位の長期居住の影響あるいは細胞や遺伝子レベルへの影響の検討も興味深いと考えられた。また、森林浴などの健康効果の一部にもマイナス荷電粒子の影響が及んでいることも想定された。

〒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

緒言

日本などの先進国において、人々は大気・水・土壌を始めとした環境汚染による物理的ストレス^[1-9)]や、仕事や人間関係などによって生じる精神的ストレス^[10, 11)]の双方にさらされており、これらが原因となって自律神経の失調

や免疫力の低下などが生じていることが知られている。特に、最近では精神、神経、内分泌ならびに免疫の機能は複雑に影響しあっており、PNEI (psycho-neuro-endocrine-immune) ネットワークと呼ばれている^{12, 13)}。これらを改善する手段として、長期間生活する居住環境を調整することは、非常に重要である。

室内住居環境の改善の一つの手段は、シックハウス症候群や化学物質過敏症を惹起するアルデヒド類と揮発性有機化合物 (volatile organic compounds: VOC) の軽減である。これら疾患でもPNEIネットワークの関与も報告されており、室内環境の改善の必要性が裏付けられていると感じられる¹⁴⁻¹⁸⁾。

さらに昨今ではマスメディアを通じて通称「マイナスイオン」の健康への好影響を謳って種々の商品が開発されてきている。ただし、ここで言う「マイナスイオン」とは科学的に定義付けされた用語ではなく、健康影響について科学的な報告は乏しい¹⁹⁻²¹⁾。

空気中には、しかし種々の粒子が浮遊しており、本稿では、粒子径が2 nm以下のサイズで、実際にIon Counter (EB-1000 TM,

エコホリスティック社、吹田、大阪) にて測定されたマイナス荷電粒子²²⁻²³⁾の生体影響を観察した²⁴⁻²⁶⁾。

このようなマイナス荷電粒子は、森林や滝の近くで多いといったことが一般的に語られている。森林浴については科学的に解析した生体影響の報告も散見されるようになってきており³⁰⁻³¹⁾、「森林医学」として位置付けられてきている³²⁾。これらの効果の一部はマイナス荷電粒子にもある可能性があるが、森林浴全体ではその他の木々由来の化学物質 (フィトンチッドなど) や色合いなどの効果が複合的に影響していると思われる。

本稿では、実験的にマイナス荷電粒子優位な室内環境を構築しそのPNEIネットワークへの生体影響を観察した結果を概説する。

マイナス荷電粒子優位な室内環境作製と実験条件

図1に模式図で示すように、マイナス荷電粒子優位室内環境は木炭微粉塗料 (charcoal coating: CC) の天井と壁面への塗布と、地下のアダプターならびに壁背面との間に72 Vの追加電圧を加えることにより構築した。CCは

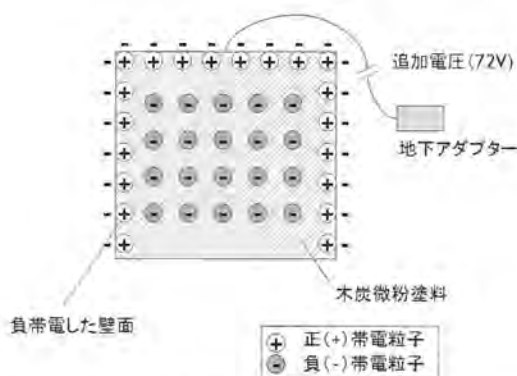


図1: マイナス荷電粒子優位の室内環境を作製する方法。木炭微粉塗料 (charcoal coating: CC) の天井と壁面への塗布と、地下のアダプターならびに壁背面との間に72 Vの追加電圧を加えることにより構築した。CCはアーテック工房社の商品名Health Coatを用いた。このシステムにより壁面は負に帯電することになり、プラス荷電粒子は持続的に壁面に吸着される。これによって室内気質は持続的、相対的にマイナス荷電粒子優位となる。

アーテック工房社の商品名Health Coatを用いた。このシステムにより壁面は負に帯電することになり、プラス荷電粒子は持続的に壁面に吸着される。これによって室内気質は持続的、相対的にマイナス荷電粒子優位となる。通常のマイナスイオン発生器などにより、室内にマイナス荷電粒子を過剰に発生放散させるのではなく、持続的な優位を保つ手法として、本方法を採用した。

被験者を用いた実験は以下の2通りで行った。いずれも川崎医科大学倫理委員会で認められ、すべての被験者からインフォームドコンセントを得て実施された。

最初の実験は短期(2.5時間)滞在型実験であった。60人ずつの健康人被験者が、対照室(内装は同じながらCCも電圧処理も施さず、マイナスならびにプラス荷電粒子の優位性の無い部屋)ならびに実験室(CCと電圧処理を行いマイナス荷電粒子優位となった部屋)に入室、その前後でPNEIネットワークに関連する種々の検討を行い、対照室入室と実験室入室との差異を検討した。これらの部屋は、積水ハウス株式会社総合住宅研究所(京都府木津川

市)内にある巨大な半地下実験棟(面積約539㎡、気積約1,564㎡)の中に、図2に示すように、実験棟の内部にアパートを作るごとく建設された。対照室・実験室は面積9.1㎡、気積22.8㎡とした。対照室被験者は60人(平均年齢 44.08 ± 6.50 歳、男女30人ずつ)で、実験室被験者も60人(平均年齢 44.70 ± 6.36 歳、男女30人ずつ)とし、入室は2.5時間とした。本実験は2005年11月18日から30日の間に積水ハウス株式会社総合住宅研究所にて実施された。

2番目の実験は、中期(2週間)滞在型実験であった。実験1と同様の対照室と実験室は、図3に示す積水ハウス株式会社総合住宅研究所の寮の部屋を改築して作製した。被験者(27.7 ± 2.0 歳)はすべて男性で、全国の営業所から京都木津川市の研究所に研修で訪れ3ヶ月滞在する積水ハウス株式会社の従業員であった。この寮は研究所から約1kmの距離にある。被験者からのインフォームドコンセントでは特に参加の諾否によって研修や社内の種々の査定に影響がないことが強調されたことは当然である。被験者は、昼間は研究所



図2: 短期滞在型試験のマイナス荷電粒子優位な実験室と対照室の建築の概要。

での研修を行っているが3ヶ月の間の寝泊りはこの寮に滞在する。研修の初期・後期の1か月は新たな環境や研修に慣れること、あるいは終了間際の種々の行事などが多いことを考慮し、実験は中期の1か月で実施した。また被験者数が相対的に少ないため、被験者は入寮後、通常の部屋に入室し、実験開始時に、まず対照室（通常の部屋と同じであるが、一度、部屋を替えることとした）に入室、2週間滞在し、その前後で生体影響の測定を行った後、改めて実験室に入室（内装は区別が付かない仕様となっている）し、2週間滞在後に更に生体影響の測定を実施した。どちらの部屋が実験室であるかは、被験者には伝えずに実施した。また対照室を先としたのは、実験室の生体影響が2週間以上の継続性を有している場合に、その後に対照室に入っても対照室後の生体反応測定が意味を成さない可能性があったからである。本実験は、今後の居住実験などの実施に際して中期滞在にても悪影響のないことを確認し、個別の反応とともに出来る範囲の統計解析を行った。

対照室、実験室の室内空気質

短期および中期滞在型試験の両者において、実験期間中の全日程で全室（対照室、実験室共に）での温湿度の測定を行い、対照室と実験室間での差を認めなかった。短期滞在型は11月の実施であり、対照室・実験室は空調可能な大きな半地下の実験棟に建築したためもあるが、窓越しはこれも半地下の戸外（植栽）となっているため、全体的に午後に温度が上昇する傾向であったが、これも室間の差異は認めなかった。また中期滞在型試験も10月から3月にかけての冬期の実施であり被験者滞在中は空調にて温度を保つ状況にあったが、室間での差異はなかった。

室内汚染物質としてホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン、キシレン、スチレン、エチルベンゼン、パラジクロロベンゼンならびに総揮発性有機化合物（Total Volatile Organic Compounds：TVOC）の測定も実施した。測定に時間が必要になるので、短期滞在型試験では、被験者の入室しない間隙の日程で、また、中期滞在型試験では試験開始前に測定を行ったが、いずれも非常に低値かつ厚生労働省の基準値以下であった。



図 3：中期滞在型試験で寮の一部の部屋に作製したマイナス荷電粒子優位な実験室と対照室の概要。

マイナス荷電粒子はエコホリスティック社(吹田)のEB-1000を使用した。短期ならびに中期滞在試験ともに実験室は、平均で1ccの気積当たり500粒子前後優位に存在する環境が構築できていた。

生体影響の観察項目

短期滞在型試験では2.5時間の入室前後に、また、中期滞在型試験では対照室入室前、後(=実験室入室前)、実験室入室後に以下の項目について検討した。測定項目は、一般的健診項目(血糖値、肝機能検査、末梢血検査、脂質検査)、ストレス関連項目(血清コルチゾール、唾液中ストレス指標(コルチゾール、アミラーゼ、Ig A、クロモグニンA))、自律神経関連項目(重心動揺計による測定、フリッカーテスト、脈拍・心拍測定(RR間隔の平均値や揺らぎ(標準偏差)、LF/HF)、免疫関連項目(血清Ig E、Ig A、サイトカイン(インターフェロン γ 、インターロイキン(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、腫瘍壊死因子(Tumor necrosis factor: TNF) α 、それらのTh1/2バランス)、MC-FAN(エムシー研究所、東京)による血液粘度測定³³⁻³⁵⁾、血圧、乳酸値である。なお、中期滞在型ではこれらに加えて、2週間滞在を考慮して、尿中17-ヒドロキシコルチコステロイド(OHCS)、ナチュラルキラー(NK)活性、リンパ球T細胞のCD4/8比、尿中8-ヒドロキシデオキシグアノシン(OHdG)、26種類のアレルギー関連特異的Ig Eの測定も追加した。

これらの解析で、短期滞在型での対照室と実験室の差異の検討では、それぞれの室への入室後の値から前の値を引いた差をまず計算し、その差の値として室間での差異があるかどうかをマン・ホイットニーのU検定で検討した。また、それぞれの分野から定常項目(ストレスからは唾液コルチゾール、免疫からは血清IL-2、自律神経系では心拍モニターの揺らぎ(標準偏差)、その他からは血液粘度)を残

した上で、多重ロジスティック回帰分析にて、実験室検出公式を構築した。中期滞在型試験は、同一被験者が一般室→対照室→実験室と移住し、それぞれ退室時に測定した結果の解析であるので、ウィルコクソンの符号順位検定を用いて検討した。

なお、それぞれの試験に入る前には、被験者に実験の説明をし、インフォームドコンセントを得られた被験者にのみ試験に参加してもらうと共に、短期滞在型試験では単純計算による軽度の負荷を加えた。また、森本の8項目によるライフスタイルのアンケート調査も実施した³⁶⁻³⁷⁾。またPOMSでのムードの調査は入室前後で行った。

生体影響の観察の結果

多くの項目を詳細に検討したが、明白な結果として抽出されたものを図4に示す。

まず、短期滞在型試験の各項目で、入室前後の変化の差が最も強くでたのが、図4-Aに示す血清IL-2であった。有意に実験室群で入室後にIL-2の増加が認められた。また同じく短期滞在型試験で、多重ロジスティック回帰分析により実験室検出公式は以下のようになった。

『公式: = 0.498 + 0.0005 [唾液コルチゾール] + 0.072 [IL-2] + 0.003 [心拍揺らぎ] - 0.013 [血液粘度] - 0.009 [血糖] + 0.017 [脈拍数]』

この公式に個々の被験者の結果を代入してみると図4-Bのごとく、両群で顕著な差を認め、これらの項目なかでもIL-2、血液粘度、脈拍などがマイナス荷電粒子の影響を受けていることが考えられた。

一方、中期滞在型では図4-Cのごとく、NK活性の変化が唯一統計学的な有意を持って検出された項目となった。図では実験室入室前の個々の被験者のNK活性を「1」とし、2週間の滞後のNK活性を相対的に提示しているが、統計学的には有意に上昇したことが分

かった。一方、その他の項目では、被験者数が少なかった影響もあったかも知れないが、有意な変化あるいは着目に値すべき変化は認められなかった。ムードやストレス項目も予想外に変動がなかった。

考察

ストレスの多い現代社会においては、ライフスタイルや通常の生活環境からの健康への影響が、生活習慣病はいかに及ばず種々の健康影響をもたらすことが知られている。また、住居環境という視点からは、シックハウス症候群や化学物質過敏症などの健康被害が認められ、千葉大学のケミレストアウンの試み¹⁶⁾なども含めて、化学物質への対応や多くの住宅メーカーによる健康増進住宅の開発などは、医療面でも今後関心が高まると思われる。

「マイナスイオン」という言葉は、現在の本邦では一人歩きして、いかにも健康に良いような印象を与えるだけで、似非科学的に取り

扱われている。しかし、住居環境として「マイナス荷電粒子」として科学的にアプローチしてみることは、これらが森林環境などでも多く存在して、森林浴の健康影響なども健康増進に関与するとなれば、重要な課題となってくる。

今回の我々の研究は、室内空気質としてマイナス荷電粒子以外に差異の無い実験室環境における生体影響をPNEIネットワークの観点から観察したものである。その結果として、一般的に「マイナスイオン」の効果として「癒し」などの言葉で論じられるストレス指標などには影響は出なかったが、短期滞在型ではIL-2の動きが、そして中期滞在型ではNK活性の変化が有意差を持って検出できたことは、着目すべきであると考えられる。図5に示すようにこれらの結果は、相互に関係していると考察され、短期のマイナス荷電粒子への曝露によってIL-2が短期的に上昇するとNK細胞にIL-2受容体の発現が誘導される。ここで中期滞在

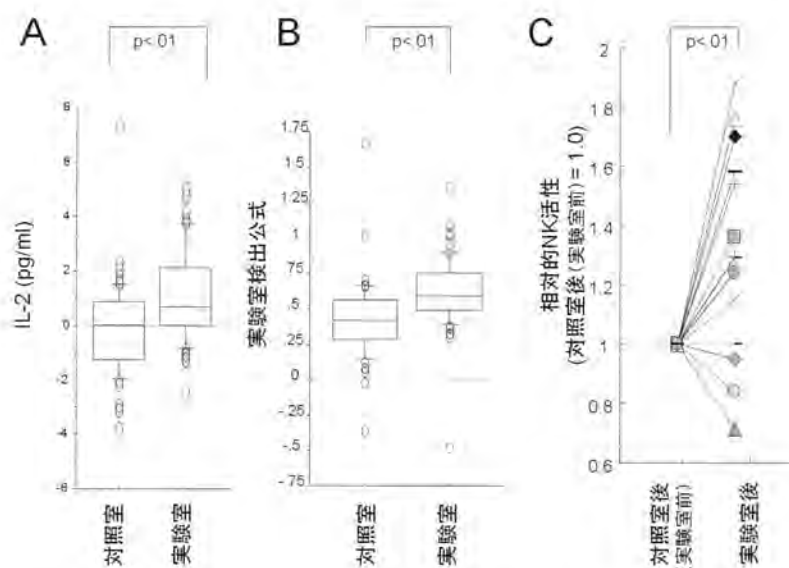


図 4: [A] 短期滞在型試験における生体反応検査項目のうちで、実験室群と対照室群の間で、その入室前後の動きとして有意差を認めた血清IL-2 の変化。[B] 短期滞在型試験で実験室 (= マイナス荷電粒子優位な部屋) を検出する公式を個々の被験者の検査結果に当てはめた場合の値の違い。公式は本文の通り。[C] 中期滞在型で実験室入室前を相対的に「1」とした場合の 2 週間滞在後の被験者のNK活性。

することで、このIL-2の上昇が繰り返されることにより、NK細胞は継続的に活性化され、活性化受容体の発現誘導などによってマイナス荷電粒子曝露以前に較べて、活性化された状態になると考えられる⁸⁸⁻¹⁰⁰⁾。これらの滞在試験の次の段階としては長期(月～年単位)居住による影響の観察しかないが、これまでの結果からはNK細胞活性は継続的に増加しており癌や感染症などに予防的に関与する可能性もある。この検証は、長期居住を対照群も含めて観察することは非常に困難が予想されるので簡単ではないが、少なくともこれまでの観察で健康への悪影響は検出されていないので、モニタ的に居住する人々を追跡してみることは可能かも知れない。

勿論医科学としての検証には、プラス荷電粒子の影響の観察や、あるいは細胞・遺伝子レベルでの観察などが残されているので、今後は、こういった側面でも検討を加えていく必要があるかと思われる。

謝辞

本プロジェクトのためにご協力いただいた宮田恵氏、西口律子氏、村田恵子氏、高見裕美氏、山田一弘氏、中辻恵子先生、また川崎医科大学衛生学の幡山圭代氏、山本祥子氏、加藤美奈子氏、宮原直織美氏、木村恵子氏、黒木美佐緒氏、山下佳子氏、居石智子氏、畑田聡美氏、積水ハウス株式会社総合住宅研究所の山田恵理氏、坂本真由氏、(株)いかがくの松瀬亮一氏、(株)ジー・エム・エス 奥村正広氏の皆様に感謝いたします。また本プロジェクトの一部は、日本学術振興会科学研究費補助金(19659153)ならびに川崎医科大学プロジェクト研究費(19-604T, 20-603)によって助成を受けました。

文献

- 1) 小山善丸、佐来栄治、西山亨、ほか、大気中のホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドの状況。三重県保健環境研究所年報 2008: 10: 36-40.

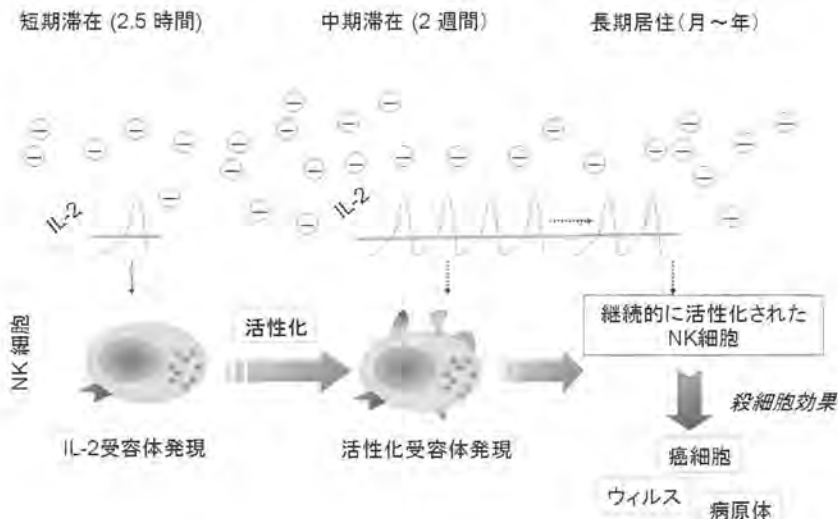


図 5 : 結果を総括して推察されるマイナス荷電粒子優位な室内環境の生体影響。短期曝露でのIL-2の増加はNK細胞のIL-2受容体の発現を促し、中期滞在にての繰り返し曝露によって継続的なNK細胞活性の上昇が誘導される。月～年単位の長期居住でもこのNK活性の上昇は維持されと考えられ、癌細胞や病原体に対して防衛的に働く可能性がある。

- 2) 局博一, 環境微小粒子の循環器系への作用メカニズム, 呼吸器科 2008;14:253-60.
- 3) 平野靖史郎, 広瀬明彦, ナノ粒子の毒性・健康問題, 日本衛生学雑誌 2008;63:739-45.
- 4) 狩野文雄, 室内バイオエアロゾルの動態と制御 室内における環境細菌の動態, 空気清浄 2008;46:220-9.
- 5) 阿部信二, 粒子状物質の生体沈着と動態, 呼吸器科 2008;14:170-6.
- 6) 立川裕隆, 飲料水質管理の課題, 保健医療科学 2007;56:32-6.
- 7) 山本裕史, 水と健康 身のまわりの水について, 四国医学雑誌 2006;62:101-6.
- 8) 藤田博美, 水系汚染による健康障害の分子生物学的解明, 上原記念生命科学財団研究報告集 2003;17:94-6.
- 9) 遠藤治, 後藤純雄, 松本寛, ほか, 大気浮遊粒子, 河川水及び土砂の変異原性モニタリング 7年間(1996~2003年)の結果, 環境変異原研究 2004;1:9-22.
- 10) 小幡亜希子, 森本兼義, ストレスと脳, 産業ストレス研究 2003;10:147-51.
- 11) 森本兼義, 新しいストレス生体指標 産業ストレス学のめざすもの, 産業ストレス研究 2007;15:25-7.
- 12) 大谷浩, 神経・免疫・内分泌ネットワーク形成機構の解析 胎生期におけるACTHの新たな機能を探る, ACTH Related Peptide 2005;16:1-9.
- 13) 福原淳範, 西澤均, 下村伊一郎, サイトカインによる生体調節機構 代謝 代謝系サイトカインMusclinとVisfatin, 実験医学 2005;23:3112-7.
- 14) 石川哲, 化学物質過敏症の診断と対策 化学物質過敏症・シックハウス症候群, 日皮膚会誌 2008;118:2731-4.
- 15) 藤間義人, 中井里史, 松井孝子, ほか, 化学物質過敏症, シックハウス・シックビル症候群患者の個人曝露量と症状の調査, 臨床環境医学 2008;17:29-38.
- 16) 森千里, 戸高恵美子, 環境改善型予防医学による化学物質問題対策 ケミレスタウンとケミレス必要度テストを用いて, アレルギー 2008;57:828-34.
- 17) 原田幸一, 魏長年, 原邦夫, ほか, シックハウス症候群に対する環境医学的アプローチ, 日本職業・環境アレルギー学会雑誌 2008;15:12-23.
- 18) 大澤元毅, 林基哉, 住宅室内における揮発性有機化合物汚染の実態と推移, 空気清浄 2008;46:11-7.
- 19) 安井至, マイナスイオンはからだに良い? EB Nursing 2004;4:372-8.
- 20) 上田由紀子, マイナスイオン効果!?でストレス解消, LiSA 2004;11:1236-8.
- 21) 田澤賢次, 葭原由紀子, 八塚美樹, マイナスイオンによる抗酸化作用 とくにサーモグラフ, 血液生化学的, 尿における影響と人体への抗酸化的作用, 医学のあゆみ 2004;208:237-40.
- 22) 大気電気学, 北川信一郎編著, 神奈川県秦野市:東海大学出版会, 1996
- 23) 日本工業標準調査会, JIS B 9929 空気中のイオン密度測定方法, 島弘志編, 東京:日本企画協会, 2006
- 24) Takahashi K, Otsuki T, Mase A, et al. Negatively-charged air conditions and responses of the human psycho-neuro-endocrino-immune network. Environ Int 2008;34:765-72.
- 25) Otsuki T, Takahashi K, Mase A, et al. Negatively-charged air circumstances and psycho-neuro-endocrino-immunological responses. International Symposium on Immue Effects of Work Environment(2006/6-21, Lodi, Italy), Book of Abstracts p140.
- 26) Takahashi K, Mase A, Kawado T, et al. Experimental model rooms for exploring the effects of negatively-charged air circumstances on human psycho-neuro-endocrino-immunological reactions. International Symposium on Immue Effects of Work Environment(2006/6-21, Lodi, Italy), Book of Abstracts p137.
- 27) 高橋一聡, 大槻剛巳, 間瀬昭則, ほか, マイナス電荷の空気環境と精神-神経-内分泌-免疫統合系応答1~実験用モデルルームの製作と環境条件測定~, 室内環境学会誌 2006;9:136-7.
- 28) 大槻剛巳, 高橋一聡, 間瀬昭則, ほか, マイナス電荷の空気環境と精神-神経-内分泌-免疫統合系応答2~生体反応の解析~, 室内環境学会誌 2006;9:138-9.

- 29) 大槻剛巳, 高橋一聡, 間瀬昭則, ほか. マイナス電荷の空気環境と精神-神経-内分泌-免疫統合系応答 3~2 週間滞在型私権の解析へ. 平成 19 年度室内環境学会総会東北大会講演要旨集 pp 110 - 1.
- 30) 李卿. 森林浴の生体免疫機能への効果. 日本医事新報 2008: 4389: 66 - 8.
- 31) 李卿. 森林浴の抗がん免疫機能への効果. 労働の科学 2008: 63: 474 - 8.
- 32) 森林医学. 森本兼義, 宮崎良文, 平野秀樹編. 東京: 朝倉書店, 2006
- 33) 塚原明子, 伝田こずえ, 鈴木杏子, ほか. MC-FANを用いた血液流動性と関連因子. 日赤検査 2007: 40: 53 - 6.
- 34) 栗原毅. MC-FANによる血液サラサラ度検査の実際 そこから何が分かるのか. クリニカルプラクティス 2005: 24: 649 - 52.
- 35) 水野弘美, 栗原毅, 出口祥子, ほか. MC-FANを用いての未病の管理と患者教育の試み. 日本未病システム学会雑誌 2004: 10: 88 - 93.
- 36) 森本兼義. Q&A. 森本の 8 つの健康習慣とは?. Q&Aでわかる肥満と糖尿病 2003: 2: 79 - 81.
- 37) 森本兼義. ライフスタイル医学研究のめざすもの. 日本衛生学雑誌 2006: 61: 151 - 4.
- 38) 細川真澄男, 小林正伸. 免疫担当細胞 リンパ球 LAK Cell. Surgery Frontier 1999: 6: 213 - 9.
- 39) 栲木俊聡, 小安重夫. リンパ球の発生と分化 NK細胞・NKT細胞の分化. 実験医学 1999: 17: 1425 - 9.
- 40) 中里健二, 吉開泰信. NK細胞の生存維持とサイトカイン. 臨床免疫 2006: 45: 598 - 6.

Establishment of negatively-charged indoor air conditions and their biological impact: Effects on the Psycho-neuro-endocrino-immune network.

Yasumitsu Nishimura¹⁾, Kazuaki Takahashi²⁾, Akinori Mase²⁾,
Takashi Kawado³⁾, Muneo Kotani³⁾, Kazuhisa Ami²⁾, Hiroki Matsushima³⁾,
Takashi Shirahama⁴⁾, Michiharu Yoshimatsu⁴⁾, Megumi Maeda¹⁾,
Shuko Murakami¹⁾, Hiroaki Hayashi¹⁾, Naoko Kumagai¹⁾, Ying Chen¹⁾,
Yoshie Miura⁵⁾, Kanehisa Morimoto³⁾, Takemi Otsuki¹⁾

1: Department of Hygiene, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki 7010192, Japan.

2: Comprehensive Housing R&D Institute, Sekisui House, Ltd., 6-6-4 Kabutodai, Kizugawa 6190233, Japan.

3: Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Ymadaoka, Suita 5650871, Japan.

4: Artech Kohboh Co. Ltd., 176 Nippacho, Yokohama 2230057, Japan.

5: Division of Molecular and Clinical Genetics, Department of Molecular Genetics, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 8128582, Japan

Abstract

Since indoor air conditions can cause health disturbances, particularly to the psycho-neuro-endocrino-immune (PNEI) network, through sick building syndrome (known as “sick house syndrome” in Japan) and multiple chemical sensitivity syndrome, it is important to improve indoor air conditions for health promotion. In this review, an analysis is undertaken of the effects of indoor air conditions, which showed a dominance of negatively-charged nano-sized particles, on the PNEI-network. Two sets of experiments were performed. In the first set, healthy participants were admitted to an experimental (negatively-charged particles dominant) room for 2.5 hours and various markers of the PNEI-network were examined and compared with those of participants admitted to control rooms. The second set of experiments was conducted to examine the effects of a two-week stay in the experimental room. Fifteen healthy participants lived for two weeks in the experimental room after a two-week stay in control rooms except while working in the daytime. The results showed a significant elevation of serum IL-2 in experimental-room participants compared to control-room participants. Additionally, the following equation was formulated to represent the response to the experimental room: biological response value = $0.498 + 0.0005[\text{salivary cortisol}] + 0.072 [\text{IL-2}] + 0.003 [\text{standard deviation of heart rate (fluctuation of heart rates)}] - 0.013 [\text{blood viscosity}] - 0.0009 [\text{blood sugar}] + 0.017 [\text{pulse rate}]$. Furthermore, a two-week stay in the experimental room resulted in a significant increase of the activity of natural killer cells. These results indicated that negatively-charged air conditions may promote immune status for cancer or pathogens, and future analyses of the effects of such conditions over a period of months or years, including in vitro cellular and molecular changes, should be performed.

Keywords : Negatively-charged indoor air conditions, psycho-neuro-endocrino-immune network, IL-2, NK cell,

乾性咳嗽にサルメテロール・フルチカゾン配合剤が有効であった原発性胆汁性肝硬変合併サルコイドーシスの1例

中島弘明¹⁾、清水泰生^{1, 2)}、菅原更細¹⁾、中川 淳¹⁾、名越淳人¹⁾、
笛木直人¹⁾、笛木 真¹⁾、森 昌朋²⁾、牧野莊平¹⁾

1) 上武呼吸器科内科医院

2) 群馬大学大学院病態制御内科学

抄 録

症例は67歳女性、原発性胆汁性肝硬変の経過中に胸部X-Pを撮影したところ両側肺門リンパ節の腫脹を指摘され精査にてサルコイドーシスと診断された。肺サルコイドーシスは乾性咳嗽を伴い数年の経過で閉塞性の肺機能低下を来した。乾性咳嗽に対し長時間作用型 β 2刺激剤とステロイド薬の吸入配合剤であるサルメテロール・フルチカゾン配合剤を投与したところ咳嗽は消失し、肺機能も改善した。同薬剤中断やフルチカゾン単剤の吸入で乾性咳嗽は再燃したが、サルメテロール・フルチカゾン配合剤への切り替えで再び咳嗽は消失した。

サルコイドーシスによる咳嗽に、フルチカゾンの吸入剤よりも、気管支拡張作用を有するサルメテロール・フルチカゾン配合剤が有効な症例があることが示唆された。

緒言

サルコイドーシスにおける咳嗽を呈する頻度は7～30%と報告されている¹⁻⁵⁾。サルコイドーシスによる乾性咳嗽に長時間作用型 β 2刺激薬とステロイド薬の吸入配合剤であるサルメテロール・フルチカゾン配合剤が有効で

あった原発性胆汁性肝硬変(Primary Biliary cirrhosis; PBC)合併例を経験したので文献的考察とともに報告する。

症例：67歳、女性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴：32歳時子宮筋腫にて手術。65歳時白内障にて左眼を手術。

家族歴：特記すべきことなし。サルコイドーシスやPBCの家族歴なし。

生活歴：飲酒歴および喫煙歴なし。

職業：キャベツ農家。

現病歴：1992年頃より肝障害を指摘された。

〒371-0048

群馬県前橋市田口町 586-1

上武呼吸器科内科病院

清水 泰生

TEL 027-232-5000

FAX 027-232-5002

1995年1月9日、他院初診。AST 84 IU/l、ALT 108 IU/l、ALP 849 IU/lと肝障害を認めた。その後の検査で抗核抗体 640 倍、抗ミトコンドリアM2抗体 93 倍 (< 20)、IgM 629 mg/dl、IgG 1939 mg/dl、IgA 198 mg/dlにてPBCが疑われ、1996年4月2日肝生検施行。PBC stage Iと診断されウルソデオキシコール酸が処方された。

その後定期通院していたが、2002年5月13日胸部X-P検査にて右側肺門リンパ節腫脹を認め、5月23日胸部CT検査にて右肺門及び縦隔リンパ節腫大が認められた。血清学的検査では、ACE 25.7 IU/l (正常値 8.3-21.4)、sIL-2 R 1410 U/ml (正常値 135-483)、リゾチーム 18.0 μ g/ml (正常値 5.0-10.2) と高値を認めた。骨髓所見で異常を認めず、 67 Gaシンチグラムで両側肺門に集積を認め (Fig. 1)、眼瞼結膜生検 (Fig. 2 a) にてサルコイドーシスと診断された。2002年11月25日、肝生検再検し (Fig. 2 b)、肝病理所見からPBC stage Iと診断された。同年11月26日のツベルクリン反応 0 $\times$ 0 / 4 $\times$ 4 mm。2004年5月より耳下腺腫脹が認められ耳鼻科受診となったが1ヶ月程で自然治癒した。咳嗽は1997年頃より出現していたが、増悪傾向となったため当院に2007年10月22日受診した。



Fig. 1. 2002年に施行されたGaシンチグラム。両側肺門に強い集積を認める。

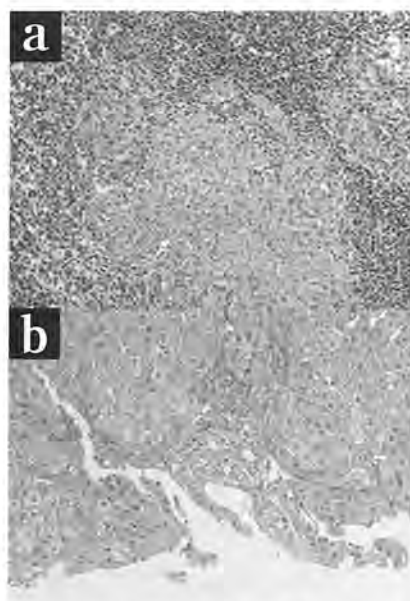


Fig. 2. 2002年に施行された眼瞼結膜生検組織像 (a)。リンパ濾胞内に類上皮細胞からなる小結節が形成されている。多核巨細胞は含まれていないが、サルコイド結節として合致する所見である。2002年に施行された肝生検組織像 (b)。グリソン鞘の線維性拡大は軽度で、中にリンパ球の浸潤が認められる。小葉間胆管障害を認めるが細胆管の増生は認めず境界板は保たれており、stage I相当である。

現症：身長 148 cm、体重 46.0 kg、血圧 132 / 73 mmHg、脈拍 64 / 分、整。体温 36.5℃。意識清明。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし。心音・呼吸音は正常。肝は触知せず。表在リンパ節は触知せず。腹水なし。下腿浮腫なし。皮膚に異常を認めず。神経学的に異常を認めず。心電図：異常なし。肝・胆道系酵素の上昇と血小板の低下を認めた。ACEは 25.8 IU/ml、KL-6 は 863 U/ml と高値だった。抗核抗体は 160 倍と高値だったがリウマチ因子は陰性、抗ミトコンドリア抗体は陰性だったが抗ミトコンドリアM2抗体は陽性 (92.4 Index) だった。末梢血血液像で好酸球

は1%、RAST 16 は全項目でクラス 0、IgE は 16 と正常、喀痰中好中球 (3+)、好酸球 (±)、マクロファージ (1+)。胸部CTにて左肺野に部分的にスリガラス影あり、間質性変化の存在が考えられた (Fig. 3)。

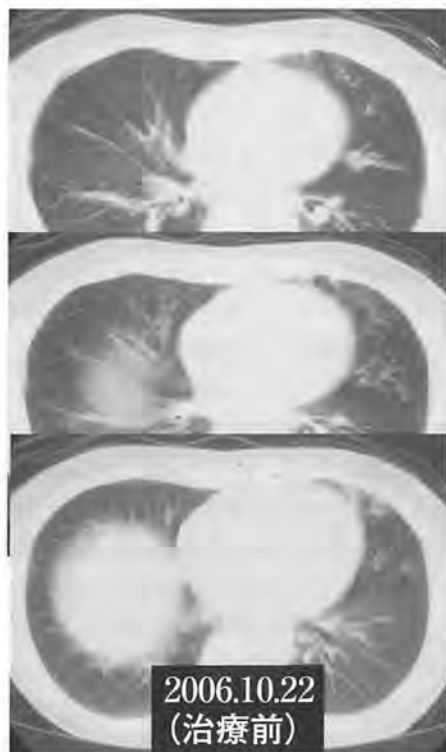


Fig. 3. 胸部CT。両側肺門リンパ節腫脹。左肺野に軽度スリガラス影を認める。

治療経過: 2007 年 10 月 29 日より、サルメテロール・フルチカゾン配合剤 (1 回: サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンとして 250 μ g) を、1 日 2 回 (朝・夕) 吸入にて開始した。次第に咳嗽は改善し、1 ヶ月後には消失した。その後 2 週間同薬が中断された際咳嗽の再燃が認められたが、サルメテロール・フルチカゾン配合剤再開で再び消失した。そこで、フルチカゾン単剤 1 回 200 μ g、1 日 2 回 (朝・夕) の吸入に変更したところ、咳嗽の再燃が認められたが、サルメテロール・フルチカゾン配合剤の再開で再び消失した (Fig 4)。

8 ヶ月後の肺機能検査では治療前と比較して肺機能の改善も認めた (Table 1)。その後咳嗽は消失しており同薬による副作用は認めず、胸部異常影や肝機能の悪化も認めていない。

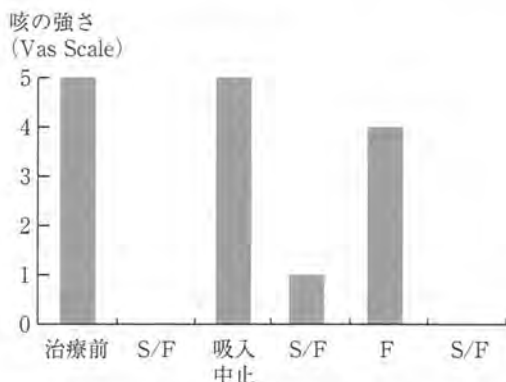


Fig. 4. サルメテロール・フルチカゾン配合剤治療前後の咳嗽の自覚症状の変化。サルメテロール・フルチカゾン配合剤吸入 (S/F) により咳嗽は改善し、中断やフルチカゾン単剤吸入 (F) により再燃。咳嗽の程度は 5 段階に分け、0 が咳嗽なし、5 が 1 番強い咳嗽。

Date	26 Nov. 2002	29 Oct. 2007	16 Jun. 2008
	before treatment	before treatment	after treatment
VC(L)	2.19	1.72	1.81
%VC	95.2	76.8	81.9
FVC(L)	2.04	1.59	1.92
FEV1.0(L)	1.45	0.95	1.27
FEV1.0%(G) (%)	71.1	59.7	66.1
%FEV1.0 (%)	82.8	58.3	79.9
PEF(L/sec)	3.39	2.87	3.54

Table 1. 肺機能の変化。2002 年と治療直前とで比較すると 5 年の経過で肺機能は全項目において悪化が認められたが、治療後約 8 ヶ月の結果では治療直前と比較し、全項目で改善が認められた。

考察

サルコイドーシスによる乾性咳嗽にサルメテロール・フルチカゾン配合剤が有効であったPBC合併の1例を経験した。サルコイドーシスは自然寛解が多くみられる疾患だが⁶⁻⁸⁾、本症例では10年に及ぶ乾性咳嗽がサルメテロール・フルチカゾン配合剤の使用で消失し、同薬剤の中断で咳嗽が再燃し、再開で再び消失したことから自然寛解とは考えにくい。血液像や喀痰中の好酸球増多を認めず、IgE値も正常、RAST 16全項目陰性で、アレルギー歴も認めず、乾性咳嗽の原因として好酸球を主体とした咳喘息やアトピー咳嗽の関与は低いと考えられた。サルコイドーシスにおける咳嗽出現の機序は、肺病変進行による線維化、気管支サルコイド病変、気道過敏性の亢進などが考えられている^{5, 9, 10)}。気流制限、気道過敏性の存在、肉芽腫性炎症は咳嗽の発生に重要な役割を果たしている可能性がある^{11, 12)}。本症例では胸部CT所見で肺線維化像が部分的に認められ、血清のKL-6も上昇していたことより線維化が咳嗽に関与した可能性も考えられる。サルコイドーシスの気管支粘膜所見としては、細血管増生、顆粒・結節・ブランク形成、気道狭小化などが知られており^{5, 12, 13)}、本症例でも気管支拡張薬であるサルメテロールの効果は、細小気管支のサルコイド結節による閉塞に対して効果があった可能性は考えられる。サルブタモールの吸入がサルコイドーシスに対し有効であったという報告¹⁴⁾やサルコイドーシスでは気管支狭窄を認めることがある^{6, 8, 12, 15)}ということよりサルメテロールの有効性が理論上は考えられるが検討の余地がある。さらにサルコイドーシスの喉頭病変に吸入ステロイドが有効であった報告^{6, 15)}もあり、本症例では喉頭病変や上気道病変の内視鏡的検索も必要であると考えられた。

サルコイドーシスに対する経口ステロイドの有効性は周知の通りだが^{6, 8, 16)}吸入ステロイドの有効性については意見が分かれている。

吸入ステロイドについては無効という報告¹⁷⁾、症状に対しては有効だが肺機能や画像所見の改善には一貫性がないという報告¹⁸⁻²⁰⁾、症状も肺機能も画像所見もACE値も改善したという報告²¹⁾など一定の見解はないが症状改善に寄与するという報告は多い。サルメテロール・フルチカゾン配合剤のサルコイドーシスによる咳嗽や肺機能改善効果について検討したstudyはなく、また、フルチカゾン単剤では効果がなく、本症例のようにサルメテロール・フルチカゾン配合剤が有効であるサルコイドーシスの一群が存在する可能性があり、今後検討を要すると考えられた。

サルコイドーシスとPBCの合併に関しては、医学中央雑誌での検索では、ここ10年で8例の報告がある^{22, 23)}。両疾患は性差、年齢、多臓器病変の有無、胆管障害の有無、ACE、リゾチーム、抗ミトコンドリア抗体、Kveim testなどより鑑別可能な別疾患であるが、共に非乾酪性類上皮肉芽腫形成と細胞性免疫の異常の関与を起こし、双方とも病因としてPropionibacterium acnesが示唆されるなど^{24, 25)}病理学的、免疫学的共通点も多く興味深い。これまでの報告ではPBCの合併疾患としてサルコイドーシスは稀であるが、PBCの経過中に肝生検にてサルコイドーシスの合併が明らかになった報告もあることから²³⁾、注意が必要である。

結語

サルコイドーシスによる乾性咳嗽にサルメテロール・フルチカゾン配合剤が有効であったPBC合併の1症例を経験した。サルメテロール・フルチカゾン配合剤の吸入はフルチカゾン単剤吸入に抵抗性の咳嗽を有するサルコイドーシス患者には有効なことがある可能性が示唆された。

文献

- 1) 平賀洋明. 第8回全国サルコイドーシス実態調査成績. 日サルコイドーシス会誌 1994;13:3-8.
- 2) Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, et al. Sarcoidosis: Epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:29-32.
- 3) Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;57:847-52.
- 4) 泉 孝英. サルコイドーシス 554 例 (1963 ~ 1986) の臨床像と予後. 日胸疾会誌 1987; 25: 998-1003.
- 5) 長尾 華, 小林英夫, 叶 宗一郎, ほか. 高度の咳嗽と発熱を訴えた胸部単純 X 線分類 0 期サルコイドーシス. 日呼吸会誌 2008;46:640-3.
- 6) Nunes H, Bouvry D, Soler P, et al. Sarcoidosis. *OJRD* 2007;2:46
- 7) 津田富康. サルコイドーシス診断基準—2006 案について. 日内会誌 2006;95:1025-9.
- 8) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N ENGL J MED* 2007;357:2153-65.
- 9) Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001;120:881-6.
- 10) Bechtel JJ, Starr T, Dantzker DR, et al. Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:759-61.
- 11) 寺田正樹. 間質性肺疾患と咳嗽. *Modern Physician* 2006;26:1777-80
- 12) Mixides G, Guy E. Sarcoidosis confined to the airway masquerading as asthma. *Can Respir J* 2003;10:114-6.
- 13) 小林弘美, 琴岡憲彦, 田尾朋子, ほか. 近位気管支狭窄および著明な右室の拡大を伴ったサルコイドーシスの 1 例. 日呼吸会誌 2008; 46: 25-30.
- 14) Vizef AA, Islamovea LV, Guryleva ME, et al. Comparative evaluation of effects of various bronchodilators in sarcoidosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2003;33-6.
- 15) Dean CM, Sataloff RT, Hawkshaw MJ, et al. Laryngeal sarcoidosis. *J Voice* 2002; 16: 283-8.
- 16) Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid Therapy in Pulmonary Sarcoidosis. A Systematic Review. *JAMA* 2002;287(10):1301-7.
- 17) Milman N, Graudal N, Grode G, et al. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med* 1994;236:285-90.
- 18) Erkkila S, Froseth B, Hellstrom PE, et al. Inhaled budesonide influences cellular and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1998;5:106-10.
- 19) Alberts C, van der Mark TW, Jansen HM. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1995;8:682-8.
- 20) Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, et al. Use of Fluticasone in Acute Symptomatic Pulmonary Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:198-204.
- 21) Ohno S, Nakazawa S, Kobayashi A, et al. Inhaled Corticosteroid Rapidly Improved Pulmonary Sarcoidosis. *Internal Medicine* 2005;44:1276-9.
- 22) 児玉和久, 八辻 賢, 西野隆義, ほか. サルコイドーシスを合併した原発性胆汁性肝硬変の一例. 診療と新薬 2008;45:27-31.
- 23) 上徳ひろみ, 高木貴久子, 永坂 敦, ほか. サルコイドーシスを合併した原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の 1 例. 肝臓 2004;45:538-41.
- 24) 中沼安二, 大場一生, 原田憲一. 原因不明の肝肉芽腫性疾患—原発性胆汁性肝硬変を中心に—. 日サ会誌 2002;22:13-8.
- 25) 中沼安二, 原田憲一, 全 陽. Granuloma 形成. 肝胆脾 2002;45:755-63.

Inhaled salmeterol/fluticasone propionate improved cough of pulmonary sarcoidosis with primary biliary cirrhosis

Hiroaki Nakajima¹⁾, Yasuo Shimizu^{1,2)}, Sarasa Sugawara¹⁾, Jun Nakagawa¹⁾,
Atsuto Nagoshi¹⁾, Naoto Fueki¹⁾, Makoto Fueki¹⁾, Masatomo Mori²⁾,
Sohei Makino¹⁾

1) Jobu Hospital for Respiratory Disease 586-1 Taguchi-machi, Maebashi, Gunma 371-0048, Japan

2) Department of Medicine and Molecular Science, Gunma University Graduate School of Medicine

Abstract

A 67 years-old woman had received therapy for primary biliary cirrhosis (PBC). The right hilar lymphadenopathy was found by chest x-ray examination, and she was diagnosed as sarcoidosis in addition to PBC by following examination. She had dry cough, and pulmonary function test showed obstructive pattern.

An inhaled long-acting beta2-agonist and corticosteroid, salmeterol/fluticasone propionate, was administered against the cough. After medication, the cough and pulmonary function were improved. However, the salmeterol/fluticasone propionate cessation or only inhaled fluticasone propionate without salmeterol treatment deteriorated the cough, and again, salmeterol/fluticasone propionate treatment improved the symptom.

Taken together, present case indicated that there is a sarcoidosis patient with treatable cough by inhaled salmeterol/fluticasone propionate having effect of bronchodilation, but by not only inhaled fluticasone propionate.

Key Words : sarcoidosis, salmeterol, fluticasone propionate, primary biliary cirrhosis

チオグリコール酸アンモニウムによる職業性接触皮膚炎の 1 例

杉浦真理子、杉浦啓二

第一クリニック皮膚科・アレルギー科

抄 録

症例は 19 歳、女性。職業：美容師。17 歳、パーマ担当になった 2-3 ヶ月後より両手に皮疹を生じた。作業時にゴム手袋で保護したが、皮疹は改善せず、精査目的で受診した。オープンテストでパーマ液 1 剤 2 種とチオグリコール酸アンモニウム (ATG) 5%aq に陽性反応を認めた。原因物質の回避の重要性を説明し、保護剤の使用、手袋の着用と使い捨ての徹底により皮疹は軽快し、仕事の継続が可能であった。1999 年から 2008 年に、パーマ液による接触皮膚炎を疑った患者 188 例を対象に、ATG 5%aq のオープンテストを施行した。理・美容師は 51 例、その他 137 例であった。ATG 陽性は理・美容師 51 例中 10 例 (19.6%)、その他 137 例中 5 例 (3.6%) であった。

はじめに

理・美容師の手の皮疹の原因は、ヘアダイによるものが多く、そのほか、パーマ液、シャンプー、ゴム手袋が原因となる。単独の物質が原因の場合と複数の物質が原因となることがあり、仕事に従事し続けることが困難な症例も多い¹⁾。

今回、我々はパーマ液 1 剤中の成分であるチオグリコール酸アンモニウム (ATG) による接触皮膚炎の 1 例を経験したので報告する。

症例

19 歳、女性。

職業：美容師。

職歴：16 歳美容師見習い、17 歳パーマ担当、18 歳以降シャンプー、カット、ヘアダイ、パーマ、ブローなど全ての作業に従事している。

現病歴：17 歳、パーマ担当になった 2-3 ヶ月後より両手に皮疹を生じた。作業時になるべくゴム手袋で保護したが、皮疹は改善せず、精査目的で受診した。初診時、両手背にそう痒を伴う浮腫性紅斑、亀裂、落屑を認めた (図 1)。

検査

仕事で使用していたパーマ液 1 剤、2 剤、ヘアダイ 1 剤、2 剤、ATG 5% aq²⁾ のオープンテスト、シャンプー、トリートメント、ゴム

〒460-0008

名古屋市中区栄 2-1-1 日土地名古屋ビル 2 階

第一クリニック皮膚科・アレルギー科

TEL 052-204-0835

FAX 052-204-0835

e-mail msugiura@daiichiclinic.jp

手袋、クリニックのヘアダイシリーズ（パラフェニレンジアミン、パラトルエンジアミンなど11種）、ラテックス、ゴム関連物質シリーズ（ラテックス抽出液、チウラムミックスなど6種）の48時間クローズドパッチテストを施行した。判定は48、72時間後にInternational Contact Dermatitis Research Group

（ICDRG）基準³⁾に従って行い、72時間判定時+以上で、48時間判定と同等かより強い反応を陽性とした。

結果

オープンテストの結果を表1に示す。パーマ液1剤2種とATGに陽性反応を認め(図2)、



図1 Clinical findings at the first visit

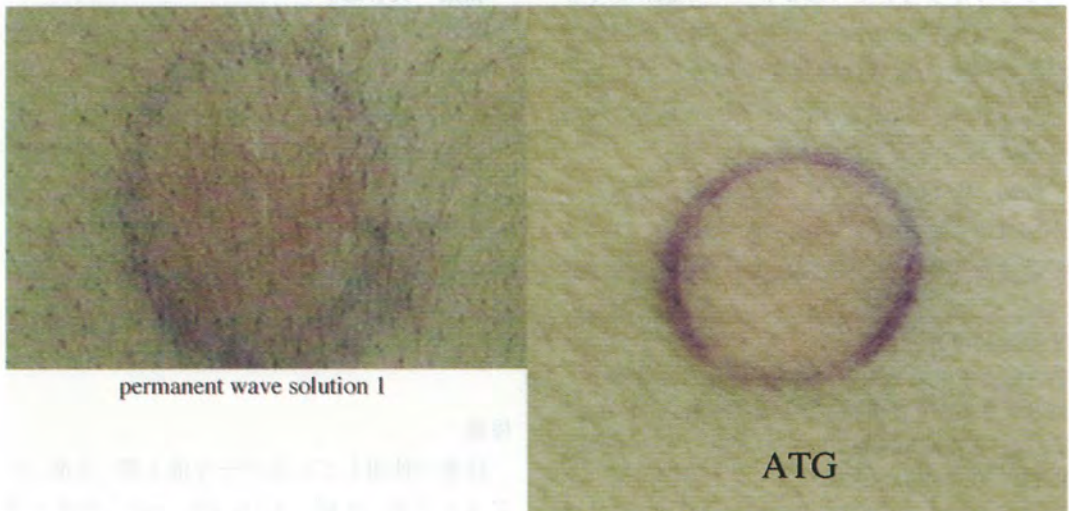


図2 Positive reactions of ATG and permanent wave solution 1 at 72 hours reading

ヘアダイは陰性であった。48 時間クローズドパッチテストは全て陰性であった。

よって、パーマ液中のATGによる接触皮膚炎と診断した。

治療と経過

治療薬は副腎皮質ステロイドホルモン薬内服 2 週間、抗アレルギー薬内服、副腎皮質ステロイドホルモン薬外用 4 週間使用した。

シリコーン系油剤を主成分とした皮膚保護剤の使用⁴⁾、ポリウレタン尿素素材の手袋の着用、その上へのゴム手袋の着用と使い捨ての徹底を指導した。

4 週間の治療により皮疹は改善した。指導内容を守っている時は皮疹の再燃はみられない。

ATGのオープンテスト

1999 年から 2008 年に、パーマ液による接触皮膚炎を疑った患者 188 例を対象に、ATG を試験至適濃度である 5%aq に作成し²⁾、オープンテストを施行した。判定は 48、72 時間後にICDRG基準³⁾に従って行い、72 時間判定時

+ 以上で、48 時間判定と同等かより強い反応を陽性とした。

ATGのオープンテストの結果

対象 188 例中、理・美容師は 51 例（男性 7 例、女性 44 例、平均年齢 24.2 歳）、その他 137 例（男性 10 例、女性 127 例、平均年齢 43.9 歳）であった。ATG陽性は理・美容師 51 例中 10 例（19.6%）、その他 137 例中 5 例（3.6%）であった。

考察

パーマ液は還元剤、アルカリ剤、その他より構成され、一般的な還元剤はチオグリコール酸および塩、システイン、N-アセチル-Lシステイン、アルカリ剤はアンモニア水、モノエタノールアミンなど、その他は界面活性剤、安定剤、コンディショニング剤などから構成されている⁵⁾。このうちアレルギーの問題となるのはATGである⁶⁾。

ATGのオープンテスト陽性率は理・美容師が 19.6%、その他が 3.6%と理・美容師の陽性率が高い。伊藤らもATGの感作は美容師に

表 1 Results of an open test

materials	concentration	48h	72h
permanent wave solution 1A	as is	+	+
permanent wave solution 1B	as is	+	+
permanent wave solution 2	as is	-	-
ammonium thioglycolate	5% aq	+	+
hairdye 1	as is	-	-
hairdye 2	as is	-	-

多いが通常の客は少ないと報告している⁷⁾。

理・美容師の手の湿疹の原因として最も頻度が高いのはヘアダイで、その中のパラフェニレンジアミン(PPD)が主な原因である^{1, 8)}。そして、ATGの陽性例のほとんどはヘアダイアレルギーを合併している^{1, 8)}。

今回の症例はヘアダイによるアレルギーはなく、ATGのみの陽性とまれな症例であるが、皮膚症状が悪化した状態でヘアダイ作業を続けたとしたら、皮膚のバリア機能が破壊された状態でのヘアダイとの接触となり、感作の危険性が高い。

西岡⁸⁾は理・美容師の皮膚障害について、職業的予後は不良であるが、皮膚テストにより原因アレルゲンを確認し、注意すること、職業教育の早い段階で接触皮膚炎についての知識を与えることが重要であると述べている。今回の症例についても、皮膚保護剤の使用や手袋の着用を徹底させ、その重要性を説明し、ATGとの接触を避けるよう指導し、皮疹は改善した。しかし、誤って接触したときに悪化することがあり、今後は誤って接触しないよう、作業中にチェックする方法を考える必要がある。

文献

- 1) Xie Z, Hayakawa R, Sugiura M et al. Occupational contact dermatitis in hairdressers. *Environ Dermatol* 1998;5:216-222
- 2) Rietschel R L, Fowlwe J F editors. Appendix: Fisher's Contact Dermatitis. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.735-817
- 3) Rietschel R L, Fowlwe J F editors. Practical aspects of patch testing: Fisher's Contact Dermatitis. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.9-26
- 4) 早川律子, 杉浦啓二, 杉浦真理子, おむつ皮膚炎に対する皮膚保護剤KSP-1の有用性と安全性に関する検討. *臨床と研究* 2003;80:779-83
- 5) 宮章. 頭髮化粧品. 佐藤孝俊, 石田達也編. 化粧品科学. 東京, 朝倉書店, 123-140
- 6) 山崎玲子, 地土井襄穂, 小笹正三郎. コールドパーマ液によるアレルギー性接触皮膚炎. *皮膚臨床* 1984;26:405-9
- 7) 伊藤正俊, 石原勝, 細野久美子ほか. 美容師の手の湿疹におけるアレルゲン. *皮膚* 1985;27:510-20
- 8) 西岡和恵. 理・美容師の皮膚障害. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2007;1:181-8

A Case Study of Occupational Contact Dermatitis due to Ammonium Thioglycolate

Mariko Sugiura, Keiji Sugiura

Environmental Dermatology & Allergology, Daiichi Clinic

Abstract

A 19-year-old female worked 4 years as a hairdresser. During that time she suffered from hand dermatitis due to contact with perm solutions used to perm hair at her work place. She tried protecting her hands using latex gloves but was unable to protect them completely.

An open test was performed using the same perm solution products that she used at work. The patient reacted positively to 2 kinds of permanent wave solutions, both which contained ammonium thioglycolate (ATG) as one of its ingredients, and ATG 5%aq by the open test.

We informed the patient of the importance of avoiding contact with causative agents. We advised her to use protective agents such as applying a film of oil over her hands and also to wear disposable gloves. The patient recovered from her dermatitis, and is currently working.

We performed an open test using ATG 5% aq on 188 people whom we suspected as having contact dermatitis due to contact with permanent wave solutions. Fifty one of the 188 people were hairdressers. Our results showed that ten of the 51 hairdressers (19.6%) reacted positively to ATG while only five of the 137 non- hairdressers (3.6%) reacted positively to ATG.

Key words : occupational contact dermatitis, hairdresser, ammonium thioglycolate, permanent wave solution

唾液中クロモグラニンA測定を用いた、カプサイシン及び トルエン負荷によるストレス反応パターンの検討 ～化学物質過敏症患者と健常者を対象に～

水城まさみ

国立病院機構盛岡病院呼吸器・アレルギー科

抄 録

化学物質過敏症（MCS）は低濃度の化学物質に反応し、頭痛、めまい、吐気、咳、息苦しさ、筋肉痛、集中力低下、不安感、下痢などの多臓器の症状を呈し、重症化すると日常生活にも支障が出てくる疾患である。しかし、症状は不定愁訴に近く、確定診断が困難な場合が少なくない。本研究ではMCS診断の客観的指標として高感度精神的ストレス指標として注目されている唾液中クロモグラニンA（CgA）をトルエン及びカプサイシン負荷前後で測定し、両者の化学物質がMCS患者へ及ぼす影響に差異があるのか、非MCS患者との差異があるのかについて検討した。トルエン負荷では、MCS患者においては近赤外線酸素モニターによる脳血流量測定にて有意の低下を示し、唾液中CgAは負荷後に有意に上昇したが、健常者では両者とも有意の変動はなかった。一方カプサイシン負荷では、MCS患者と慢性咳嗽を有する非MCS患者いずれにおいても唾液中CgAの有意な変動はなかった。今回の結果は唾液中CgAがMCS診断の客観的指標の有力な候補として上げられるものであり、神経・免疫・内分泌機能さらには精神症状や心理的要因に亘り複雑に影響しあっているMCSの病態解明に新たな糸口を与えるものと結論される。

緒言

化学物質過敏症（Multiple chemical sensitivity; MCS）は低濃度の化学物質に反応し、頭痛、めまい、吐気、咳、息苦しさ、筋肉痛、動悸、集中力低下、不安感、下痢など多臓器の症状を呈し、重症化すると日常生活にも支障が出てくる疾患である。しかし、症状は不定愁訴に近く、確定診断が困難な場合が少なくない。

〒020-0133

岩手県盛岡市青山1-25-1

国立病院機構盛岡病院呼吸器・アレルギー科

水城まさみ

TEL 019-647-2195

FAX 019-646-1195

e-mail m-mizuki@morioka.hosp.go.jp

国立病院機構盛岡病院では2002年12月より専門外来として化学物質過敏症外来を開設し、MCS診断のための客観的指標について検討してきた¹⁾。MCS診断のための客観的指標として、MCS患者ではトルエン負荷時の近赤外線モニター (NIRO-200) による脳血流測定にて低下を認める症例が多いこと²⁾、カプサイシン負荷による咳感受性検査でMCS患者の咳感受性が非MCSの喘息患者に比較して有意に亢進していることを明らかにしてきた³⁾。

本研究では、高感度精神ストレス指標として注目されている唾液中クロモグラニンA (chromogranin A: CgA) をトルエン及びカプサイシン負荷前後で測定し、両者の化学物質がMCS患者に及ぼす影響に差異があるのか、非MCS患者との間に差異があるのかについて検討し、MCSの発症機序における脳機能の関与について検討を加え、未解決な点が多いMCSの診断、治療に何らかの手がかりが得られることを目標とした。

本研究はすべてに亘ってヘルシンキ宣言を遵守して行なった。カプサイシン負荷試験およびトルエン負荷試験施行にあたっては、国立病院機構盛岡病院倫理委員会で2004年9月16日に承認された。すべての被検者 (健常者、患者) に負荷試験を含む本研究全般に亘って十分に説明しインフォームドコンセントを取り、

書面を持って同意を得た。

対象と方法

対象

対象としたMCS患者は、明らかな発症要因を有し、MCS診断のための1999年米国コンセンサス⁴⁾に合致するものとし、問診票QEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory)⁵⁾の結果を参考にした。健常コントロールとして今までに明らかな誘因となるような化学物質曝露による症状を経験したことのない者とした。さらに慢性咳嗽を有する患者で今までに明らかな誘因となるような化学物質曝露による症状を経験したことのない者を非MCS患者として、カプサイシン負荷におけるコントロールとした。

表1にトルエン負荷を行なったMCS患者 (男3名、女3名) と表2に健常者 (女6名) の背景を示した。MCS患者の年齢は13歳～68歳 (平均年齢 $\pm$ SDは 37.3 ± 17.6 歳)、アレルギー歴は6名中4名に認められた。QEESIでは化学物質不耐性スコア及び症状スコアが40以上の「MCSである確率が非常に高い」に分類される者が2名、「MCSである可能性が高い」が3名であった。発症要因としては農薬散

表1. MCS患者背景 (トルエン負荷)

	年齢	性	アレルギー	不耐性	症状	日常生活障害	発症誘因
1	13	男	あり	84	64	87	農薬散布
2	37	男	あり	50	39	4	乾草・農場 (市ルマリン他)
3	37	男	あり	49	23	25	農場受動喫煙
4	33	女	なし	43	15	12	点眼薬
5	68	女	なし	0	3	0	自宅リフォーム
6	36	女	あり	92	80	69	農場 (有機溶剤)

表2. 健常コントロール (トルエン負荷)

	年齢	性	アレルギー	不耐性	症状	日常生活障害
1	32	女	なし	15	17	0
2	49	女	あり	10	18	0
3	33	女	あり	0	0	0
4	29	女	なし	22	11	8
5	40	女	あり	10	0	0
6	34	女	あり	40	18	0

表3. MCS患者背景 (カプサイシン負荷)

	年齢	性	アレルギー	不耐性	症状	日常生活障害	発症誘因
1	50	男	あり	19	65	25	乾草
2	28	男	あり	63	72	66	香料・化粧品多用
3	41	男	あり	80	38	60	農場リフォーム
4	34	女	あり	58	64	14	電磁波
5	40	女	あり	60	72	72	消毒剤多用
6	58	女	あり	68	69	74	農場 (写真家)
7	31	女	あり	70	70	39	農場 (受動喫煙他)

表4. 非MCS患者背景 (カプサイシン負荷)

	年齢	性	アレルギー	疾患名
1	62	男	なし	高血圧、ACE阻害剤投与
2	65	男	あり	喘息
3	41	女	あり	喘息 (ハムスターアレルギー)
4	35	女	あり	喘息 (インフルエンザ後)
5	37	女	あり	喘息、副鼻腔炎

布、職場での有機溶媒の曝露、受動喫煙、自宅のリフォームであった。健常コントロール6名は全員女性で年齢は29歳～49歳(平均年齢 $\pm$ SDは 36.2 ± 3.0 歳)で、アレルギー歴は4名に認められた。QEESIでは5名が「MCSでない可能性が高い」1名が「MCSの疑いがある」に分類された。表3にカプサイシン負荷を行なったMCS患者(男3名、女4名)と表4に慢性咳嗽を有する非MCS患者(男2名、女3名)の背景を示した。MCS患者の年齢は28歳～58歳(平均年齢 $\pm$ SDは 40.3 ± 10.7 歳)で、全員にアレルギー歴が認められた。QEESIでは「MCSである確率が非常に高い」に分類される者は5名、「MCSである可能性が高い」に分類される者が1名、「MCSの疑いがある」が1名だった。発症要因としては転居、リフォーム、受動喫煙、消毒剤多用、香料・化粧品多用など多岐に及んだ。疾患コントロールである慢性咳嗽を有する非MCS患者の年齢は35歳～65歳(平均年齢 $\pm$ SDは 48.0 ± 14.4 歳)で、5名中4名(80%)にアレルギー歴を認めた。疾患は喘息4名、ACE阻害剤を投与されていた高血圧が1名であった。

トルエン負荷試験

当院では化学物質過敏症外来の診療は一般外来で行なっており、クリーンルームや化学



写真1. NIRO-200 トルエン負荷

物質曝露のための負荷ブースは有していない。一般外来診察室ではあるが、診察室に3台の空気清浄機(エアナース)と診察室廊下に1台の空気清浄機(エアスピリッツ)を設置し、出来る限り、化学物質濃度を低下させる努力を行っている。トルエンの負荷は著者が考案した負荷装置を使用した。すなわちテドラーバッグを2つ準備し、1つには純空気を、もう一方は純空気にトルエンを入れてトルエン濃度が1ppmになるように調整し、3方活栓に両者を接続し、写真1に示したように検者が手で加圧して適宜純空気とトルエンを負荷できるようにしてある。被検者は診察室に入室したら10分間座位にて安静を取り、負荷前の唾液中CgA採取を行なう。その後、図1の負荷方法にてNIRO-200(浜松ホトニクス社製近赤外線脳内酸素モニター⁶⁾)にて脳血流測定を行った。プローブは右前額部に装着した。マスクは臭いを極力少なくする目的でケナフのマスクを使用した。はじめに座位にて純空気を吸入させ、O₂ヘモグロビン(Hb)曲線が安定した後に、立位を取らせた。その後再び座位にさせ、O₂Hb曲線が安定したら、座位のままトルエン負荷に切り換えた。約2分で立位を取らせ、さらに約2分したら座位にして純空気を吸入させた。被検者には、臭いのことだけを考慮して吸入するように指示し、検査前、検査中ともいつの時点でトルエンが入ってくるかは知らせていなかった。気分不良や頭痛などの症状が強くなり吸入が続けられない場合にはいつでも申し出れば、吸入を中止できることを伝えた。検査終了直後に直ちに唾液中CgAの採取を行なった。最後に吸入中の症状やいつの時点で臭いを感じたかなどについて

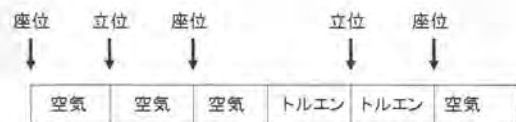


図1. NIRO-200を用いた化学物質負荷試験

て質問し、記録を取った。

咳感受性検査（カプサイシン負荷）

カプサイシン負荷は藤村らの方法⁷⁾に準じて行なった。被検者を座位にしてノーズクリップ装着下にネブライザーにて生理食塩水を15秒間吸入させ、咳がでなければカプサイシン $0.49\mu\text{mol}$ より15秒間吸入、45秒間間隔をあけて咳が出なければ倍の濃度を吸入させ咳が5回以上出たところを咳閾値(C5)とした。咳感受性亢進の判定は前述の報告に準拠し、男 $3.9\mu\text{mol}$ 以下、女 $1.95\mu\text{mol}$ 以下とした。なお、検査前10分間座位にて安静にさせ唾液中CgAを採取した。さらに検査直後に唾液中CgAを採取した。

唾液中クロモグラニンA測定

トルエン及びカプサイシン負荷前、負荷直後に唾液を採取した。安静時採取は、座位にて10分間の安静後、綿球を口腔内に含ませて、

ガムを噛むように嚙ませて唾液を採取し、測定まで、直ちに冷凍保存した。負荷後採取は各検査終了直後に、同様に綿球を嚙ませて唾液を採取し、測定まで直ちに冷凍保存した。測定はYK 070 Human Chromogranin A EIAキットを用いてEIA法にて行なった(矢内原研究所：静岡に依頼した)。⁸⁾

なお統計学的処理はDr. SPSS II (Ver. 11.0)を用いて行なった。2群間の比較は対応がある場合はWilcoxon-t-testを用い、対応がない場合はMann-Whitney-U-testを用いpが0.05未満を有意とした。

結果

NIRO-200による起立試験（トルエン負荷）

図2に健常者1、3とMCS患者5、6の実際のO₂Hb曲線を示す。トルエン負荷の判定はO₂Hb曲線の変動を指標として行なった。判定基準は石川らの方法⁹⁾に準じて行ない、起立試験時に基線の変動が $2\mu\text{mol}$ 以上変化する

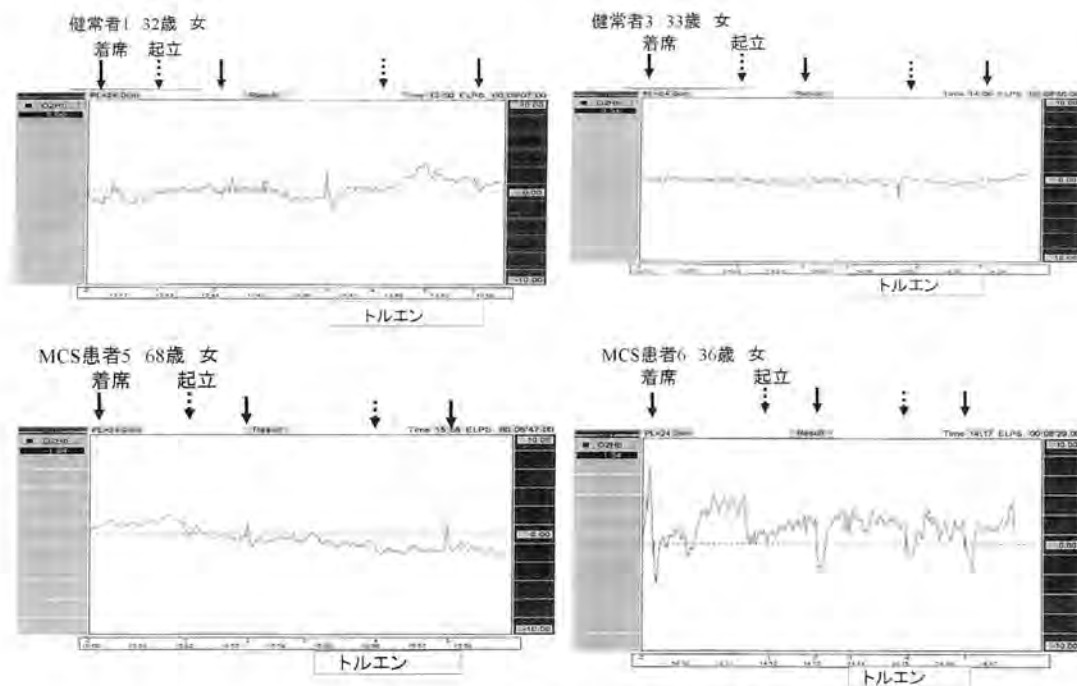


図2. NIRO-200による起立試験(トルエン負荷)

ものを有意の変動とし、負荷陽性と判定した。健常者 1 は純空気吸入時の立位負荷では O₂Hb の変動は見られず、トルエン吸入時では立位にて一過性に O₂Hb が上昇したが速やかに基線に戻った。一方健常者 3 は純空気、トルエン吸入時の座位、立位で O₂Hb は有意の変動を示さなかった。MCS 患者 5 ではトルエン吸入にて座位にても O₂Hb が低下し、立位にてさらに低下し、純空気吸入に切り換えても観察中には基線に戻ることはなかった。MCS 患者 6 では純空気吸入中でも O₂Hb 曲線は安定せず、変動が見られた。トルエン負荷にてさらに変動し、立位にて有意の低下が見られた。

表 5 にトルエン負荷にて行なった NIRO-200 による起立試験の結果を示した。MCS 患者では全例 O₂Hb は有意の変動を示し、すべてトルエン負荷にて低下を示しトルエン負荷試験陽性だった。これに反して健常者では起立、トルエン負荷で有意の変動を示す者は見られず、トルエン負荷試験は陰性であった。

トルエン負荷前後での唾液中 CgA

図 3 に MCS 患者及び健常者におけるトルエン負荷前後の唾液中 CgA 結果を示す。MCS 患者は全例負荷後で上昇を示し、負荷前の唾液中 CgA の平均 $\pm$ SD は 7.5 ± 1.2 pmol/mg、負荷後は 13.9 ± 1.4 pmol/mg と有意の上昇を示した ($P < 0.05$)。一方健常者では 3 例は負荷後に CgA の低下が見られ、負荷前の唾液中 CgA の平均 $\pm$ SD は 6.7 ± 2.6 pmol/mg、負荷後

は 5.8 ± 1.5 pmol/mg と統計学的に有意の変動は見られなかった

咳感受性検査 (咳閾値) (図 4)

MCS 患者と非 MCS 患者のカプサイシン負荷による咳閾値を示した。MCS 患者の咳閾値の平均 $\pm$ SD は 15.2 ± 21.8 μ mol で、7 例中 3 例に咳感受性亢進を認めた。咳閾値が正常域であった 4 例の内訳であるが、症例 1 は不耐性スコアが 19 と低く、症例 2 は QEESI では「MCS である確率が非常に高い」に分類されたが、メンタル面の関与が濃厚であった。症例 4 は電磁波過敏症と考えら、症例 7 は受動喫煙症が主体の症例だった。一方非 MCS 患者の咳閾値の平均値 $\pm$ SD は 12.1 ± 11.9 μ mol で、咳感受性亢進を示したのは ACE 阻害剤投与による慢性咳嗽の症例 1 のみであった。他 4 例は喘息症例であった。MCS 群と非 MCS 群の咳閾値の間には有意差は認められなかった。

カプサイシン負荷前後での唾液中 CgA (図 5)

カプサイシン負荷による咳感受性検査の前で唾液中 CgA を測定した。この結果 MCS 患者の負荷前の唾液中 CgA の平均 $\pm$ SD は 6.0 ± 1.6 pmol/mg、負荷後は 7.4 ± 2.3 pmol/mg で有意の変動はなく、非 MCS 患者の負荷前の唾液中 CgA の平均 $\pm$ SD は 6.2 ± 1.0 pmol/mg、負荷後は 5.6 ± 0.8 pmol/mg で同様に負荷前後で有意の変動を示さなかった。

表 5. NIRO-200 による起立試験 (トルエン負荷)

MCS 患者	年齢	性別	O ₂ Hb 所見	判定
1	13	男	起立による低下。変動は大。	陽性
2	37	男	トルエン負荷時の起立で低下。変動が大。	陽性
3	37	男	起立にて有意の低下。変動が大。	陽性
4	33	女	起立で低下。座位で上昇。トルエン負荷で低下。	陽性
5	68	女	起立で低下。トルエンでさらに低下し回復せず。	陽性
6	36	女	起立で低下。トルエンでさらに低下。	陽性
健常者				
1	32	女	起立、トルエン負荷でも有意の変動なし。	陰性
2	49	女	起立、トルエン負荷でも有意の変動なし。	陰性
3	33	女	起立、トルエン負荷で低下するも有意ではない。	陰性
4	29	女	起立、トルエン負荷で低下するも有意ではない。	陰性
5	40	女	起立、トルエン負荷でも有意の変動なし。	陰性
6	34	女	トルエン負荷で上昇するも有意ではない。	陰性

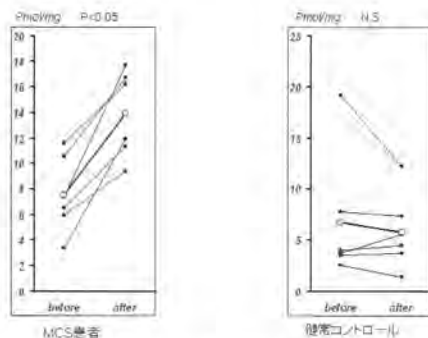


図 3. トルエン負荷前後での唾液中 CgA

考察

MCSは低濃度の化学物質曝露に反応して多臓器の症状を起こしてくるが、特に頻度が高い頭痛、めまい、集中力低下、筋肉痛など主観的な症状が多く、また怒りっぽいなどの精神不安定、不眠、不安感、焦燥感、うつ症状などについてはうつ病などの精神疾患と診断され適切な対応がなされないままに、ドクターショッピングを繰り返す症例も少なくない。

QEESIはMCS診断のprimary screeningとして専門家の間で活用されていて、国際的にも整合性、妥当性が認められており診断のみならず予後判定や臨床研究にも有用であるが¹⁰⁾、あくまでも自己記入式の問診票であるため、真の意味での客観的指標にはなり得ない。MCS患者は多種類の化学物質に反応すると考えられているが、特に毒性も認められている代表的なものとしてホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、パラジクロロベンゼン、有機リン、カルバメート殺虫剤、ビレスロイドなどがある。これらの物質の多くは環境基準も定められているが、MCS患者は環境基準以下の濃度でも反応するために環境中の化学物質濃度測定は必ずしも有用ではない。そこで、MCS診断の客観的指標としてできるだけ患者に対する侵襲が少ない他覚的検査法を開発する試みがなされてきた。例えば、石川ら¹¹⁾の

MCS診断基準項目にもあげている神経眼科的検査法では、自律神経検査のための瞳孔検査、眼球運動検査、視空間伝達間数測定がある。著者の施設でも実施しているカプサイシン負荷による咳感受性試験は、従来よりアトピー咳嗽などの慢性咳嗽の診断のために開発された検査法である⁷⁾。次に低濃度化学物質負荷検査法としては、クリーンルームを有する施設においては化学物質負荷ブースでの化学物質負荷試験が行なわれてきたが、負荷陽性判定を自覚症状の出現に大きく依存しなければならぬために、マスキングの除去やブラインドも含めた負荷物質の投与法の統一がなされていないこと、自覚症状以外の負荷前、中、後の客観的指標として何をモニターするか、低濃度とはいえ化学物質を吸入させるためのリスク、施設設備費、維持費が高価であることなど解決しなければならない問題点も多い。

次にMCS患者の客観的診断のアプローチを目的とした侵襲の少ない他覚的検査法としてfMRI、SPECT、PET、NIROを用いた脳機能測定が試みられている。Simon¹²⁾はMCS患者においてSPECTにて大脳皮質の画像では器質的変化を殆ど認めないが、微小循環系の血管炎や血管周囲の局所の浮腫による血流量の低下を認めている。菊地ら¹³⁾も同様の所見を認め、先に述べた石川らの診断基準の検査所見の項で診断根拠の一つに入れている。三木ら¹⁴⁾ 15)

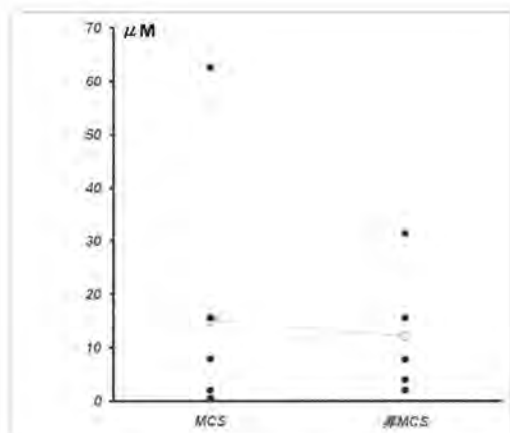


図 4. 咳感受性検査 (咳閾値)

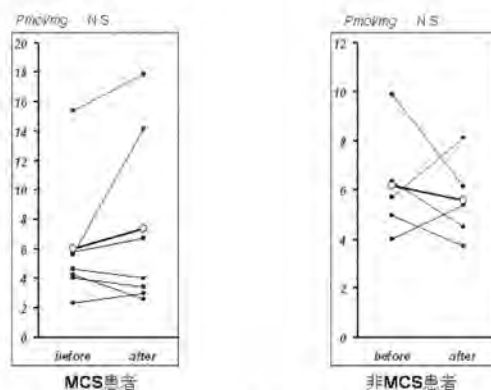


図 5. カプサイシン負荷前後での唾液中CgA

はここ数年に亘ってfMRIを用いて微量のトルエンやフェニールエチレンを吸入させて脳画像解析を行ってきたが、MCS患者では対象群に比較して通常の匂いに反応する部位以外で有意なシグナル増強反応を認めている。しかしその反応パターンは症例によって相違があり、更なる検討が必要であるとしているが、今後期待される検査法といえる。Hillertら¹⁶⁾はMCS患者に数種類の異なった匂いを嗅がせてPETにて局所の脳血流を観察したところ健常者およびブラインド吸入と比較して特にベースの脳血流は正常であっても、匂いのシグナルに一致して帯状回皮質前部と楔部-楔部前方でシグナル増強を認めている。このようにPETを駆使することにより、MCS患者が種々の匂いに対して過敏に反応する機序について解明できることを示した。NIROについては、角田らがクリーンルームを有さない一般病院でも可能なポリ袋に入れた脱脂綿に化学物質溶液を滴下する簡便な方法で吸入負荷を精力的に行いMCS患者は健常者に比べてO₂Hb曲線で明らかな低下が起こることを報告している^{17) 18)}。角田らはこの方法でトルエン、キシレン、ホルムアルデヒドなど複数の化学物質を負荷して反応を見ているが少し臭いを感じたところで吸入を止めさせており、例えばトルエン濃度は平均12 ppmであり、本研究の1 ppmよりさらに高い濃度となっている。因みに、厚生労働省の居室のガイドラインは0.07 ppmである。一般の施設では基準値以下の低い濃度で安定供給することは技術的にも困難であり、クリーンルームを有さないことを考慮するとマスキング除去ができないため基準値以下にすること自体意味がないと思われる。本研究では著者の考案した吸入装置を使用した。一定量のテドラーバッグ内に一定容量の化学物質溶液をマイクロシリンジで注入するため理論的にはかなり低濃度まで一定供給可能と考えるが、今回は1 ppmを採用した。この濃度では健常者では僅かな臭いを感じた1

名を除いて臭いを感じた者はなかった。MCS患者では4名で僅かな臭いを感じた。したがって、これ以上濃度を低くすると負荷の影響が殆どでない可能性がある。

今回トルエンおよびカプサイシン負荷前後のパラメーターとして唾液中CgAを測定したが、MCS患者に対して唾液中CgAを測定したのは検索した限りにおいて本研究が初めてである。唾液中CgAは副腎髄質クロム親和性細胞において発見された可溶性タンパク質である¹⁹⁾。その後神経内分泌細胞や交感神経ニューロンに存在することが確認されている²⁰⁾。また、カテコラミンの貯蔵にも関与しており、カテコラミンとともに血液中に共分泌されることが知られている。そのためにCgAは交感神経活動を反映したストレス指標として利用されるようになってきた²¹⁾。以前より、ストレスの影響を受けるホルモンとしてコルチゾールが知られているが、コルチゾールは肉体的ストレスに、CgAは精神的ストレスに対して敏感に反応する傾向があるといわれている。またCgAはストレスに対する応答が敏速で、リアルタイムの変化をみることができ指標として、多方面で活用されるようになってきた²²⁾。

今回の結果では、カプサイシンおよびトルエン負荷前後で唾液中CgAを測定し、非常に興味ある結果が得られた。すなわちカプサイシン負荷ではMCS患者と非MCS患者両群とも負荷前後で有意の変動を認めなかった。トルエン負荷ではMCS患者では負荷後に有意のCgA値の上昇を認めたが、健常者では変動を認めなかった。この理由を推察するにあたり、カプサイシンとトルエンの人体への作用の違いについて考察してみた。カプサイシン吸入負荷による咳感受性検査は慢性咳嗽の診断のために藤村らによって開発された⁷⁾。カプサイシンにて咳が誘発される機序として気管支における知覚神経(C-fiber)末端を刺激することにより起こるとされていて^{23) 24)}、アト

ピー咳嗽患者で咳閾値の亢進が認められることが知られている。著者らがMCS患者に咳感受性検査を施行した結果では、MCS患者では慢性咳嗽の有無に関わらず、咳感受性の亢進が認められることを確認している³⁾。野上ら²⁵⁾も同様にMCS患者でカプサイシン負荷による咳感受性亢進を認めている。MCS患者では健常者に比較してカプサイシンはじめとする刺激性の化学物質の低濃度の曝露でニューロペプチドやプロスタノイドを産生し、その結果気管支のC-fiberニューロンが増加してくる可能性が考えられている²⁶⁾。一方トルエンは揮発性有機化学物質でMCS症状を誘発する代表的な物質であるが、トルエンの吸入では頭痛やめまい、集中力低下、視力低下、眼や喉の刺激感などの粘膜刺激症状や咳嗽、呼吸困難が起こる。重症であれば失神、意識消失をきたすこともある。以上、トルエンにて誘発される症状は多彩であるが、神経系症状としては、大脳皮質症状、小脳症状、前庭神経症状、視覚系症状などが引き起こされる。人体への作用機序としてはカプサイシンと同様にC-fiberを刺激し軸索反射やニューロペプチドを介する反応を増強させることに加えて、脳血流量低下、自律神経異常など神経系への影響も考えられる²⁷⁾。またカプサイシンは濃度が高くなってくれば刺激性の味覚として認識されるが、トルエンは臭いを感じるという差異がある。

以上よりMCS患者において唾液中CgA値がトルエン負荷にて上昇した理由として第一にトルエン負荷による脳血流量低下が神経系を介してストレスとして働いた可能性、第二に主として交感神経症状としてカテコラミンを介して何らかの影響を及ぼしている可能性、第三にトルエンが不快な臭いとして認識されて、精神的ストレスとして働いた可能性が考えられる。ただしMCS患者のうち2名は全く臭いとしては認識しなかったが、明らかに唾液中CgAは負荷後に上昇を示していた。

唾液中CgAと匂いとの関連について言及したものとして合成ヒノキチオールの一過性吸引が唾液中CgAと免疫グロブリンA (IgA) 分泌に与える影響を見た研究²⁸⁾があるが、適度な強さの香りであるとCgA量が減少し、香りが強すぎる、不快と感じる場合にはCgAが増加する例が認められ、免疫増強作用を有すると考えられているIgA量は心地良いと感じた例でより増強効果があったとしており、約3分間の吸入であっても、匂いの刺激の良し悪しがCgA分泌にも影響することが証明された。また更年期不定愁訴例に対する補完療法としての植物性炭素繊維臨床応用の試み²⁹⁾では、電磁波過敏症の電磁波からのシールド効果やシックハウス症候群患者の化学物質曝露を減少させる目的で使用されている天然植物性炭素繊維をフェルト状の不織布としたオルガヘキサ01を寝具として更年期不定愁訴例に使用してもらい、使用前と使用後7日目の唾液中CgAを測定したものである。この結果、使用後の唾液中CgAは使用前に比較して有意の低下を認めている。植物性炭素繊維の効果をみた研究ではMRSAや緑膿菌などの病原性細菌に対する抗菌効果³⁰⁾や電磁波遮断による発癌の抑制³¹⁾、血球凝集抑制作用に加えて、脳波でのアルファ波増大効果なども検討されており、脳機能に何らかの影響があることが示唆されている。植物性炭素繊維はマイナスイオンによる空気清浄作用が認められていることから環境中の微粒子や揮発性化学物質を中和、除去すると考えられており、MCS患者の症状緩和に用いられている。今後、MCS患者に植物性炭素繊維の寝具を使用していただき、CgAを検討してみることも意義があることと思われる。

MCSの原因物質は多岐におよびしかも病態は神経・免疫・内分泌機能さらには精神症状や心理的要因に亘って深く影響しあって、複雑化させているために診断、治療に困難が伴うが、本研究によりトルエン負荷による唾液中C

gAの変動態度がMCS患者と健常者で明確に区別されたことから、唾液中CgAがMCS診断のための客観的指標のパラメーターとして有力な候補として加わった。唾液中CgA測定は患者に対する侵襲もなくどこでも簡便に実施可能であり、また短時間の変化を捉えることができるので、今後種々の化学物質負荷はじめ、その他の負荷テストや治療効果判定と組み合わせて測定を行うことにより、MCS病態解明に新たな糸口を与えるものと期待される。

なお、本研究の要旨は第39回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会(2008年7月、東京)にて発表した。

謝辞

本研究で実施された検査結果を得るにあたっては、当院の山田博之医師、看護部の渡辺美幸、中館美喜子、小林悦子、上館桂子、藤澤明子看護師に多大なるご協力をいただきました。謹んで深謝致します。

文献

- 1) 水城まさみ, 化学物質過敏症診断における客観的指標の検討. アレルギー 2005;54:530.
- 2) 水城まさみ, 山田博之, 化学物質過敏症診断における客観的指標の検討(第2報). アレルギー 2007;56:1132.
- 3) 水城まさみ, 山田博之, 化学物質過敏症患者の咳感受性に関する臨床的検討. アレルギー 2007;56:341.
- 4) Editorial. Multiple chemical sensitivity: A 1999 Consensus. Archives of environmental health 1999;54:147-149.
- 5) Miller CS, Prihoda TJ. Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI): a standard approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. Toxicol Ind Health 1999;15:373-385.
- 6) 小林幸雄, 高崎住男, 尾崎達夫, ほか, 近赤外光による組織酸素モニター装置. Therapeutic Res 2000;20:1528-1532.
- 7) Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, et al. Effects of methacholine induced bronchoconstriction and procaterol induced bronchodilation on cough receptor sensitivity to inhaled capsaicin and tartaric acid. Thorax 1992;47:441-445.
- 8) Nagasawa S, Nishikawa Y, Jun L, et al. Simple enzyme immunoassay for the measurement of immunoreactive chromogranin A in human plasma, urine and saliva. Biomed Res 1998;19:407-410.
- 9) 石川哲, 坂部貢, 宮田幹夫, ほか, シックハウス症候群の最近の考え方. 埼玉県医学会雑誌 2004;39:173-180.
- 10) 水城まさみ, シックハウス症候群の診断-問診票の有用性. 臨床免疫・アレルギー科 2006;46:175-181.
- 11) 石川哲, 宮田幹夫, 難波龍人, ほか, 化学物質過敏症診断基準について. 日医新報 1998;3857:25-29.
- 12) Simon TR. Single photon emission computed tomography of the brain in patient with chemical sensitivities. Toxicol Indust Health 1991;10:573-577.
- 13) 菊地裕美, 市辺義章, 宮田幹夫, ほか, 化学物質過敏症患者の神経学的および眼科的所見. 臨床環境医学 2000;9:22.
- 14) 三木猛夫, 宮島江里子, 石橋美生, ほか, functional MRIを用いた化学物質過敏症の脳画像解析と診断の検討. 臨床環境医学 2007;16:151.
- 15) 三木猛夫, 宮島江里子, 工藤安史, ほか, 化学物質過敏症患者のfMRIを用いた微量化学物質曝露時脳画像の検討. 職業・環境アレルギー誌 2008;16:1.
- 16) Hillert L, Musabasic V, Berglund H, et al. Odor processing in multiple chemical sensitivity. Hum Brain Mapp 2007;28:172-182.
- 17) 角田和彦, 北條祥子, 吉野博, ほか, アレルギー児が思春期に受ける化学物質の影響. 神経眼科 2002;19:176-187.
- 18) 角田和彦, 吉野博, 天野健太郎, ほか, 子供のシックハウス症候群. 臨床環境医学 2004;13:85-92.
- 19) Blaschko H, Camiline TS, Schneider FH, et al. Secretion of chromaffin granule protein.

- chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. *Nature* 1967;215:58-59.
- 20) Winkler H, Fischer CR. The chromogranins A and B: The first 25 years and future perspectives. *Neurosciencs* 1992;49:497-528.
- 21) Nishikawa Y, Li J, Futai Y, et al. Region-specific radioimmunoassay for human chromogranin A. *Biomed Res* 1998;19:245-251.
- 22) Nakane H, Asami O, Yamada Y, et al. Salivary chromogranin A as index of psychosomatic stress response. *Biomed Res* 1998;19:407-410.
- 23) Fax AJ. Modulation of cough and airway sensory fibers. *Pulm Pharmacol* 1996;9:335-342.
- 24) Caterina MJ, Schumacher MA, Tomiyama M, et al. The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-824.
- 25) Nogami H, Odajima H, Shoji S, et al. Capsaicin provocation test as a adiagnostic method for determing multiple chemical sensitivity. *Allergology International* 2004;53:153-157.
- 26) Temesten-Hasseus RN, Bende M, Millqvist E. Increased capsaicin cough sensitivity in patients with multiple chemical sensitivity. *J Environ Med* 2002;44:1012-1017.
- 27) Bascom R, Meggs WT, Frampton M, et al. Neurogenic inflammation with additional discussion of central and peroptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environmental Health Perspectives* 1997;105:531-537.
- 28) 大津隆一. 合成ヒノキチオール (HT) の一過性吸引が唾液中のクロモグラニンA (CgA) および免疫グロブリンA (IgA) 分泌に与える影響. *自律神経* 2005; 42: 337 - 343.
- 29) 後山尚久, 佐久間航, 池田篤, ほか. 更年期不定愁訴例に対する補完医療としての植物性炭素繊維の臨床応用の試み. *産婦人科治療* 2004; 89: 116 - 119.
- 30) 大田敏子, 金森睦, 林英生. 天然炭素繊維の病原性細菌に対する抗菌作用. *防菌防黴* 2000; 28: 293 - 298.
- 31) 宇佐美信乃, 神保洋之. MR信号遮断効果を有する炭素繊維. 第33回日本神経放射線学会抄録集 2004: p 87.

Stress response pattern provoked by toluene and capsaicin using measurement of salivary chromogranin A in patients with multiple chemical sensitivity and normal subjects.

Masami Mizuki

Department of Respiratory and Allergology, National Hospital Organization, Morioka National Hospital

Abstract

Patients with multiple chemical sensitivity (MCS) demonstrate various symptoms, when they are exposed by chemical substances even their concentration are very low. The symptoms are variegated, since they demonstrate from multiple organs. As the above reason, the diagnosis of MCS is difficult and we sometimes need to distinguish the symptoms from psychological or psychiatric disorders. In this research, we measured salivary chromogranin A (CgA) as a high sensitive psychological stress index before and after provocation of toluene and capsaicin and we examined the difference of influences on both chemical substances in subjects with MCS and without MCS. Although the cerebral blood flows measured by near-infrared oxygen monitor showed the significant decreased in patients with MCS during inhalation of toluene and the value of salivary CgA significantly increased after inhalation of toluene, both cerebral blood flows and salivary CgA did not show significantly change after inhalation of toluene in normal subjects. On the other hand, salivary CgA did not show any significant change in both patients with MCS and chronic cough patients without MCS after inhalation of capsaicin. In conclusion, salivary CgA must be raised as a strong candidate of the objective index for the diagnosis of MCS and these results will find a clue to clarify the pathogenesis of MCS which is influenced complicatedly by neural-immunological-endocrine functions and moreover psychiatric and psychological factors.

Key words : multiple chemical sensitivity; salivary chromogranin A; toluene provocation; capsaicin provocation

建築物解体作業で発生する粉塵中の *Aspergillus fumigatus* が原因と考えられるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の 1 例

豊嶋幹生¹⁾, 千田金吾²⁾, 須田隆文²⁾, 長 博之³⁾, 田久保康隆³⁾

1) 浜松労災病院呼吸器科

2) 浜松医科大学第二内科

3) 浜松労災病院呼吸器外科

抄 録

症例は 27 歳, 男性, 6 歳頃より気管支喘息を発症し, 建築物解体作業に従事し始めた後, 平成 18 年 10 月 9 日より咳嗽, 喀痰, 右胸痛が出現した。胸部 CT 上右 S₃ に気管支拡張, 粘液栓子を認め, WBC 9600 /mm³ (好酸球 7.1%), IgE 6290 IU /mL, RAST *Aspergillus* (5+), *Aspergillus fumigatus* 沈降抗体陽性, 気管支鏡検査にて右 B₃ に粘液栓子を認めた。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の診断にてプレドニゾロン 30 mg/日内服を行い改善した。建築物増改築作業で発生する粉塵中に *Aspergillus fumigatus* が含まれており, 病院建築や改築工事の際に多数のアスペルギルスの孢子が浮遊し, 侵襲性肺アスペルギルス症等の日和見感染症が発生することが知られているのと同様に, 建築物増改築作業で発生する粉塵中に *Aspergillus fumigatus* が, 職業性アレルギー疾患としての ABPA の発症や増悪にも関与している可能性が推定される。

緒言

建築物解体作業で発生する粉塵中に *Aspergillus fumigatus* が含まれており, 病院建築や改築工事の際に多数のアスペルギルスの孢子が浮遊し, 血液疾患患者等の immunocompromised host において, 侵襲性肺アスペルギルス症などの日和見感染症の原因となることが知られている^{1)~3)}。

今回, 我々は, 建築物解体作業中に発生する粉塵中の *Aspergillus fumigatus* が原因と

〒430-8525

静岡県浜松市東区将監町 25

浜松労災病院呼吸器科

豊嶋 幹生

TEL 053-462-1211

FAX 053-462-4380

e-mail ckm 92650 @star.odn.ne.jp

なつたと考えられるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の1例を経験したので報告する。

症例

症例：36歳，男性。

主訴：右前胸部痛，咳嗽，喀痰。

既往歴：平成15年頃肺炎（詳細不明）。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20歳から40本/日。

職業歴：22歳から土木建築業。

現病歴：幼少時より気管支喘息を発症し短時間作動型 β 刺激薬の吸入屯用のみで経過観察されていた。平成18年10月上旬より防塵マスクを着用せずに解体工事に従事していた。同年10月9日より右前胸部痛，咳嗽，喀痰が出現したため10月11日近医を受診し胸部X線右上肺野に異常影を認めたため同日紹介入院となった。



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing a massive consolidation at the right hilum.

現症：身長163.5 cm，体重70.6 kg，体温37.6℃，血圧144/91 mmHg，脈拍102回/分，貧血，黄疸，浮腫，チアノーゼを認めず，表在リンパ節触知しなかった。胸部聴診上異常を認めず，腹部および神経学的所見に異常を認めなかった。

入院時胸部X線 (Fig. 1)：右上肺野内側肺門に重なつて塊状の浸潤影を認めた。

入院時胸部CT (Fig. 2)：右B₃に粘液栓子と考えられる棍棒状陰影および中枢性気管支拡張を認めた。

入院時検査成績：白血球9600/mm³，好酸球7.1%と軽度の好酸球増加を認めた。CRPが6.4 mg/dlと軽度に上昇しており，血清IgE値が6290 IU/mlと著明に上昇していたMAST 26ではAspergillus, Penicillium, 犬のフケ，猫のフケ，スギが(3+)，Cladosporium, ヤケヒョウヒダニが(2+)であった。Aspergillus fumigatusに対する沈降抗体が陽性であった。呼吸機能検査では%VC 109.0%，FEV₁ 68.0%と閉塞性障害を認めた。気管支鏡検査では右B₃に粘液栓子および気管支収縮を認め，同部位より施行した気管支洗浄液では細胞分画で好酸球81%と増加しており，塗沫標本にてアスペルギルス菌糸を認めた。

臨床経過：以上の検査所見よりABPAと診断し，プレドニゾロン (PSL) 30 mg/日4週間



Fig. 2 Chest CT showing mucoid impaction and central bronchiectasis at right S₃.

内服投与を行い症状、検査所見の改善を認めた。以後、5 mg 2 週の割合でPSL漸減中止となった。防塵マスク着用、粉塵回避、ブデソニド 1600 μ g、トシル酸スプラタスト投与にて、以後、再燃を認めていない。

考察

本症例においては、防塵マスクを着用せずに建築物の解体作業に従事し始めた後に、ABPAが発症していることから、建築物解体作業中の粉塵吸入がABPAの発症あるいは増悪に関与している可能性が推定される。

病院感染対策の分野においては、病院の増改築工事の際に *Aspergillus fumigatus* などの真菌胞子の飛散数が著増し、血液系悪性腫瘍患者や好中球減少症患者における侵襲性肺アスペルギルス症などの *Aspergillus fumigatus* による日和見感染症が増加することが知られており¹¹⁻¹³⁾、本症例においても、工事現場からの粉塵中の真菌の検出同定は行われていないため断定はできないが、建築物解体工事で発生する粉塵中に含まれる *Aspergillus fumigatus* が、ABPAの発症あるいは増悪因子となっている可能性が推定される。

本邦における職業性アレルギー疾患におけるABPAとしては、Akiyamaらが報告した味

噌・醤油製造業従事者に発症する *Aspergillus oryzae* によるABPAが知られているが^{14, 15)}、今後は、建築物の増改築工事における粉塵中の *Aspergillus fumigatus* によるABPAが存在し得ることを念頭において、症例の蓄積、検討を行っていく必要があると考えられる。

文献

- 1) Streifel AJ, Lauer JL, Vesley D, et al. *Aspergillus fumigatus* and other thermotolerant fungi generated by hospital building demolition. *Appl Environ Microbiol* 1983; 46: 375-378
- 2) Loo VG, Bertrand C, Dixon C, et al. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 360-364
- 3) Phni G, Faggi E, Sacco C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients and the influence of hospital renovation. *Mycoses* 2007; 51: 117-122
- 4) Akiyama K, Takizawa H, Suzuki M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis due to oryze. *Chest* 1987; 91: 285-286
- 5) Kurosawa M, Kobayashi S, Yanagihara Y, et al. A case of occupational allergic bronchopulmonary aspergillosis unique to Japan. *BJCP* 1990; 44: 482-489

A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis probably due to *Aspergillus fumigatus* in a building destruction worker

Mikio Toyoshima¹⁾, Kingo Chida²⁾, Takafumi Suda²⁾,
Hiroyuki Cho³⁾, Yasutaka Takubo³⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital

2) Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

3) Department of Respiratory Surgery, Hamamatsu Rosai Hospital

Abstract

A 36-year-old male building destruction worker with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is reported. We speculated that *Aspergillus fumigatus* in dusts which generated by building destruction was a causal antigen in this case as reported in invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus fumigatus* generated by hospital building demolition in immunocompromised hosts. ABPA might be considered an occupational allergic disease in this situation.

Key words : allergic bronchopulmonary aspergillosis, building destruction, building construction, occupational allergic disease, *Aspergillus fumigatus*

モルモットにより発症し、ウマ、ウシの環境抗原が 増悪因子として関与したと思われる気管支喘息の 1 例

渡邊直人^{2) 1)}、中川武正³⁾、宮澤輝臣¹⁾

1) 聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科

2) 城西国際大学薬学部薬理学講座

3) 白浜町国民健康保険直営川添診療所

抄 録

我々はモルモットにより発症し、ウマ、ウシの抗原が環境因子として増悪に関与していたと思われる気管支喘息の興味ある 1 例を経験したので報告する。

症例は 50 歳女性。2 週間持続の咳嗽を主訴として、大学病院総合内科受診し、テオフィリン、貼付 β 刺激薬と去痰・鎮咳薬が投与され症状軽快したため、服薬を自己中止したが、5 ヶ月後に喘鳴出現し当科受診となった。胸部 X 線、胸部 CT、肺機能検査、気道可逆性試験により喘息と診断され、テオフィリン、ブランルカスト、サルメテロール、フルチカゾン投与され症状一時改善したが、2 ヶ月後に喘息発作出現以後、夜間から早朝にかけて咳嗽、喘鳴持続し、テオフィリンの増量と吸入ステロイドをプロピオン酸ベクロメタゾンに変更し症状軽快した。

一方、問診上知人の飼っているモルモットの世話を 10 ヶ月前よりしていた。モルモットの IgE-RAST class 6 で、IgE-RIST 3700 U/ml であったので、世話を止めるように指示した。

一時期症状改善していたが、外出するたびに咳嗽、呼吸困難出現し、より詳細な問診により自宅から 100 m の所で、大家さんがウマ、ウシを放牧して飼っていることが判明した。その他の RAST 結果で、ウマ class 3、ウシ class 2 であり、トシル酸スプラタストの追加投与と外出前に DSCG 吸入することを指示し、外出時はマスクをするように指導した。

ピークフローモニタリングを導入しその後の経過をみているが安定している。

〒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@jiu.ac.jp

緒言

動物アレルギーとは、動物のフケ、毛、上皮、唾液、尿、糞、毒素などと接触することによりくしゃみ、鼻水などの鼻炎症状や目のかゆみ、結膜炎などの眼症状、蕁麻疹、皮膚炎などの皮膚症状、喘息発作、アナフィラキシーショックなどを来すことである。また、インコやハトはその糞中に血清アルブミンを含んでおり、しばしば過敏性肺臓炎の原因となるが、喘息の発症は稀である。

動物実験に携わる者、獣医を含む動物病院に勤務する者、牧畜業に従事する者、動物園の飼育者や競馬等の馬調教師、ペットショップで働く者など種々の職業アレルギーとしての報告¹⁾が見受けられる。職業上取り扱う物質がアレルゲンとなって発症する喘息を職業性喘息^{2,3)}と呼び、職業アレルゲンには植物や動物由来の高分子物質^{4,5)}と化学物質や薬品などの低分子物質^{6,7)}がある。明らかなアレルゲンを速やかに除去することにより症状は改善することから職業アレルギー（喘息）の治療は抗原回避が原則である。Saettaら⁸⁾はTDI喘息患者の基底膜肥厚が抗原回避により改善したことを報告している。

一方、喘息以外にも昆虫アレルギーとしてのハチアレルギー患者（特に養蜂家や農林業に従事している者に多い）の比率が高い⁹⁾。

そして、近年の我が国の社会的問題としては、ペットブームに準じたペットアレルギー

が注目されている。少子化、高齢化、結婚年齢の遅延化、核家族化などの社会情勢に応じて、子供のいない夫婦や一人暮らしの老人、独身者などが増加しており、生活の向上に潤いや癒し、安らぎを求めるためペットを飼育する者が多くなってきている。それに伴いペットアレルギーの比率が高まり、気管支喘息との因果関係においては、イヌ、ネコ、ハムスターの報告例が多い^{10) 11)}。

今回、我々は知人のモルモットの世話をしていたて発症したと思われる気管支喘息で、他にウマ、ウシの抗原が環境因子として喘息増悪に関与していたと考えられる興味ある 1 例を経験したので報告する。

症例：50 歳女性、主婦。

主訴：咳嗽、喘鳴。

家族歴：長男が小児喘息。

既往歴：特記すべき事項なし。

嗜好：喫煙歴なし。飲酒は少々。

ペットの飼育歴はなし。

現病歴：H. 17 年 4 月中旬より咳嗽出現し 28 日に当院総合診療内科受診し、テオフィリン、貼付 β 刺激薬と去痰・鎮咳薬が投与され症状軽快したため、5 月 31 日より通院しなくなった。9 月 1 日より喘鳴出現し、その後も頻回に呼吸困難伴うため、10 月 18 日当科受診に至った。テオフィリン 200 mg/日、プラナルカスト 450 mg/日、サルメテロール 100 μ g/日、フルチカゾン 400 μ g/日投与され症状改善していたが、11 月 13 日喘鳴、呼吸困難で当院救急外来受診し点滴治療した。その後も夜間から早朝にかけて咳嗽、喘鳴持続し、22 日当科受診し、テオフィリン 400 mg/日に増量とプロピオン酸ベクロメタゾン 400 μ g/日に変更し、12 月 6 日咳嗽軽減した。

理学的所見では、血圧、体温、脈拍に異常認めず。眼瞼、眼球結膜に貧血、黄疸はなく、口腔内に異常なし。表在リンパ節触知せず、全身に皮疹は認められなかった。胸部聴診上発

表 1. 検査所見

末梢血：	生化学：
WBC 12600/ μ l	GOT 47 IU/l
Seg 41.7%	GPT 16 IU/l
Eo 26.5%	LDH 234 IU/l
Ba 0.5%	ALP 298 IU/l
Mo 4.6%	TP 7.2 g/dl
Ly 26.7%	CPK 131 IU/l
RBC 478×10^4 / μ l	BUN 10.9 mg/dl
Hb 13.2 g/dl	Cr 0.55 mg/dl
Ht 40.0%	Na 143 mEq/l
PLT 62.7×10^4 / μ l	K 4.5 mEq/l
CRP 0.04 mg/dl	Cl 104 mEq/l

動脈血ガス分析：

PH 7.59	P CO_2 24.1 mmHg	PO $_2$ 118.7 mmHg
HCO $_3$ 23.4	BE 1.2	

作時に乾性ラ音を聴取するも寛解時は消失し、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。

血液検査所見を表1に示す。白血球増加および末梢血好酸球数増多と血小板増加を認める。生化学的所見では特に異常認めず、動脈血液ガス分析では、過換気を示唆しアルカローシスを呈した。

胸部X線(図1)と胸部CT(図2)では、特に異常所見は認められなかった。心電図に異常はなく、肺機能検査では、VC 2.01 l, %VC 78.0%, FVC 2.01 l, %FVC 78.0%, FEV₁ 1.13 l, FEV₁ 1.0% 56.46%, V₅₀ 0.64 l/sec, V₂₅ 0.24 l/sec, DLco 13.58 ml/min/mmHg, %DLco 62.9%と閉塞性優位の混合性障害を呈し、末梢気道閉塞も伴った。気道可逆性試験(サルブタモール 0.3 mlのネブライザー吸入)において、1秒量が 1.13 l→1.30 lへ上昇し、改善量 270 ml、改善率 14.9%で可逆性気道閉塞の存在が証明された。

一方、問診上H. 17年1月より知人の飼って



図 1. 胸部X線画像

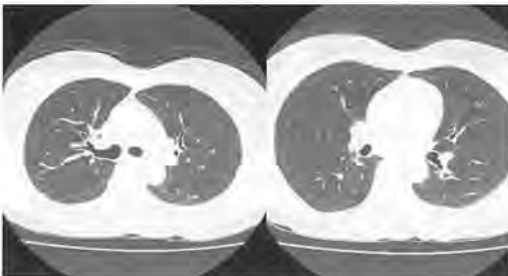


図 2. 胸部CT画像

いるモルモットの世話をしていたことから、モルモットのIgE-RASTを調べたところclass 6(>100)の陽性で、IgE-RIST 3700 U/mlと高値であったので、世話は止めるように指示した。

H. 18年1月6日には症状改善していたが、2月6日より外出する毎に咳嗽、呼吸困難出現するとの訴えにて、詳細な問診により自宅から100 mの所で、大家さんがウマ、ウシを放牧して飼っていることが判明した。その他のIgE-RASTを測定した結果、ハウスダスト(HD) 1、HD 2、ダニ1、ダニ2、スギ、ネコ、イヌ(フケ)、イヌ(上皮)、マウス、家兎に陽性を認め、ウマはClass 3、ウシはClass 2の陽性であった。入院中に施行したアレルギー検査結果を表3に示す。

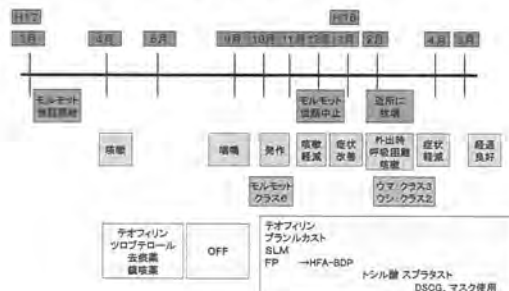
そこで、トシル酸スプラタスト 400 mg/日を追加し、4月11日より外出前にDSCG(インターン エアロゾルA®)を2吸入行い、外

表 3. 検査所見 2

免疫系:

IgG	1200mg/dl		
IgE-RIST	3700U/ml		
IgE-RAST			
ハウスダスト	Class 3	ハウスダスト2	Class 3
ダニ1	Class 3	ダニ2	Class 3
スギ	Class 3	アスペルギルス	Class 0
ネコ (フケ)	Class 2	イヌ (フケ)	Class 2
イヌ (上皮)	Class 1	ラット	Class 0
マウス	Class 2	ハムスター	Class 0
モルモット	Class 6(>100)	家兎 (上皮)	Class 2
ウマ	Class 3	ウシ	Class 2
ニワトリ羽毛	Class 0	アヒル羽毛	Class 0
ガチョウ羽毛	Class 0	セキセイインコ	Class 0
ハットのふん	Class 0		
ANA	x40		
RF	<2		

表 4. 経過表



出時にマスクをするように指導した。

ピークフローモニタリングを開始し経過をみているが症状安定している。表 4 に臨床経過を示す。

考察

本症例を気管支喘息と診断した根拠は、繰り返す喘鳴、呼吸困難発作があり、可逆性気道閉塞を認め、アトピー素因を有し、明らかな基質的心肺疾患がないことである。そして、問診と臨床経過および検査所見より、モルモット抗原により発症し、ウマ抗原、ウシ抗原により増悪した症例と考える。

本症例におけるモルモットとウマ、ウシの抗原が交差反応を示す可能性は否定出来ない。牛のミルクと上皮にアレルギーを有す子供において、種々の哺乳動物の上皮(犬、猫、牛)や異なった肉(牛肉、ラム、鹿、豚肉)と牛のミルクに交差反応が認められる報告¹²⁾がある。ただ肉は加熱処理すると血清蛋白が変性することからアレルギー反応を起こさなかったと述べている。また、ハウスダスト(HD)中に牛の毛抗原Bos d 2が集積する報告¹³⁾もある。交差反応は果物や植物間に多く認められる。ラテックスアレルギーと診断された患者の50～70%が、何らかの植物に対して交差反応性を示すと推測されており、ラテックスフルーツ症候群と呼ばれている^{14) 15)}。花粉症に伴う口腔アレルギー症候群(Oral Allergy Syndrome: OAS)を中心とした一連の食物アレルギーも同様な機序と考えられる¹⁶⁾。動物抗原においても相同するIgE抗体に対して共通なエピトープを有すれば交差反応が生じる可能性があるが、本症例においてのモルモット、ウシ、ウマ抗原の共通アレルギーを証明することは残念ながら困難であった。

一方、気管支喘息患者におけるペットの飼育率は、「動物愛護に関する世論調査」¹⁷⁾で36.6%とされている。堀口ら¹⁸⁾も勤務病院において調査した結果で37.3%と同程度の報告

をしている。家庭室内で飼育するペットはイヌ、ネコ、インコなどの鳥類が多いが、次いでハムスター、モルモット、ラット等のげっ歯類である。

近年までモルモット、マウス、ラット等は実験動物アレルギーとしての報告^{19) 20)}が多かったが、最近ペットとする率が高くなっている。げっ歯類の中でもハムスターが1995年にはペット全体の15～20%を占めると報告²¹⁾され一番多い。ハムスター喘息についての臨床的特徴は、堀口ら²²⁾によると78%が飼育後1年以内に発症し、発症年齢は30歳代後半から40歳代で、マンション生活で小学生のいる家庭の喫煙者に多くみられ、血清IgE値が高いとの報告である。

一方、ウシ、ウマによる喘息の報告^{23) 24) 25)}は牧畜業、酪農場に従事する者や馬調教師に多く認められるが、本症例のごとく種々の動物抗原が喘息発症と増悪に関与した報告はない。

しかしながら、ペットアレルギーをもつ多くの患者では、そのペットの単独感作のみではなく、複数の動物抗原、ダニ、HDなどの重複感作が認められている¹⁸⁾。

すべての動物抗原が喘息発症要因、喘息増悪誘因のどちらにもなり得る可能性があることから喘息発症時およびコントロール不良時においてペットを含めた動物との接触がないか否かを詳細に問診することは重要で、かつ環境アレルギーを早期に同定できる手がかりに繋がると考えられる。そしてさらに大切な事は、本症例のように単独感作より重複感作の症例が多いことを常に念頭に入れ、1種類の動物に捕われず、患者に関わる全ての動物についても問診することを忘れてはならない。

アレルギー性疾患の治療と予防の原則は抗原回避である。Shiraiら²⁶⁾によるとペットアレルギーによる喘息もそのペットからの回避が有用であると述べている。問診で推定し、皮膚テストやIgE-RAST・MASTなどで明らか

となったペットアレルゲンからいち早く回避させるべきであるが、ペットを手放すように繰り返し指導・説得してもペットを手放す患者は少ない。堀口らの検討¹⁸⁾でも喘息のアレルゲンで患者自身も良くないと理解していても、指導によりペットを手放した者は、ハムスターにおいて54.5%であったが、イヌ・ネコでは1人もいなかったと報告している。

従来は、動物抗原による減感作療法が行われ、成功例に関してはペットとの居住も可能であり、その有効性が認められた報告²⁷⁾²⁸⁾も散見されるが、現在の本邦においてはアナフィラキシーのリスクや未知なる微生物感染のリスクを懸念した安全性の点と治療薬の入手方法などの問題点から一般診療の場ではあまり積極的には行われていなく、いくつかの特定の動物病院に限り必要に応じて行われている。

しかしながら、ネコアレルギー喘息患者で、ネコアレルゲンに自然に曝露された状況でも末梢気道閉塞と気道過敏性亢進が高まるとの報告²⁹⁾や同様に、ネコアレルギー喘息患者において、実験的および環境アレルゲン曝露により下気道の炎症を認め、即時型および遅発型喘息反応を引き起こす報告³⁰⁾などがある。また、犬の所有者がエンドトキシンに曝露された大気汚染により小児喘息を悪化させる報告³¹⁾があり、動物を飼うことは大気汚染に影響をもたらすと述べている。

気管支喘息の薬物治療としては、吸入ステロイドが第一選択薬であるが、利点と副作用をもった^{32) 33)}諸刃の剣である。ペットアレルギーのように身近にいて常にアレルゲンを曝露している状況では難治化する可能性が生じ、その気道炎症を抑制するために高用量の長期投与や経口ステロイド薬の併用を要する場合が考えられる。経口ステロイド薬はもとより吸入ステロイド薬でも高用量の長期投与は全身性の副作用（易感染性、糖尿病、胃潰瘍、骨粗鬆症、精神症状など）出現率を高めるため慎重に考えるべきである。

他の薬剤としては、アレルゲン曝露による気道収縮抑制に抗ロイコトリエン受容体拮抗薬のモンテルカストが有効との報告がある³⁴⁾。また、トシル酸スプラタストがハムスター喘息に有用であった報告³⁵⁾もある。トシル酸スプラタストは、抗アレルギー薬のTh2サイトカイン阻害薬に分類され、interleukin(IL)-4とIL-5のサイトカイン産生を抑制する機序により、IgE抗体の産生や好酸球浸潤を抑制するユニークな薬効をもち、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎に適応がある。気管支喘息に関しては、IgEの低下、気道過敏性や気道炎症の改善に有効とされている³⁶⁾ことから、本症例においてもトシル酸スプラタストの投与を試みた。

一方、DSCGも抗アレルギー薬であるが、運動誘発喘息の運動時や花粉症の花粉飛散時期の外出時の10～30分前に吸入することにより症状を抑制することが知られている^{37) 38)}ことから、本症例にも外出15分前にDSCGを2吸入するように指導した。トシル酸スプラタストの追加投与とDSCG吸入の導入により、症状は軽快し安定している。

Ownbyら³⁹⁾は1歳まで犬や猫を2匹以上飼っている家庭で育った子供は、6～7歳時にアトピー性疾患にかかっている確率が、他の子供の約半分であることを報告しており、幼少時にペットや動物のいる環境で過ごした子供は、アトピー性疾患にかかりにくいことを提唱した。ここで興味深いのは、ペットが2匹以上いる家庭で育った子供は、犬や猫だけでなく、花粉やカビなど他の抗原に対しても他の子供より抵抗性があった点であり、免疫系が成熟する時期に複数のペットと触れ合うことで、様々な抗原に対するアレルギー性反応が抑えられるのではないかと考えられている。

しかし、Pohlabelnら⁴⁰⁾の報告では、アトピー性疾患の家族歴がない家庭においては、出産時から犬を所有した家族の方が犬を所有しない家族より、2才児における喘息や湿疹の

罹患率は有意に少なかったが、対照的に、アトピー性疾患の家族歴を有する家庭環境では、初期のイヌ抗原曝露が、2 才児達における喘息と湿疹の高い罹患率と関係していた。

これらの報告より、ペットを飼うならできるだけ幼少時期に 2 匹以上とし、アトピー素因の家族歴がない家庭環境がより良いと考えられる。

動物アレルギーを発症した時には、速やかにアレルゲンとなる動物から回避することが肝要であるが、ペットやコンパニオンアニマルのように手放せない実状では、トシル酸スブラタストあるいはロイコトリエン受容体拮抗薬の投与や DSCG 吸入を試みることは治療選択の 1 つであると考えられる。

結語

我々は、モルモットにより発症し、ウマ、ウシの環境抗原が増悪因子として関与したと思われる気管支喘息の 1 例を経験した。治療の原則は抗原回避である。アレルゲンの検索には、1 種類の動物に捕われず、患者に関わる全ての動物についての詳細な問診が重要である。

なお、本症例の要旨は第 37 回日本職業・環境アレルギー学会にて発表した。

文献

- 1) 石崎 達, 職業アレルギーの疫学と発生頻度, 職業アレルギー 東京:文永堂 1983;3-16.
- 2) 中澤次夫, 職業性喘息への対策, 内科 1995;76:707-12.
- 3) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会, 喘息予防・管理ガイドライン 2006, 協利企画 東京, 2006.
- 4) Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF. Allergy symptoms and IgE immune response to rose: an occupational and an environmental disease. Allergy 2002;57:936-9.
- 5) 渡邊直人, 増田浩之, 福田 健, トマト花粉による職業性喘息の 1 例, 職業・環境アレルギー誌, 2002;9:43-51.

- 6) Bernstein DI, Karnani R, Biagini RE, et al. Clinical and occupational outcomes in health care workers with natural rubber latex allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:209-13.
- 7) 渡邊直人, 吉川弥須子, 山田一成, ほか, 瞬間強力接着剤 (シアノン*) による職業性喘息 1 の例とその病理組織像, 職業・環境アレルギー誌, 2006;13-2:40-6.
- 8) Saetta M, Maestrelli P, Turato G, et al. Airway wall remodeling after cessation of exposure to isocyanates in sensitized asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:489-94.
- 9) 平田博国, 福田 健, ハチ刺されにおける疫学, アレルギー・免疫 2005;12:344.
- 10) 堀口高彦, 気管支喘息とペットアレルギー (1), いずみ 2005;52 (1):2-3.
- 11) 堀口高彦, 気管支喘息とペットアレルギー (2), いずみ 2005;52 (2):4-6.
- 12) Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodriguez-Pérez R, et al. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:503-7.
- 13) Hinze S, Bergmann KC, Löwenstein H, et al. Cow hair allergen (Bos d 2) content in house dust: correlation with sensitization in farmers with cow hair asthma. Int Arch Allergy Immunol 1997;112:231-7.
- 14) Brehler R, Theissen U, Mohr C, et al. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. Allergy 1997;52:404-10.
- 15) 池澤善郎, 大砂博之, Latex-Fruits Syndrome, アレルギー, 2002;51:591-604.
- 16) 池澤善郎, タイプ II 食物アレルギーとしての OAS-特に、花粉-食物アレルギー症候群とラテックス-果物症候群について-, 日本ラテックスアレルギー研究会会誌 2003;7:10-23.
- 17) 総理府内閣総理大臣官房広報室, 動物愛護に関する世論調査 2003.
- 18) 堀口高彦, 大平大介, 林 信行, ほか, 成人気管支喘息患者におけるペットアレルギーの臨床的検討, 日胸 2006;65:478-83.
- 19) 小原 徹, 動物実験施設の環境統御-実験動物アレルギー防止対策-, 奥羽・東北支部合同勉強会 2003

- 20) Hunskaar S, Fosse RT. Allergy to laboratory mice and rats: a review of the pathophysiology, epidemiology and clinical aspects. *Lab Anim* 1990; 24: 358-74.
- 21) 大砂博之, 末次 勤. ペットと喘息. 喘息 1996; 9: 73-8.
- 22) Horiguchi T, Tachikawa S, Kasahara J, et al. Clinical studies on bronchial asthma caused by contact with hamsters. *Asian Pac J Allergy* 2000; 18: 141-5.
- 23) 浅川仁, 水島豊, 柴田宏明, ほか. ウシのフケに起因すると思われた気管支喘息の1例. *日本胸部臨床* 2008; 67: 886-8.
- 24) T Taivainen A, Iivonen E, Kokkarinen J, et al. The diagnosis of asthma caused by cow hair epithelium. *Duodecim* 1994; 110: 1999-2003.
- 25) Graham Roberts, Gideon Lack. Horse allergy in children. *BMJ* 2000; 321: 286-7.
- 26) Toshihiro Shirai, Takashi Matsui, Kenichiro Suzuki, et al. Effect of Pet Removal on Pet Allergic Asthma. *Chest* 2005; 127: 1565-71.
- 27) E.Valovirta, M.Viander, A.Koivikko, et al. Circulating immune complexes during immunotherapy in allergy to dog. *Allergy* 1989; 44: 123-31.
- 28) Haugaard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. *Allergy* 1992; 47: 249-54.
- 29) Zeidler MR, Goldin JG, Kleerup EC, et al. Small airways response to naturalistic cat allergen exposure in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1075-81.
- 30) Arvidsson MB, Lwhagen O, Rak S. Early and late phase asthmatic response in lower airways of cat-allergic asthmatic patients—a comparison between experimental and environmental allergen challenge. *Allergy* 2007; 62: 488-94.
- 31) McConnell R, Berhane K, Molitor J, et al. Dog ownership enhances symptomatic responses to air pollution in children with asthma. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1910-5.
- 32) Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risk. *Thorax* 1992; 47: 404-7.
- 33) Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.
- 34) Tamara T, Perry, Jonathan Corren, George Philip, et al. Protective effect of montelukast on lower and upper respiratory tract responses to short-term cat allergen exposure. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2004; 93: 431-38.
- 35) 堀口高彦, 立川壮一, 近藤りえ子, ほか. トシル酸スプラタストが有用であったハムスター喘息の1例. *アレルギー・免疫* 2001; 8: 92-4.
- 36) Sano Y, Suzuki N, Yamada H, et al. Effects of suplatast tosilate on allergic eosinophilic airway inflammation in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 958-66.
- 37) Fu YX, Ye ST, Xia LY. The effect of sodium crompromate in the prevention of exercise-induced asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1985; 3: 147-50.
- 38) Kano S, Hirose T, Nishima S. Change in osmolarity of disodium cromoglycate solution and protection against exercise-induced bronchospasm in children with asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1891-5.
- 39) Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to Dogs and Cats in the First Year of Life and Risk of Allergic Sensitization at 6 to 7 Years of Age. *JAMA* 2002; 288: 963-72.
- 40) Pohlabein H, Jacobs S, Bohmann J. Exposure to Pets and the Risk of Allergic Symptoms During the First 2 Year of Life. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 302-8.

A case of bronchial asthma that has developed by a guinea pig and the environmental antigen of horses and cows participated as an exacerbation factor

Naoto Watanabe^{2,1}, Takemasa Nakagawa³, Teruomi Miyazawa¹

- 1) Division of Respiratory and Infectious Diseases Department of Internal Medicine, St.Marianna University School of Medicine
- 2) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University.
- 3) Shirahama Municipal Kawazoe Clinic

Abstract

We report an interesting case of bronchial asthma that has developed by a guinea pig and the environmental antigen of horses and cows participated as an exacerbation factor.

The case is a 50 years old woman whose son has the family history of child asthma.

She was seen in general medicine of the university hospital because her main complaint was persistent coughing of the continuance for two weeks. Then her symptoms improved by administering theophylline, a pasting β stimulative and mucolytic agent / antitussive and she canceled taking medicine by herself. However she consulted our course because a stridor appeared five months later.

She was diagnosed as asthma by chest radiograph, CT, pulmonary function test, airway reversible test, and then she was administered theophylline, pranlukast hydrate, salmeterol xinafoate, fluticasone propionate and her symptom was improved, but asthma attack appeared two months later and coughing and wheezing continued ever afterwards in the early morning from the midnight, however her symptoms were reduced by increasing quantity of the theophylline and changing fluticasone propionate into propionate beclomethasone.

On the other hand, IgE-RIST was 3700U/ml and IgE-RAST about guinea pig was class 6 when I examined because she has taken care of the guinea pig that acquaintance has kept for ten months by asking her questions.

Her symptom improved for one period according to stop the care of guinea pig, but whenever she went out, coughing and dyspnea appeared, and her house owner put horses and cows out to pasture at 100m from her house by more detailed questions.

In other RAST result, horse was class 3 and cow was class 2.

We administrated spulatast tosilate and recommend her to inhaler DSCG before going out and wear a mask during going out.

I introduce peak flow monitoring and watch progress, but symptom is stable.

Key Word : bronchial asthma, guinea pig, horse, cow, environmental antigen

Inhibition of Degranulation by Myricetin-induced Heme Oxygenase-1 in Mast Cells

Yui Ota¹⁾, Miyoko Matsushima^{1,2)}, Miyuki Ogawa¹⁾, Etsuko Hirose¹⁾,
Tatsuya Hirayama¹⁾, Eri Yuasa¹⁾, Kenichi Yabuta¹⁾, Kenji Baba³⁾,
Yoshinori Hasegawa⁴⁾, Kenzo Takagi¹⁾, and Tsutomu Kawabe^{1,2)}

- 1) Department of Medical Technology, Nagoya University School of Health Sciences, 1-1-20 Daikou-minami, Higashi-ku, Nagoya 461-8673, Japan.
- 2) MEXT Innovative Research Center for Preventive Medical Engineering, Nagoya University, Furou-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8603, Japan
- 3) Department of Respiratory Medicine, Aichi Medical University School of Medicine, 21 Karimata, Yazako, Nagakute-cho, Aichi 480-1195, Japan.
- 4) Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan.

Abstract

Myricetin is one of the flavonoids with a variety of cytoprotective and immuno-modulatory functions. It provides their cytoprotective actions via activation of specific transcriptional factors and upregulation of endogenous defensive pathways. Although myricetin is also known to inhibit degranulation from mast cells, its mechanism is poorly understood. In this study, we investigated the involvement of heme oxygenase-1 (HO-1) induced by myricetin in degranulation of rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells. Our results demonstrated upregulation of heme oxygenase activity after short exposure to myricetin, followed by the induction of HO-1 expression in protein levels after long exposure to myricetin. The HO-1 inhibitor, SnPP, inhibited suppression of degranulation by myricetin from RBL-2H3 cells. Nuclear factor erythroid-2 related factor 2 (Nrf2) was translocated to nucleus by myricetin. These findings suggest that myricetin exerts anti-allergic actions via activation of HO-1-Nrf2 pathway. This study may well lead to promising new therapeutic strategies by flavonoid-HO-1 pathway in allergic inflammation.

Keywords : heme oxygenase, myricetin, flavonoids, mast cells

Tsutomu Kawabe, MD, PhD
Department of Medical Technology
Nagoya University School of Health Sciences,
1-1-20 Daikou-minami, Higashi-ku, Nagoya 461-8673, Japan
Phone and Fax No. : 81-52-719-1547
e-mail address : kawabe@met.nagoya-u.ac.jp

Introduction

Flavonoids are polyphenolic compounds, which have anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-allergic effects^{1,2)}. Flavonoids are consisted of benzoic rings (A and B rings), and those rings are adapted by three carbons (C rings). Myricetin is found in tea, berries, and grapes. Myricetin inhibits the release of histamine, IL-6, IL-8, and TNF- α , and phosphorylation of PKC θ in mast cells¹⁾. However, precise mechanism how myricetin affects target cells has not been fully evaluated.

Mast cells play an important role in allergic inflammatory responses²⁾. Activation of mast cells carried out in response to exposures to a specific allergen, a variety of biological substances (neuropeptides and certain cytokines), and pharmacological compounds (calcium ionophore, compound 48/80), results in the prompt release of preformed mediators, such as histamine and serotonin, together with *de novo* synthesized lipid mediators, such as leukotrienes and prostaglandins, and some cytokines^{3,4)}. These substances contribute to the development of allergic inflammation^{3,5)}.

Heme oxygenase (HO)-1 is one of three isoforms of HOs and an inducible redox-sensitive protein that degrades heme to carbon monoxide (CO), ferrous iron, and biliverdin, which is further converted to the bilirubin by biliverdin reductase^{6,7)}. The expression of HO-1 is extremely sensitive to various agents that cause oxidative stress and exhibits, in turn, powerful anti-oxidant and anti-inflammatory properties. Various flavonoids are known to increase the expression levels of HO-1 for mediating cytoprotection in macrophage. Current understanding of HO-1 has demonstrated that HO-1 is important in a wide variety of physiological and pathological processes, even in maintaining cellular homeostasis, in addition to heme degradation.

In the present study, we investigated the involvement of HO-1 on myricetin-induced anti-allergic activity in RBL-2H3 cells.

Materials and Methods

Reagents

Myricetin, A23187, hemin, glucose-6-phosphate, glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, manganese (O) carbonyl (MnCO), bilirubin, and polyclonal antibodies against β -actin were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Tin protoporphyrin IX (SnPP) was from Frontier Scientific (Logan, UT, USA). Antibodies against HO-1 were from Stressgen Biotechnologies (Ann Arbor, MI, USA). Antibodies against nuclear factor erythroid-2 related factor 2 (Nrf2) were from Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA). Anti-rabbit IgG antibody conjugated with horse radish peroxidase and anti-mouse IgG antibody conjugated with horse radish peroxidase were from GE Healthcare Bioscience (Buckinghamshire, UK). Anti-rabbit IgG antibody conjugated with fluorescein isothiocyanate (FITC) was from MBL (Nagoya, Japan). The reagents for RT-PCR were from Invitrogen Life Technologies (Carlsbad, CA, USA).

Cell culture

The rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells were purchased from American Type Culture Collection. RBL-2H3 cells were maintained in minimum essential medium (MEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 100 U/ml penicillin, and 100 μ g/ml streptomycin.

Cell activation

RBL-2H3 cells (2×10^5 cells/well) were plated on a 24-well plate and treated with different concentrations of myricetin for the indicated times. Then, RBL-2H3 cells were stimulated with A23187 (5×10^{-7} M). For IgE-mediated stimulation, RBL-2H3 cells were incubated with 0.1 μ g/ml of mouse anti-dinitrophenyl (DNP)-IgE for 2 hr. After washing cells to remove excess DNP-IgE, RBL-2H3 cells were stimulated with 0.1 μ g/ml of DNP-BSA for 30 min. In some experiments, RBL-2H3 cells were treated with hemin, SnPP, MnCO, or bilirubin for indicated times before stimulation.

Quantitative real-time PCR

Quantitative real-time PCR was performed on the ABI 7000 Sequence Detector (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Primers and probes for HO-1 and glyceraldehydes 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) were obtained from TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Each reaction was carried out in triplicate. Transcripts of GAPDH were quantified as endogenous RNA of reference to normalize each sample.

Western blotting

RBL-2H3 cells were incubated with or without 30 μ M of myricetin for 0-24 hr. Then RBL-2H3 cells were collected and resuspended in the lysis buffer containing 20 mM HEPES, pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA-2Na, and 1% Triton-X. The total protein content was determined by the bicinchoninic acid (BCA) technique. 20 μ g of protein was subjected to SDS-PAGE using a 15% separation gel and transferred to polyvinylidene difluoride membranes (Millipore, Billerica, MA, USA). The membrane was incubated with 4% skim milk for 1 hr at room temperature. The membrane was then incubated with primary antibodies overnight at 4 °C. Subsequently, the membrane was incubated with either anti-rabbit IgG or anti-mouse IgG antibodies conjugated with horse radish peroxidase for 1 h at room temperature. The specific protein bands on the membrane were visualized using the Enhanced Chemiluminescence Kit (GE Healthcare Bioscience, Buckinghamshire, UK) according to the recommendations of the manufacturer.

Histamine release assay

Histamine content in the supernatants was determined as described previously, using a 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. To quantify the total histamine content, RBL-2H3 cells were treated with 1% Triton X-100, and the extract was analyzed for histamine release. Histamine release was expressed as a percentage of the total histamine content in RBL-2H3 cells, and the spontaneous release was subtracted from stimulated cell release.

β -hexosaminidase release assay

β -hexosaminidase release in supernatants was spectrophotometrically determined as previously described. Briefly, 50 μ l of supernatant and 50 μ l of 1 mM *p*-nitrophenyl-N-acetyl- β -D-glucosaminide (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) were added and incubated for 1 h at 37°C. Enzyme reaction was terminated by adding 200 μ l of 0.1 M carbonate buffer, pH 10.5. The absorbance at 405 nm was measured in a microplate reader. RBL-2H3 cells were treated with 1% Triton X-100, and total β -hexosaminidase content was measured. β -hexosaminidase release was expressed as a percentage of the total

β -hexosaminidase activity in RBL-2H3 cells, and the spontaneous release was subtracted from stimulated cell release.

Measurement of HO activity

HO activity was measured as previously described. Briefly, RBL-2H3 cells were homogenized and centrifuged at 10,000 $\times$ g for 30 min at 4°C, after which the resultant supernatant was ultracentrifuged at 105,000 $\times$ g for 1 h at 4°C. 1 mg of microsomal fraction was suspended in 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 7.4), followed by sonication for 2 s at 4°C. Microsomes were added to a reaction mixture, containing 2.5 mM glucose-6-phosphate, 0.25 U glucose-6-phosphate dehydrogenase, 333 μ M NADPH, 33 μ M hemin, 1 mg protein of rat liver cytosol as source of biliverdin reductase, and 0.1 M potassium phosphate buffer, pH 7.4. The reaction was conducted for 20 min at 37°C in the dark and terminated by addition of 33 μ l of 0.01 M HCl. The bilirubin formed in the above reaction was extracted with 1 ml of chloroform, and the bilirubin concentration was calculated by the difference in absorbance between 450 and 540 nm with a molar extinction coefficient of 40 mM⁻¹cm⁻¹.

Immunocytochemical and immunofluorescence staining

RBL-2H3 cells were cultured in LabTek chamber slides and then incubated with or without myricetin for 4 h. Slides were fixed in Histochoice (Amresco, Solon, OH, USA) for 30 min and rinsed with PBS. Immunocytochemical studies were performed with rabbit polyclonal antibodies against HO-1. A primary polyclonal antibody against HO-1 was diluted in PBS, containing 1% FCS and incubated overnight at room temperature. Thereafter, slides were rinsed with PBS and incubated with an anti-rabbit IgG antibody conjugated with horse radish peroxidase for 1 h at room temperature. Slides were revealed with diaminobenzidine as substrate and counterstained with methyl green. Negative controls were treated each slide using a nonspecific isotype antibody (rabbit IgG antibody). For the detection of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)

translocation to nucleus, RBL-2H3 cells were fixed with 4% paraformaldehyde and permeabilized with 1% Triton-X 100 in PBS, then treated with a rabbit polyclonal antibody against Nrf2 and a FITC-labeled goat anti-rabbit antibody (MBL, Nagoya, Japan). The nucleus was visualized by staining with propidium iodide (PI) (Vector, Burlingame, CA, USA). Immunofluorescence was observed by using FluoView™ FV1000 Laser Scanning Confocal Microscope (Olympus, Tokyo, Japan).

Statistical analysis

Statistical comparisons among the groups were assessed by one-way analysis of variance (ANOVA). When F ratios were significant ($p < 0.05$), Scheffe's post-hoc tests between two groups were done, and $p < 0.05$ were considered statistically significant post-hoc differences. Statistical analyses were performed with StatView (Abacus Concept Inc., Gloucestershire, UK).

Results

Myricetin inhibited degranulation from RBL-2H3 cells

Myricetin has been reported to have an inhibitory action of degranulation in mast cells^{8,9)}. We confirmed the inhibition of degranulation by myricetin in RBL-2H3 cells. RBL-2H3 cells were exposed to myricetin (30-100 μM) for 15 min before stimulation with A23187 (5×10^{-5} M) (Fig. 1A and 1B). Myricetin inhibited both histamine and β -hexosaminidase release in a dose-dependent manner, and 100 μM of myricetin completely inhibited degranulation. Fig. 1C and 1D shows time-course effects of myricetin 100 μM on degranulation in RBL-2H3 cells. Myricetin inhibited degranulation within 15 min, and the inhibition was continued for 24 hr after treatment with myricetin.

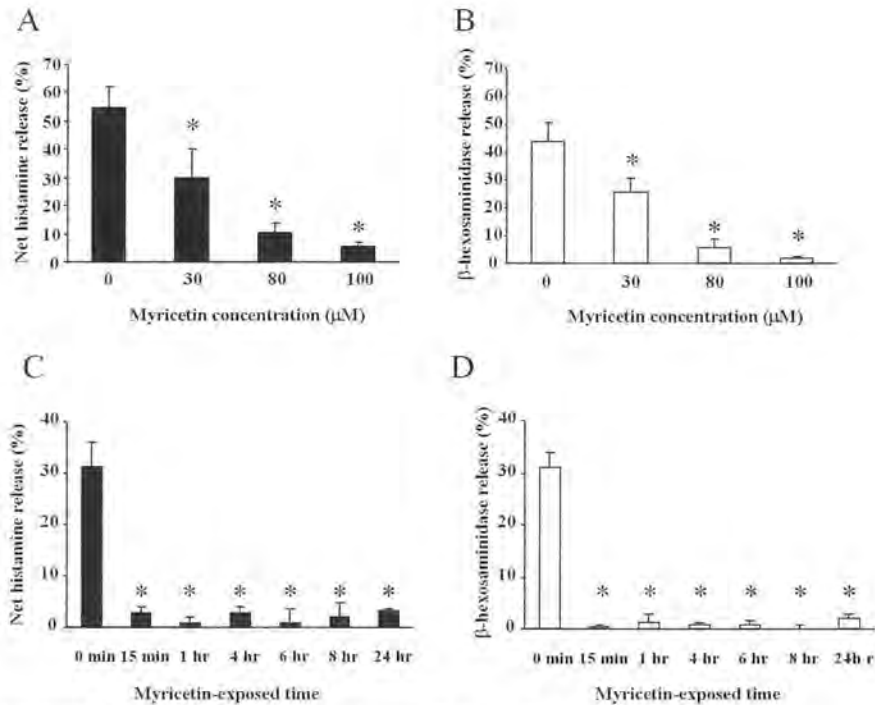


FIGURE 1. Effect of myricetin on degranulation in RBL-2H3 cells.

(A, B) Cells were exposed to various concentrations (0, 30, 80, 100 μM) of myricetin for 15 min. At the end of the incubation, cells were stimulated with A23187 (5×10^{-7} M) for 15 min. (C, D) Cells were exposed to myricetin (100 μM) for the indicated times (0, 15 min, 1, 4, 6, 8, 24 hr). At the end of the incubation, cells were stimulated with A23187 (5×10^{-7} M) for 15 min. The release of histamine (A, C) and β -hexosaminidase (B, D) was determined, and values are expressed as mean $\pm$ S.D. of a representative result in triplicate of three independent experiments. *, Significantly different from the data at concentration and time zero of myricetin treated, respectively ($P < 0.05$).

Myricetin induced expression and activity of HO-1 in RBL-2H3 cells

We examined the expression of HO-1 in RBL-2H3 cells treated with myricetin for various time by quantitative real-time PCR, Western blot, and immunocytochemical staining. As shown in Fig. 2A, the expression levels of HO-1 mRNA induced by myricetin were increased at 1 hr. The small amount of HO-1 protein was expressed constitutively in RBL-2H3 cells (Fig. 2B and 2C). The increase of HO-1 protein expression induced by myricetin was observed until 24 hr. HO activity was also increased approximately 2-fold and 3-fold by incubation with myricetin for 15 min and for 6 hr, respectively (Fig. 2D).

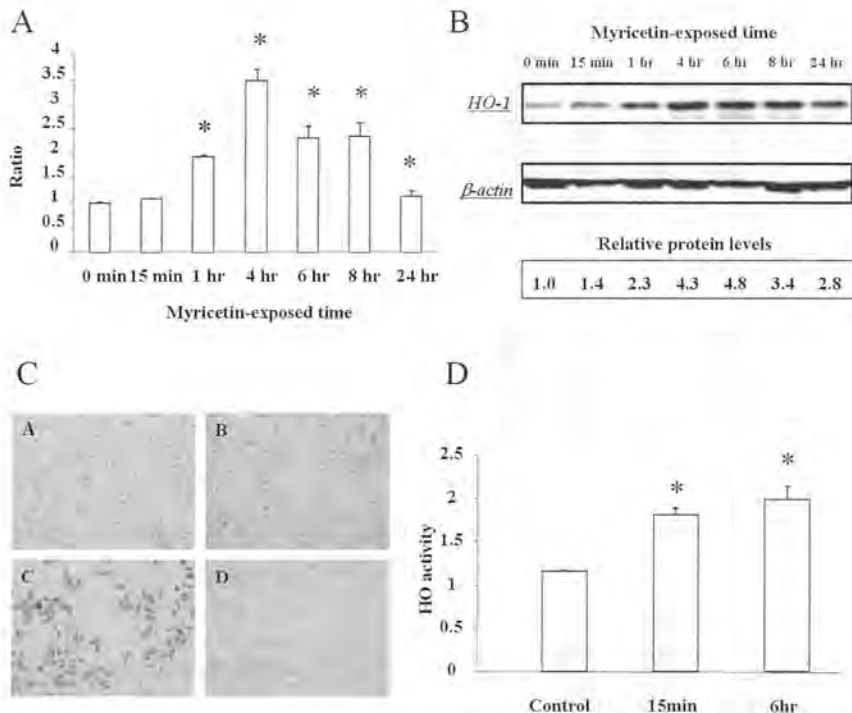


FIGURE 2. Expression levels of HO-1 mRNA and protein induced by myricetin in RBL-2H3 cells.

RBL-2H3 cells were treated with myricetin (80 μ M) for the indicated times (0, 15 min, 1, 4, 6, 8, 24 hr). The expression of HO-1 mRNA were determined quantitative changes by real-time PCR (A). The expression of HO-1 protein were determined by Western blotting (B) and immunocytochemistry (a; 0 min, b; 15 min, c; 8 hr, d; negative control) (C). Microsomal fraction of treated cells was performed for measurement of HO activity (D).

Effect of HO-1 on degranulation in RBL-2H3 cells after exposure to myricetin

To examine the anti-allergic action of HO activity induced by myricetin, we added SnPP, an inhibitor of HO, 1 hr before stimulation of A23187 in RBL-2H3 cells. We performed two different conditions for myricetin exposure; short exposure which only HO activity was increased and long exposure which both HO activity and HO-1 expression were increased. The inhibition of degranulation after short (Fig. 3A and 3B) and long (Fig. 3C and 3D) exposure to myricetin were recovered by SnPP in RBL-2H3 cells. The HO-1 mRNA and protein after long exposure to myricetin with or without SnPP treatment were shown in Fig. 3E and 3F. The expression levels of HO-1 mRNA and protein were increased after long exposure to myricetin although SnPP was not changed HO-1 expression levels induced by myricetin. Hemin, an inducer of HO-1, also inhibited degranulation in RBL-2H3 cells (data not shown). These results suggested that HO-1 induced by myricetin inhibited degranulation in RBL-2H3 cells.

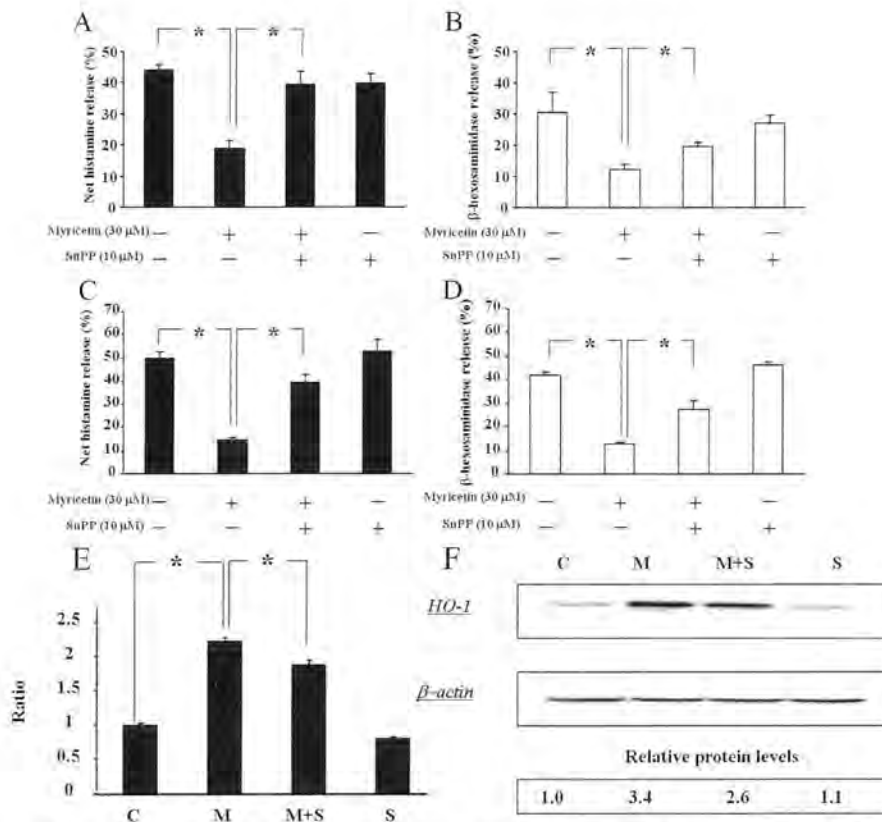


FIGURE 3. Effect of SnPP on degranulation, mRNA and protein levels of HO-1 after exposure to myricetin.

Cells were treated with or without SnPP (10 μ M) for 1 hr, following treatment with myricetin (30 μ M) for 15 min (A, B) and 6 h (C, D). At the end of the incubation, cells were stimulated with A23187 (5×10^{-7} M) for 15 min. The release of histamine (A, C) and β -hexosaminidase (B, D) was determined. Values are expressed as the percentages of total histamine and β -hexosaminidase release.

The expression of mRNA and protein of HO-1 after exposure to myricetin for 6 hr were shown by real-time PCR (E) and Western blotting (C, control; M, myricetin; M+S, myricetin+SnPP; S, SnPP) (F). Values are expressed as mean $\pm$ S.D. of a representative result in triplicate of three independent experiments. *, Significantly different from the data at concentration zero of myricetin and SnPP, and 30 μ M of myricetin ($P < 0.05$).

Effect of HO-1 metabolites on degranulation in RBL-2H3 cells

We next investigated whether HO-1 metabolite, CO, was correlated with HO-1-dependent anti-allergic activity induced by myricetin. RBL-2H3 cells were treated with different concentrations of MnCO, a CO generator, for 15 min before stimulation with A23187. As shown Figure 4, MnCO inhibited degranulation in a dose-dependent manner. These results suggested that CO produced by HO-1 might contribute to anti-allergic activity by myricetin in mast cells.

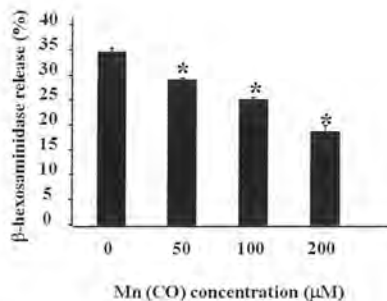


FIGURE 4. Effect of CO on degranulation in RBL-2H3 cells. Cells were treated with various concentrations of MnCO (0, 50, 100, 200 μ M) for 15 min, following stimulation with A23187 (5×10^{-7} M) for another 15 min. Release of β -hexosaminidase was determined. Values are expressed as mean $\pm$ S.D of a representative result in triplicate of three independent experiments. *, Significantly different from the data at concentration zero of MnCO ($P < 0.05$).

HO-1 induced by myricetin inhibited IgE-mediated degranulation in RBL-2H3 cells

Figure 5A showed that myricetin inhibited IgE-mediated degranulation in a dose-dependent manner in RBL-2H3 cells. Compared to A23187 stimulation, lower concentration of myricetin was effective for inhibition of degranulation. RBL-2H3 cells were exposed to SnPP for 1 hr and myricetin for 15 min before IgE stimulation. Inhibitory activity of myricetin on degranulation was recovered by SnPP, indicating that HO-1 was involved in myricetin-induced inhibition on IgE-mediated degranulation (Fig. 5B).

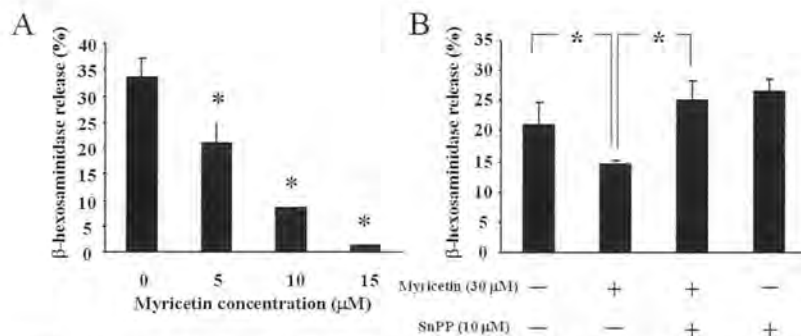


FIGURE 5. Effect of HO-1 induced by myricetin on IgE-mediated degranulation in RBL-2H3 cells. Cells were exposed to various concentrations (0, 5, 10, 15 μ M) of myricetin for 15 min (A). Cells were treated with or without SnPP (10 μ M) for 1 hr, following treatment with myricetin (20 μ M) for 15 min (B). At the end of incubation, cells were stimulated with DNP-IgE and DNP-BSA. Release of β -hexosaminidase was determined. Values are expressed as mean $\pm$ S.D of a representative result in triplicate of three independent experiments. *, Significantly different from the data at concentration zero of myricetin and SnPP ($P < 0.05$).

Myricetin induced Nrf2 nuclear translocation

Nrf2 is a major transcriptional factor of phase II detoxifying and antioxidant enzyme, including HO-1^{10, 11}. Nrf2 translocates from cytoplasm into nucleus through activation¹⁰. We next examined the translocation of Nrf2 by immunofluorescence analysis. As shown in Fig. 6,

myricetin translocated Nrf2 from cytoplasm to the nucleus in RBL-2H3 cells. These data suggested that myricetin might induce HO-1 expression through Nrf2 activity.

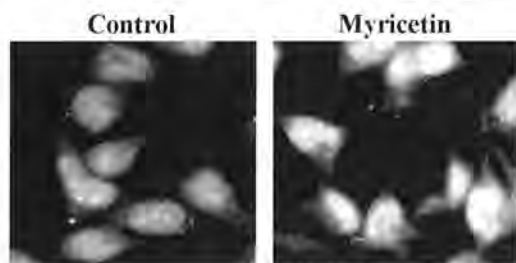


FIGURE 6. Nrf2 translocation by myricetin in RBL-2H3 cells. Cells were exposed to myricetin (100 μ M) for 4 hr and stained for Nrf2 using FITC-labeled anti-Nrf2 antibody. Nuclei were detected with PI.

Discussion

Myricetin is found in tea, berries, fruits, and vegetables³⁵ and exhibits wide range of biological activities, such as antioxidative, anti-inflammatory and anti-allergic activities^{8,12-17}. In this study, we examined the involvement of HO-1 in the anti-allergic activity elicited by myricetin in RBL-2H3 cells. We found that myricetin potently increased the HO activity and the levels of HO-1 expression in RBL-2H3 cells. Inhibition of HO activity by SnPP recovered the inhibition of degranulation induced by myricetin in RBL-2H3 cells. HO-1 metabolite, CO, inhibited degranulation in RBL-2H3 cells. Furthermore, myricetin increased translocation of Nrf2 from cytoplasm to nucleus. These results suggested that the anti-allergic properties of myricetin might be involved in Nrf2-HO-1 pathway.

First, we examined the induction of HO-1 expression after myricetin treatment in RBL-2H3 cells. HO-1 mRNA expression was induced within 15 min, followed by HO-1 protein expression at 4 hr after treatment of myricetin. Although the inhibitory effect of degranulation was observed at 15 min after treatment of myricetin, protein levels of HO-1 were not changed in such a brief exposure to myricetin. Since basal constitutive expression was observed in RBL-2H3 cells, the increase in enzymatic activity of heme oxygenase might contribute anti-allergic activity induced by short exposure to myricetin.

Several studies¹⁸⁻²² have pointed to CO as the potential metabolite to inhibit allergic inflammations. We examined to confirm that CO could mediate the inhibitory effect of myricetin in mast cells in our experimental condition. These results suggested the possible mechanism that CO produced by HO-1, which was induced by myricetin, might be involved in anti-allergic activity in mast cells. Further studies should be evaluated the involvement of other HO-1 metabolites on anti-allergic activity of myricetin in mast cells.

Nrf2 is a member of the Cap'n'collar subfamily of bZIP transcription factors^{10,23} to regulate phase II detoxifying and anti-oxidant enzymes, including HO-1, quinon reductase, and γ -glutamylcysteine ligase. Under the condition of oxidative stress, Nrf2 translocates from cytoplasm into nucleus and increases the expression of target genes^{10,24}. Myricetin showed to translocate Nrf2 into nucleus in RBL-2H3 cells, suggesting HO-1 induction mediated by myricetin

seems to occur via the Nrf2-mediated pathway in mast cells. However, it is still unclear how myricetin increased HO activity within 15 min.

In conclusion, the present study showed that myricetin mediated anti-allergic effects via HO-1-dependent pathway in mast cells. Considering that HO-1 is one of several molecules emerging as a central player in diseases, myricetin or its derivatives, or flavonoid with specific structure which could induce HO-1 more effectively, will lead to new therapeutic strategies for promoting not only anti-allergic but also a wide range of anti-inflammatory therapy.

Acknowledgements

This work was supported in part by the Grant-in-Aid for the Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science, the Grant-in-Aid of Nagono Medical Foundation (Nagoya, Japan), and Ichihara International Scholarship Foundation (Nagoya, Japan).

References

1. Pang, J., D. Ricupero, S. Huang, N. Fatma, et al. Differential activity of kaempferol and quercetin in attenuating tumor necrosis factor receptor family signaling in bone cells. *Biochem Pharmacol* 2006;71:818-826.
2. Hirano, T., S. Higa, J. Arimitsu, et al. Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin-4 and interleukin-13 production by activated human basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:135-140.
3. Wedemeyer, J., and S. Galli. Mast cells and basophils in acquired immunity. *Br Med Bull* 2000;56:936-955.
4. Ferry, X., S. Brehin, R. Kamel, et al. G protein-dependent activation of mast cell by peptides and basic secretagogues. *Peptides* 2002;23:1507-1515.
5. Theoharides, T. The mast cell: a neuroimmunoendocrine master player. *Int J Tissue React* 1996;18:1-21.
6. Morse, D., and A. Choi. Heme oxygenase-1: from bench to bedside. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:660-670.
7. Balogun, E., M. Hoque, P. Gong, et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J* 2003;371:887-895.
8. Kempuraj, D., B. Madhappan, S. Christodoulou, et al. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C θ phosphorylation in human mast cells. *Br J Pharmacol* 2005;145:934-944.
9. Matsuda, H., T. Morikawa, J. Tao, et al. Bioactive constituents of Chinese natural medicines. VII. Inhibitors of degranulation in RBL-2H3 cells and absolute stereostructures of three new diarylheptanoid glycosides from the bark of *Myrica rubra*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2002;50:208-215.
10. Itoh, K., T. Chiba, S. Takahashi, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:313-322.
11. Pae, H., G. Oh, B. Lee, et al. 3-Hydroxyanthranilic acid, one of L-tryptophan metabolites, inhibits monocyte chemoattractant protein-1 secretion and vascular cell adhesion molecule-1 expression via heme oxygenase-1 induction in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2006;187:274-284.
12. Ko, C., S. Shen, T. Lee, et al. Myricetin inhibits matrix metalloproteinase 2 protein expression and

- enzyme activity in colorectal carcinoma cells. *Mol Cancer Ther* 2005;4:281-290.
13. Yáñez, J., V. Vicente, M. Alcaraz, et al. Cytotoxicity and antiproliferative activities of several phenolic compounds against three melanocytes cell lines: relationship between structure and activity. *Nutr Cancer* 2004;49:191-199.
14. Wang, J., and G. Mazza. Inhibitory effects of anthocyanins and other phenolic compounds on nitric oxide production in LPS/IFN-gamma-activated RAW 264.7 macrophages. *J Agric Food Chem* 2002;50:850-857.
15. Kuo, P. Myricetin inhibits the induction of anti-Fas IgM-, tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1beta-mediated apoptosis by Fas pathway inhibition in human osteoblastic cell line MG-63. *Life Sci* 2005;77:2964-2976.
16. Yokomizo, A., and M. Moriwaki. Effects of uptake of flavonoids on oxidative stress induced by hydrogen peroxide in human intestinal Caco-2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70:1317-1324.
17. Shichijo, M., N. Yamamoto, H. Tsujishita, et al. Inhibition of syk activity and degranulation of human mast cells by flavonoids. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1685-1690.
18. Takahashi, M., S. Doré, C. Ferris, et al. Amyloid precursor proteins inhibit heme oxygenase activity and augment neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Neuron* 2000;28:461-473.
19. Bak, I., G. Papp, T. Turocz, et al. The role of heme oxygenase-related carbon monoxide and ventricular fibrillation in ischemic/reperfused hearts. *Free Radic Biol Med* 2002;33:639-648.
20. Clark, J., P. Naughton, S. Shurey, et al. Cardioprotective actions by a water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. *Circ Res* 2003;93:e2-8.
21. Otterbein, L. Carbon monoxide: innovative anti-inflammatory properties of an age-old gas molecule. *Antioxid Redox Signal* 2002;4:309-319.
22. Otterbein, L., F. Bach, J. Alam, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med* 2002;6:422-428.
23. Motohashi, H., T. O'Connor, F. Katsuoka, et al. Integration and diversity of the regulatory network composed of Maf and CNC families of transcription factors. *Gene* 2002;294:1-12.
24. Tanigawa, S., M. Fujii, and D. Hou. Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin. *Free Radic Biol Med* 2007;42:1690-1703.

肥満細胞におけるミリセチンの抗アレルギー作用に及ぼす Heme Oxygenase (HO) - 1 の関与

太田裕以¹⁾、松島充代子^{1,2)}、小川三由紀¹⁾、廣瀬悦子¹⁾、平山達也¹⁾、
湯浅恵理¹⁾、薮田憲一¹⁾、馬場研二³⁾、長谷川好規⁴⁾、高木健三¹⁾、川部 勤^{1,2)}

1) 名古屋大学医学部保健学科

2) 名古屋大学予防早期医療創成センター

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) 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座呼吸器内科学分野

抄 録

【目的】ミリセチンは茶葉などに含まれるフラボノイドの一種で、抗アレルギー作用を持つことが知られているが、詳細な作用機序は不明である。heme oxygenase (HO)-1 は抗炎症活性を持ち、ヘム蛋白をビリベルジン、一酸化炭素 (CO)、鉄に分解する酵素で、種々のフラボノイドが HO-1 の発現を増強させることが報告されている。また、HO-1 は転写因子 nuclear factor erythroid-2 related factor 2 (Nrf 2) によって制御されていることが知られている。本研究ではミリセチンの抗アレルギー作用と HO-1 の関係、さらには Nrf 2 の関与について検討を行った。【方法】ラット肥満細胞株 RBL-2 H 3 を使用した。ミリセチンが脱顆粒および HO-1 の発現に及ぼす作用を評価した。Nrf 2 の核移行は免疫蛍光染色により確認した。HO-1 の代謝産物である CO を用いて脱顆粒の抑制における効果を評価した。

【結果・考察】ミリセチンは濃度および曝露時間依存的に脱顆粒を抑制し、曝露 1 時間後より 24 時間後まで持続する HO-1 の発現増強を誘導した。また、ミリセチンの脱顆粒抑制効果は HO-1 拮抗阻害剤である tin protoporphyrin IX (SnPP) により解除された。以上の結果より、ミリセチンは肥満細胞において HO-1 を介し抗アレルギー作用を示すことが示唆された。また、HO-1 の代謝産物である CO は脱顆粒を抑制し、ミリセチン曝露後、Nrf 2 を核内へ移行することも明らかにした。ミリセチンによる HO-1 の発現増強には Nrf 2 が関与しており、さらに HO-1 によって産生された CO が抗アレルギー作用に関与している可能性が示唆された。

第41回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会（予定）

会 期：平成22年7月16日（金）・17日（土）

会 場：高崎ビューホテル（群馬県高崎市柳川町70）

TEL：027-322-1111 FAX：027-323-3218

会 長：土橋 邦生（群馬大学医学部保健学科）

連絡先：〒371-8514 群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学医学部保健学科土橋研究室

TEL/FAX：027-220-8944

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第16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 群馬県前橋市昭和町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21年5月31日

印 刷 所 株式会社協同コンベンションサービス
〒105-0003
東京都港区西新橋3丁目2番1号 共同ビル

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

Vol. 16 No.2

May 2009

REVIEWS :

- Itch and functional neuroimaging. H. Mochizuki (1)
- Psychological stress and bronchial asthma. I. Ohno (7)
- Establishment of negatively-charged indoor air conditions and their biological impact: Effects on the Psycho-neuro-endocrino-immune network. Y. Nishimura, et al. (15)

ORIGINALS :

- Inhaled salmeterol/fluticasone propionate improved cough of pulmonary sarcoidosis with primary biliary cirrhosis. H. Nakajima, et al. (25)
- A Case Study of Occupational Contact Dermatitis due to Ammonium Thioglycolate. M. Sugiura, et al. (31)
- Stress response pattern provoked by toluene and capsaicin using measurement of salivary chromogranin A in patients with multiple chemical sensitivity and normal subjects. M. Mizuki (37)
- A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis probably due to *Aspergillus fumigatus* in a building destruction worker. M. Toyoshima, et al. (49)
- A case of bronchial asthma that has developed by a guinea pig and the environmental antigen of horses and cows participated as an exacerbation factor. N. Watanabe, et al. (53)
- Inhibition of Degranulation by Myricetin-induced Heme Oxygenase-1 in Mast Cells. Y. Ota, et al. (61)