

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol. 18-2

2011 年 5 月

日本職業・環境アレルギー学会

JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

目 次

総説

職業性皮膚疾患－特に職業性皮膚炎を中心に	松倉 節子、池澤 善郎	1
----------------------	-------------	---

総説

環境アレルゲンと“One Airway One Disease”	永田 真	11
----------------------------------	------	----

総説

花粉症などの無い環境と社会は可能か？	鈴木 庄亮	17
--------------------	-------	----

総説

我が国におけるダニアレルゲン曝露回避策	西岡 謙二	27
---------------------	-------	----

総説

環境因子が生体の免疫機構に及ぼす影響 －プラス影響とマイナス影響の視点から－	李 卿、川田 智之	35
---	-----------	----

総説

In-air micro-PIXE 解析を用いた吸入粉塵粒子と 肺組織障害の病理学的関連性についての検討	清水 泰生、土橋 邦生	49
---	-------------	----

原著

家庭用超音波式加湿器による過敏性肺炎（加湿器肺）の一例	樋口 清一、入江 江美 石原 真一、小林 裕幸 荒井 泰道、土橋 邦生	57
-----------------------------	---	----

原著

アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜内浸潤好酸球の電顕像 －年齢と性差による検討	石井 譲治、伊藤 周史 内藤健晴	65
---	---------------------	----

日本職業・環境アレルギー学会会則	76
------------------	----

日本職業・環境アレルギー学会役員	78
------------------	----

日本職業・環境アレルギー学会誌投稿規程	79
---------------------	----

第42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：内藤 健晴（藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科）
2. 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 FAX：052-683-7777
3. 会 期：平成23年6月3日（金）～4日（土）
4. 参加費：一般10,000円（含懇親会費）、学生無料（当日学生証を提示）
5. 連絡先：〒470-1192 愛知県豊田市香掛町田楽ヶ窪1-98
藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室
第42回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 事務局
TEL：0562-93-9291 FAX：0562-95-0566
E-mail：syokal42@fujita-hu.ac.jp <http://oea.umin.jp/jikai.html>
6. 大会プログラム

招待講演

司会：松永佳世子

“Current topics of latex allergy in occupational medicine”

演者：Carlos Blanco（Head of the Allergy Department La Princesa University Hospital Madrid, Spain）

追加発言 “Proteomic analysis of latex allergy and latex-fruit syndrome”

Akiko Yagami（Department of Dermatology, Fujita Health University, School of Medicine）

教育講演「職業・環境アレルギー学会の歴史と新しい展開」

司会：中澤 次夫（群馬大学名誉教授）

演者：土橋 邦生（群馬大学大学院保健学研究科）

シンポジウムⅠ（国際シンポジウム）

“Environmental Air Contaminations Influencing on Airway Allergy - Especially Asian Sand Dust -”

Chairmen：Shigeharu Fujieda（Division of Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery, Department of Sensory and Locomotor Medicine, University of Fukui）

Mitsuru Adachi（Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine）

1. Takamichi Ichinose（Oita University of Nursing and Health Sciences）

2. YL Guo（Environmental and Occupational Medicine, National Taiwan University (NTU) College of Medicine and NTU Hospital, Taipei, TAIWAN）

3. Seon-Tae Kim（Department of Otorhinolaryngology, Gil Medical Center, Gachon Medical School, Incheon）

4. Masafumi Sakashita（Oto-rhino-laryngology and Head and Neck Surgery, University of Fukui）

5. Isao Ito（Department of Respiratory Medicine, Kyoto University）

6. Hiroshi Tanaka（Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine）

シンポジウムⅡ「職業および生活環境とアレルギー性疾患の現状と将来」

司会：秋山 一男（独立行政法人国立病院機構相模原病院）

荻野 敏（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻）

1. 小川 晴彦（石川県済生会金沢病院呼吸器内科）

2. 池田 浩己（日本赤十字社和歌山医療センター耳鼻咽喉科、関西医科大学耳鼻咽喉科）

3. 田中 裕士（札幌医科大学内科学第三講座）

4. 中川 紘明（札幌島国保中央病院 内科）

5. 吉田 勉（名城大学薬学部臨床医学研究室）

シンポジウムⅢ「花粉曝露実験室研究の歴史、現状、問題点 - 何がどこまで判ったか? -」

司会：榎本 雅夫（NPO 日本健康増進支援機構）

岡本 美孝（千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学）

1. 榎本 雅夫（NPO 日本健康増進支援機構）

2. 橋口 一弘（ふたばクリニック耳鼻咽喉科）

3. 寺田 哲也（大阪医科大学耳鼻咽喉科）

4. 山本陸三朗（千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学）

ランチョンセミナーⅠ「気管支喘息治療の最新の話」

司会：中島 重徳（近畿大学医学部奈良病院呼吸器・アレルギー内科）

演者：一ノ瀬正和（和歌山県立医科大学内科学第三講座）

ランチョンセミナーⅡ「スギ花粉症：遺伝と環境」

司会：東田 有智（近畿大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科部門）

演者：藤枝 重治（福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）

一般演題【第1～第7セッション】

※日本職業・環境アレルギー学会は、日本アレルギー学会認定専門医（発表3単位、参加4単位）が認められています。

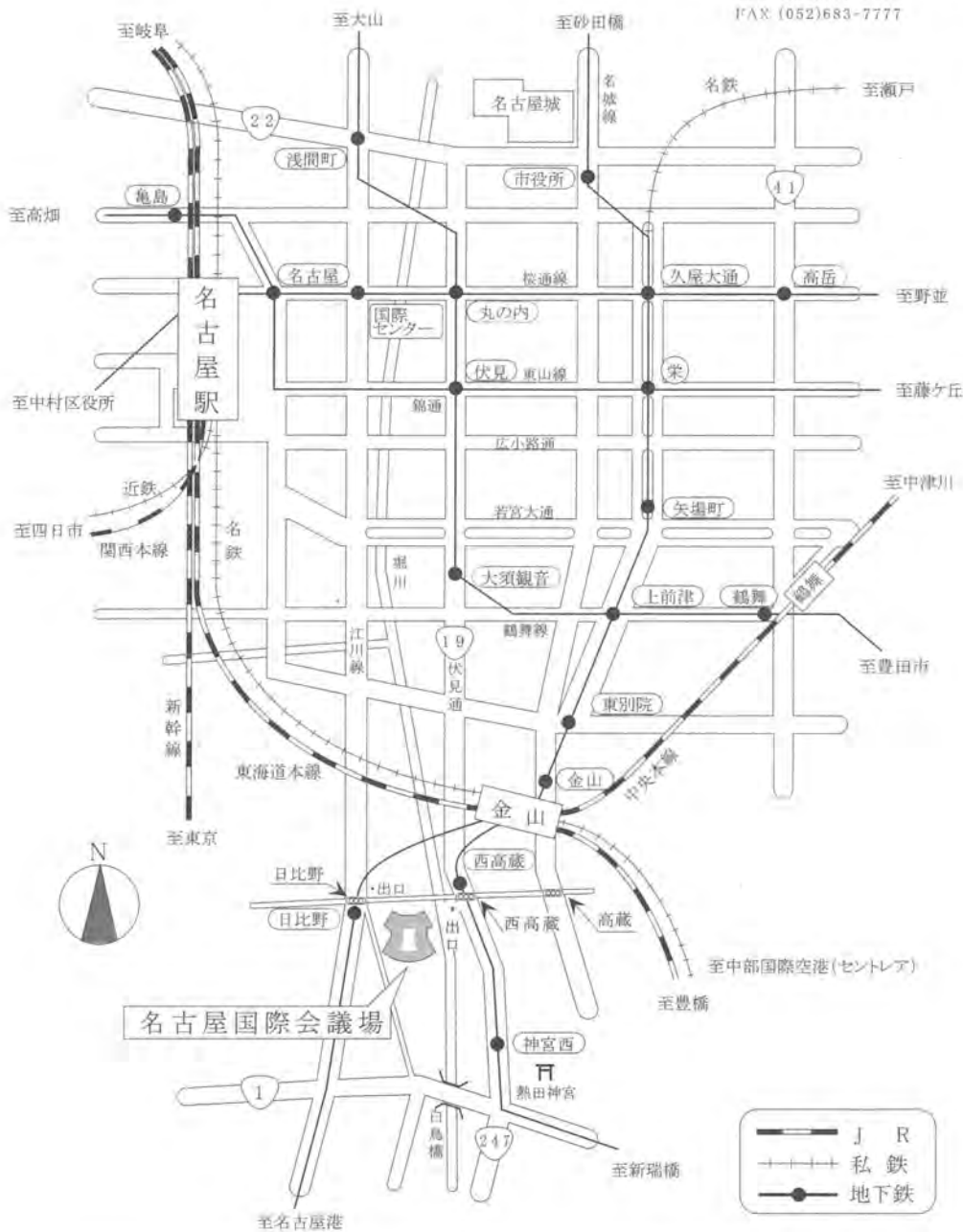
交通のご案内

名古屋国際会議場

〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町1番1号

TEL (052)683-7711

FAX (052)683-7777



名古屋駅 近鉄線 名鉄線 JR線	タクシー	名古屋駅 → 名古屋国際会議場	約20分	約2,000円
	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
中部国際空港 セントレア	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 名港線「日比野」下車 → 名城線「西高蔵」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。

総説

職業性皮膚疾患－特に職業性皮膚炎を中心に

松倉節子¹⁾、池澤善郎²⁾

¹⁾ 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科

²⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

抄録

職業性皮膚疾患は職業性疾患の中でも首位を占め高頻度でみられる。接触皮膚炎、光接触皮膚炎、ざ瘡、色素異常、紫外線障害、慢性放射線皮膚炎、タール・ピッチ皮膚症、砒素皮膚症、熱傷、凍傷、皮膚癌、皮膚循環障害、感染症などに分類される。中でも特に多いのは化学物質による接触皮膚炎で、これ自体は生命に関わることが少ないため軽視されがちであるが、日常生活の質（Quality of life：以下 QOL）を著しく低下させ、失職、転職を余儀なくされるケースもある。

時代の変遷とともに職業環境は変化し、原因となる化学物質やアレルゲンも変化する。近年報告が新たに増えている化学物質として塩化ビニール手袋やポリエチレン手袋の可塑剤がアレルゲンとなって発症した接触蕁麻疹、接触皮膚炎がある。また本邦での報告は数少ないが、クリーニング業者で使用される trichloroethylene による薬剤過敏症候群などの重症薬疹の報告もあり、化学物質による皮膚障害は今後いっそう多様性を増してくると思われる。

さらに注目したいのは蛋白アレルゲンによるアレルギー性接触蕁麻疹である。調理師や食品を扱う職業性の接触蕁麻疹は調理中にアナフィラキシーに至る例もある。また医療従事者の間では広く認知されつつあるものの、ラテックスアレルギーはいまだ新規に発症する例もあり注意が必要である。

今後はインターネットなどを活用し、国内で認知の少ない、またはされていない起因物質を早期に特定し、新規の産業化学物質による職業性皮膚疾患発生時に知識を専門家間で共有できるようなシステムの構築が期待される。

キーワード：職業性皮膚疾患、職業性接触皮膚炎、接触皮膚炎、接触皮膚炎ガイドライン

〒232-0024

横浜市南区浦舟町4丁目57番地

公立大学法人横浜市立大学附属

市民総合医療センター皮膚科

松倉 節子

TEL：045-261-5656

FAX：045-253-9952

1. 職業性皮膚疾患の概念と定義

職業性皮膚疾患とは「職業労働に起因する皮膚・皮膚付属器の病変、さらに職業環境が病因または悪化の原因となる皮膚の異常」と定義される¹⁾。古くは1700年にヨーロッパで、そして日本では1916年に工場法が制定された昭和初期

から記載の報告が見られるようになった。多くの国において労働者を冒す疾患の第1位で、生命リスクは低いが、QOLを著しく低下させ、生産性低下・休業ということを通して大きな経済的影響を及ぼす疾患である。

その中に含まれる職業性皮膚炎は「職業環境が原因で起こる皮膚の炎症性病変」といえる。そしてこれらは、接触皮膚炎・湿疹群と、ざ瘡、角化・色素異常・タールピッチ症などのそのほかの皮膚炎に大きく分類される。職業性皮膚疾患の中にはこの職業性皮膚炎のほかに、感染症、血行障害、皮膚悪性腫瘍などが挙げられる。ここでは職業性接触皮膚炎を中心に述べる。

2. 職業性接触皮膚炎

職業性皮膚疾患のなかで最多の70%以上を占め、全接触皮膚炎の20%という報告がある。手に発症することが多く、悪化すると全身に拡大し接触皮膚炎症候群となることもある。発生頻度の高い職業は、調理・炊事業、美容・理容師、医療従事者などが近年は挙げられる²⁾。(表1)

表1 職業性接触皮膚炎の職業別発生頻度
1998年荒尾ら(2)より改変

職種	割合
1位 調理・炊事業	12.3%
2位 美容・理容師	11.8%
3位 医療従事者(看護職)	12.3%

機序別に見た分類(表2)では、一次刺激性接触皮膚炎、光毒性接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎、接触蕁麻疹、そして接触皮膚炎症候群に大きく分けられる。一次刺激性接触皮膚炎は職業性皮膚炎の約80%を占め、一次刺激性接触皮膚炎は化学熱傷を含む急性刺激性接触皮膚炎と慢性のものに分けられる³⁾。皮膚は表皮・真皮・皮下組織からなり、表皮の部分を拡大すると最外層は角質層というバリアーで外界

から守られている。角質層やその下の表皮細胞の直接の障害により起こるのが一時刺激性接触皮膚炎である。アレルギー性皮膚炎は通常の遅延型反応である「かぶれ」から、そこに光過敏性が関与するもの、さらに即時型反応であるラテックスなどによる接触蕁麻疹などがある。アレルギー性接触皮膚炎は化学物質がハプテンとして認識される表皮にいる抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞を介した遅延型のアレルギー反応である。接触蕁麻疹は蛋白アレルギーによる即時型の反応で真皮の浮腫が病変の主体であるが、多くの場合に一次刺激性接触皮膚炎が先行病変として存在する。

表2 発症機序による職業性皮膚炎の分類

表皮バリアー障害

一次刺激性接触皮膚炎

細胞障害性：80%を占める。

①急性刺激性接触皮膚炎

(化学熱傷含む)

例：強い酸・アルカリによる皮膚障害

②慢性刺激性接触皮膚炎

例：切削油による皮膚障害

洗剤・界面活性剤による皮膚炎

免疫学的応答反応

アレルギー性皮膚炎

個体特異性：20%を占める

①アレルギー性接触皮膚炎

(経皮感作)

特定の単純化学物質(ハプテン)

例：植物、香料、色素、染料、レジン、
接着剤

②光アレルギー性接触皮膚炎

③接触蕁麻疹

経皮・非経皮感作(気道粘膜)

例：ラテックス蛋白(ゴム製品)

植物・食物の蛋白アレルギー

職業性接触皮膚炎のアレルゲンは職種ごとに異なる。特に近年、事務系・調理計・美容美容・医療関係といったサービス業の労働者に見られるものが増えている。

職業性接触皮膚炎の原因となる化学物質はこれまでに57000種以上といわれ、毎年500種以上の新たな化学物質が導入されている⁴⁾。

製造元・提供者はMaterial Safety Data Sheetsと呼ばれる化学物質に関する詳しい情報の付記が義務付けられている。日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドラインには、職業性接触皮膚炎と職業性皮膚炎の代表的な原因物質や症状が記載されている⁵⁾。(表3-1、表3-2)

3. 接触皮膚炎の検査法

職業性接触皮膚炎は特に問診が重要である。そして疑われる化学物質の除去による改善、除去再開による症状再燃があるかを確認する。

原因物質の検索方法としてアレルギー性接触皮膚炎の場合に遅延型アレルギーの検査であるパッチテストを行う。

接触蕁麻疹の場合には即時型反応を検出するため、プリックテストを行う。

(1) パッチテスト

遅延型アレルギー反応を調べるための検査で、専用のパッチ判に適切に希釈した薬物を貼付し、皮膚に貼布する。多くは48時間後と72に時間後に判定を行う。金属や遅れて反

表3-1 職業性接触皮膚炎の病型による部位・症状・原因

病型	原因物質	症状・概説
アレルギー性接触皮膚炎	金属（ニッケル・コバルト・クロム）	金属を含むもの（皮革・塗料など）に触れて生じることが多い。接触部位をこえて接触皮膚炎症候群や全身型金属アレルギーを生じることがある。
	樹脂（レジン） エポキシレジン アクリル樹脂	手だけではなく顔面にも生じる。微細な粉として空気中に浮遊して症状を起こす。工場現場以外に歯科衛生士に発症する
	ゴム（MBT、TMTD）	職業の場合では手袋や長靴のゴムが問題となることが多い。
	切削油・機械油	ざ瘡を生じることがある。切削油の中には種々の物質が含まれていて、原因の特定は困難。
アレルギー性接触皮膚炎 光接触皮膚炎	農薬（除草剤・抗生剤）	手や露出している顔面・頸部などに紅斑や苔癬化、亀裂を生じる。原因が反復して接触し慢性化することが多い。
	植物	植物の項参照
接触蕁麻疹	ゴム（ラテックス）	接触蕁麻疹・喘息発作を生じる。ラテックス・フルーフ症候群の合併に注意。

表3-2 その他の職業性皮膚炎

病型	原因	症状・概説
痘瘡	油（機械油、食用油） 有機ハロゲン化合物（PCDD [TCDD]、PCDF [TDF] など）	オイルアクネ クロールアクネ タールアクネ
色素異常	ハイドロキノン（ゴム製品・写真工業） アルキルフェノール フェニルフェノール	
	タール 砒素	
タール・ピッチ皮膚症	タール、ピッチ（タールを蒸留したもの）	手背・前腕を中心に汚い色素沈着、皸瘡、皮膚癌（扁平上皮癌）

日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドラインより⁵⁾



42 歳女性。老人保健施設に勤務。塩化ビニルの手袋を工作中常に装着していた。
難治の両手の接触皮膚炎を発症し、やがて全身に皮疹が拡大した。



パッチテストでは、使用していた塩化ビニル手袋とプラスチック・膠シリーズの triphenyl phosphate（難燃剤）で陽性であった。

図1 介護福祉士のアレルギー性接触皮膚炎と接触皮膚炎症候群



40 歳男性。
鶏肉加工で勤務し、ゴム手袋をするようになってから
手湿疹ができた。
手背と指に掻痒を伴う湿疹病変を認めた。



パッチテストで持参のゴム手袋：陽性

Thiuram mix：陽性

図2 ゴム手袋によるアレルギー性接触皮膚炎

応の出る可能性あるアレルゲンについては5-7日後にも判定を行う。

(2) プリックテスト

接触蕁麻疹、アナフィラキシーなどの即時型アレルギーによる皮膚反応を調べるプリックテストは専用のランセッターという針を用いて薬物を先につけて皮膚に突き刺し小さな傷を作って15-30分後に判定する。

4. 興味深い職業性皮膚炎

代表的な疾患について経験症例を含め紹介する。

(1) 化学熱傷

一次刺激性皮膚炎の範疇に分類される酸・アルカリなどの化学物質による。中でもフッ化水素酸はそれ自体の酸の障害性と速やかに浸透した後におこるカルシウムイオンとの結合性により緩徐だが重篤な細胞障害をきたす⁴⁾。皮膚は白色に変化し、進行すると骨にも及ぶ壊死を形成する。硝酸は化学工場や学校の実験室などでの暴露が多く黄褐色の変色をもたらす。

(2) 美容師にみられるアレルギー性接触皮膚炎

これらの職種では毛染め、シャンプー、パーマ液、装着するゴム手袋などが原因となる。多くの場合、一次刺激性接触皮膚炎を伴う。仕事で手を保護することが困難であり離職するケースも少なくない。染料中に含まれるパラフェニレンジアミン、パーマ液中のチオグリコール酸アンモニウム、香料、ゴム製品中のチウラム系化合物などが原因としてしばしばみられる⁶⁾。

(3) 塩化ビニル手袋によるアレルギー性接触皮膚炎 (症例提示) 図1

症例は42歳女性で老人保健施設に勤務。手の皮膚炎から始まり、塩化ビニル手袋の部位に生じるアレルギー性接触皮膚炎であったが、無理をして仕事を続けるうちに汎発化し、接

触皮膚炎症候群の状態となり入院加療を行った。使用していた手袋のパッチテストをしたところ陽性で、プラスチックシリーズの中の難燃剤トリフェニルフォスフェートが陽性であった。勤務中のスキンケアを徹底し、手袋を変更したところ職場復帰できた。

(4) ゴム手袋によるアレルギー性接触皮膚炎 (症例提示) 図2

ゴム手袋は衛生管理の上からいろいろな職種で多用される。症例は40歳男性で、鳥肉加工場で働いてから手の皮膚炎の悪化が出現し始めた。使用していたゴム手袋と硬化剤であるチウラムミックスと各種チウラム系化学物質で陽性。使用手袋を中止し、代替え品にしたところ皮疹は改善し、復職できた。

(5) ラテックスアレルギー (症例提示)

医療従事者が清潔操作時に使用するラテックス手袋による即時型過敏反応で、経皮・またはパウダーにより気道粘膜を介して感作される。ラテックス中のラテックス蛋白がアレルゲンとなり、局所の接触蕁麻疹だけでなく全身蕁麻疹、喉頭浮腫、アナフィラキシーを起こしうる。ラテックス・フルーツ症候群はラテックス蛋白と交叉反応を示すバナナ・クリ・アボカド・キウイなどの果物摂取で口腔アレルギー症候群を発症し、重篤なアナフィラキシー反応を伴うことがある⁷⁾。症例は37歳、栄養士の女性で子宮筋腫手術中にアナフィラキシーショックを起こした。仕事ではゴム手袋を使用しており軽い手湿疹はあったが、接触蕁麻疹には気がつかなかった。ラテックスがプリックテストとCAP-RASTで陽性。ラテックスと交叉反応を起こしやすいとされている果物も陽性。今後、これらの果物による口腔アレルギーの発症が懸念され注意を喚起した。

(6) 調理師にみられた食物蛋白による接触蕁



60 歳男性。葬儀屋に勤務し、キクの花を扱うようになり、手に難治の湿疹病変が出現し、顔や首の露光部にも掻痒の強い皮疹が出現した。



食用キクの花・茎でパッチテスト陽性

図3 葬儀社勤務者のキクアレルギー

Step1：実態の把握：職業環境の調査
原因物質の使用状況（作業状況）
暴露の頻度・程度
Step 2：原因の回避
原因物質を使わない部署への配置転換
原因物質を使用中止（代替品の必要性）
Step3：予防：スキンケアの重要性
防護手袋・防護衣の使用
保護クリームの適切な使用
適切な洗浄方法の確認
Step4：職場の啓蒙活動の重要性
Top down education
Bottom up education

図4 職業性皮膚炎の職場環境対策

麻疹・アナフィラキシー（症例提示）

第1の症例は35歳男性で、カニを扱う調理師。一次刺激性接触皮膚炎に伴うカニの接触蕁麻疹があった。カニのプリックテストは陽性で、カニを扱わない部署に移動しスキンケア指導を行い、復職できた。

第2の症例は23歳男性で、フランス料理店勤務の調理師。西洋野菜、チコリの接触蕁麻疹。局所の反応にとどまらず全身のアナフィラキシー症状を起こした。チコリ、トレビス、レタスなどキク科の葉物野菜が陽性。チコリはフランス料理ではよく扱う食材のため除去は不可能で転職した。

このように調理で食材を扱ううちに、一次刺激性接触皮膚炎が先行して皮膚のバリアー障害がおこり、食材の蛋白に感作されおこる接触蕁麻疹、アナフィラキシーの報告が近年増加している。

(7) キクによる接触皮膚炎（症例提示）図3

症例は60歳男性で、葬儀屋勤務のキクによるアレルギー。キクの花のパッチテストが陽性。キクに含まれるSesquiterpene lactoneが原因で、光線過敏症を多くは伴う。手と露光部位に慢性湿疹の像がみられるのが特徴である⁸⁾。

食用のキクを用いたジュースを用いて減感作療法を行った。約4カ月後に顔面を含めた皮膚症状は改善し、光線過敏症も軽減した。

(8) 抗菌デスクマットによるアレルギー性接触皮膚炎

今ではこの抗菌剤の入った抗菌デスクマットは生産中止となった。配合されていた有機系抗菌化学物質を含むデスクマットで前腕の接触部位にアレルギー性接触皮膚炎を生じた症例が相次いだ。抗菌剤である

3,5,6-tetrachloro-4-methylsulphonyl pyridine が原因である⁹⁾。

(9) トリクロロエチレンによる過敏症候群

金属加工やクリーニングに使用される有機溶剤で、暴露後3-4週間後にびまん性紅斑、SJSやTENでも見られる多形紅斑、水疱形成など多彩な皮膚症状と高熱、リンパ節腫脹、肝障害などがみられ、重症薬疹である薬剤過敏症候群にとってもよく似ていることで話題となっている。使用頻度が高い中国での報告が多いが、日本での報告例もあり注目されている^{10,11)}。

5. 予防と対策

日本皮膚科学会での接触皮膚炎診療ガイドライン⁵⁾では、職業性皮膚炎発生時の報告、そして医師による働きかけが重要とされている。発症原因と業務との因果関係の関連の明瞭化、原因物質の究明と保護状況の把握とともに当核化学物質のパッチテストや保護手袋・保護衣の着用などを推奨することが重要である。長期の休職が必要な場合には労災認定が必要であるが、職業性皮膚炎は日常のQOLや作業の生産性は著しく落ちるにも関わらず全身症状が出ることが少ないため難しい場合が多く皮膚科医の働きかけが必要である。

医師の職場への介入は企業努力に負うところが大きい。環境調査・パッチテスト、さらに除去すべき接触過敏反応の原因物質の回避方法、スキンケアの指導、啓蒙活動が望まれる。海外では、特に産業革命の発信地であったヨーロッパにおいて、個々人の教育を兼ねた教育入院を取り入れた対策方法、職場での皮膚炎防止策の啓蒙活動などを取り入れた方法などが実施されている^{12,13)}。（図4）

時代とともに変化する環境と原因となる化

学物質を考慮し、新規アレルゲンの症例の集積のためのシステムの設置が急務である。産業医大皮膚科によりはじめられた職業性皮膚疾患 NAVI など、インターネットなどの簡便な通信システムを用いた新しい情報共有配信するシステムの活用が望まれる。

文献

- 1) Rammazzini B 働く人の病 (東敏昭監訳) 産業医学振興財団, 2003
- 2) 荒尾龍喜 職業性皮膚疾患日災医誌 46 : 343-353, 1998
- 3) 山元 修 職業性皮膚疾患 皮膚臨床 47 : 539-549, 2005
- 4) 戸倉新樹 職業性皮膚炎の臨床と原因抗原アレルギー・免疫 11 : 1714-19, 2009
- 5) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳代子ほか接触皮膚炎診療ガイドライン日皮会誌 119 : 1757-93, 2009
- 6) 早川律子 職業性接触皮膚炎アレルギー・免疫 11 : 628-635, 2004
- 7) 松永佳世子ほか ラテックスアレルギーのすべて 秀潤社 東京, 2009
- 8) 早川和人 キク皮膚炎の一例 日皮会誌 106, 1698-1700, 1996
- 9) 許郁江 抗菌デスクマットによる接触皮膚炎 Environ Dermatol 5 : 1165-69, 2000
- 10) Kamijima M, Wang H, Huang H et al. Trichloroethylene causes generalized hypersensitivity Skin Disorders complicated by hepatitis. J Occup Health 50 328-338, 2008
- 11) Watanabe H, Tohyama M, Kamijima M et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpes virus-6 and cytomegalovirus reactivation Dermatology 221:17-22, 2010
- 12) Skudlik C, Wulfhorst B, Gediga G et al. Tertiary individual prevention of occupational skin diseases : a decade's experience with recalcitrant occupational dermatitis Int Arch Occup Environ Health 81 : 1059-64, 2008
- 13) Schmidt A Legal regulations of occupational skin protection. Int Arch Occup Environ Health 76 : 400-403, 2003

Occupational Skin Disease : Occupational Contact Dermatitis

Setsuko Matsukura¹⁾、Zenro Ikezawa²⁾

¹⁾ Yokohama City University Medical Center, Department of Dermatology

²⁾ Yokohama City University Graduate School of Medicine, Department of Environmental Immunology-Dermatology

Abstract

Occupational contact dermatitis constitutes the most wide spectrum of occupational skin disease, with remainder including oil acne, skin color disorder, chronic skin dermatitis by radiation or ultraviolet ray, chemical burn, skin neoplasms, and skin infections. The clinician should keep in mind the leading role that work plays in people's lives. Patients with occupational dermatitis want their dermatitis to be cleared without livelihood being lost, but some lose their work because of the difficulty of the good control of dermatitis when they work in the same place.

Occupational contact dermatitis include acute irritant contact dermatitis which is the same as chemical burns, chronic irritant dermatitis, allergic contact dermatitis, photo sensitive contact dermatitis and contact urticaria.

The clinician should update their knowledge of the new causal allergens and chemicals in the worker's environment. Recently, we often see contact dermatitis by plastics gloves and rubber gloves. Contact urticarial by natural latex glove is one of the most important factors among cosmeticians and medical care workers. Recent topic is the report of hypersensitivity syndrome by trichloroethylene which was used among cleaning workers. It was reported that reactivation of human herpes virus 6 was detected in the patients as the same as the drug induced hypersensitivity syndrome.

Moreover we need to be careful of occupational contact urticaria by food proteins among cooks or worker in food factories. Those can develop severe anaphylactic reactions.

The treatment of pathway of occupational contact dermatitis involves several steps, from disease onset through to clinical presentation, diagnosis, and management. The patients usually refer to a dermatologist. Clinician should detect allergens by performing patch testing. After the diagnosis, the clinician and the patient need to seek the way to avoid allergens when the patient works in the same work place. Daily skin care is another most important factor in occupational environment. Education for prevention of occupational dermatitis from top-down and bottom-up came to be more important recently.

In the future, we need to establish the guidelines of occupational skin diseases and the online system of researching new topics including new chemical allergens.

総説

環境アレルゲンと “One Airway One Disease”

永田 真

埼玉医科大学呼吸器内科・埼玉医科大学アレルギーセンター

抄 録

アレルギー疾患の対症療法薬の進歩はめざましく、気管支喘息では吸入ステロイド薬の発展にともないそのコントロールは著しく向上した。しかし吸入ステロイド薬は疾患を治癒させるものではない。もうひとつの問題として、同一環境アレルゲンにより鼻炎+喘息を合併しているいわゆる “One Airway One Disease” の状況にある患者は喘息患者のなかで多数派であるが吸入ステロイド薬は治療活性をもたない。本稿では環境アレルゲンの上下気道のアレルギー疾患への臨床的インパクトを中心に最近の話題を提供したい。すなわち、比較的新規に認識された病原性環境アレルゲンの重要性、環境アレルゲン感作例における ICS 中止の可能性、我が国の代表的な環境アレルゲンであるスギアレルゲンの上下気道症状への影響、について問題提起をさせていただきたい。

キーワード：

環境アレルゲン、トリコフィトン、吸入ステロイド、スギ花粉、One Airway One Disease

近年、アレルギー疾患の対症療法薬の進歩はめざましい。例えば、気管支喘息では吸入ステロイド薬あるいは吸入ステロイドと長時間作用型 β_2 刺激薬との配合剤などの吸入療法の発展にともない、そのコントロールは著しく向上した。そのためか、たとえば呼吸器内科の臨床現場においては、病因アレルゲンの同定やその回避指導、あるいはアレルゲン

免疫療法といった、原因治療に関する意識が乏しくなってきたのではないかと感ぜられる。しかしこれは問題であろう。環境アレルゲンへの曝露を持続しつつ対症薬のみを継続してもそこに根本解決はない。吸入ステロイド薬は疾患を治癒させるものではないし、気道組織のリモデリングの防止効果も限定的である。

もうひとつの問題として、同一環境アレルゲンにより鼻炎+喘息を合併しているいわゆる “One Airway One Disease” の状況にある患者は喘息患者のなかで多数派なのであるが、例えば呼吸器内科領域では喘息のみをコントロールして、上気道は耳鼻科にどうぞ、とい

埼玉県入間郡毛呂山町本郷 38
埼玉医科大学呼吸器内科・
埼玉医科大学アレルギーセンター
永田 真
TEL：049-276-1319

うような場面が往々にしてあるようである。一部の呼吸器内科医には花粉症などは病気に、はいらないというような思想すらあるそうだ。ここには患者中心主義の思想が乏しいし、国際社会と同等水準の、真のあるべきアレルギー診療の姿では、むしろ、ない。すなわち“One Airway One Disease”の視点が希薄であると言わざるを得ない。

本稿では環境アレルゲンの上下気道のアレルギー疾患への臨床的インパクトを中心にいくつかの話題を提供したい。すなわち、1. 比較的新規に認識された病原性の環境アレルゲンであるトリコフィトンの重要性、2. 環境アレルゲン感作例における対症療法薬中止の困難性、3. 我が国の代表的な環境アレルゲンであるスギアレルゲンの上下気道症状への影響、について問題提起をさせていただきたい。

病因アレルゲンとしてのトリコフィトンの重要性

症例を提示したい。63歳男性、職業は柔道整復師であって、多年にわたって開業して診療活動をおこなっていた。3年程前より咳嗽を時々認めており、某病院呼吸器内科にて投薬をうけるも効果は見られず徐々に悪化してきていた。1ヶ月前より、とくに朝方にまで咳嗽の悪化を認めたため、埼玉医科大学病院アレルギーセンターを受診した。既往歴としては、小児喘息があるが臨床的には寛解していた。喫煙歴やペット飼育歴などはなかった。問診より、職業上、高齢者の下肢などに接触するのであるが、その際に白癬病変のある患者との接触後に咳が誘発されることが判明した。一方で休日には咳の頻度は少ないということであった。受診時の身体所見では自身の白癬の存在をふくめて異常はみられなかった。動脈酸素飽和度98%。ピークフロー値523ℓ/分（予測値563ℓ/分）。胸部エックス線でも問題はなく、IgE 85IU/mlと正常であった。呼吸機能検査ではVC 3,820ml（110.6%）、FEV₁₀ 3,110ml（115.2%）と正常であったが、気道過

敏性検査（アストグラフ法）にて陽性所見が得られ（Dmin 5,286 Unit, Cmin 3,125 μg/ml）、咳喘息と診断した。IgE-RASTではトリコフィトンのみが単独陽性を示した。一方でダニや花粉類、動物や他の通常の真菌類については、IgE抗体は検出されなかった。トリコフィトンの職業性曝露による咳喘息と考えた。就業時マスク装着などトリコフィトン回避指導と、吸入ステロイド（ブデソニド800 μg）にて、咳の著明な改善を認めた。

トリコフィトンが喘息の原因となりえることは以前より報告されている¹⁻⁴⁾。おもに白癬患者自身における喘息発症及び増悪における関与が指摘されてきた。近年、重症喘息ではトリコフィトンに対する感作率が有意に増加していることも報告されている⁵⁾。我々の症例では、トリコフィトンに対するIgE抗体を認め、トリコフィトン曝露後の喘息悪化と思われるエピソードが確認された。従って、患者自身が皮膚病変を有するケースだけでなく、感作された個体においては職業性曝露等によって気道アレルギー症状の発現に関与すると考えられた。喘息や咳喘息をふくむ気道アレルギーの管理においては、原因アレルゲンの探索及び回避指導は必須と考えられるが、病因となりうるトリコフィトンの意義はしばしば見落とされがちである。特に白癬を伴う患者との接触機会のある職業では、トリコフィトンへの感作と再曝露による喘息、あるいは咳喘息の可能性も念頭に置くことが重要と考えられる。

ダニアレルゲン感作例における対症療法薬中止の困難性

小児喘息領域においては、吸入ステロイド療法がいわゆるアウトグロウを増加させることを証明した成績はついに現れていない。このことは、吸入ステロイド療法は対症治療にすぎず、疾患の自然経過を修飾する作用をあわせもたないことを示唆している。

我々は、最少量の吸入ステロイド療法によって少なくとも1年以上いわゆる臨床的寛解状態にあり、患者の同意が得られた成人気管支喘息のケースについて、吸入ステロイド療法を中止して、その後の呼吸機能、気道過敏性、また喀痰中好酸球を指標とした気道炎症の経過を追跡した。その結果、生活環境アレルゲンであるダニあるいはネコなどに感作されている症例では、おしなべて吸入ステロイド中止3ヶ月後には呼吸機能の悪化は明らかではなかったが、気道過敏性が再燃し、さらに喀痰中好酸球比率が病的水準に上昇してくることを観察した⁶⁾。これらの症例の多くはやがて臨床的にも喘息が再発し、吸入ステロイド療法を再開することになった。吸入ステロイド療法は使用している期間は、環境アレルゲンによるTh2細胞活性化とその結果として生じる好酸球性炎症に効果的にはたらくであろう。だが環境アレルゲンへの感作状態自体を修飾していないので、環境アレルゲン感作例では中止するとともにアレルギー性気道炎症が再燃してゆくことは自明の理ともいえよう。アレルギー疾患の治療では、環境アレルゲンの感作状況の探索、その回避、場合によってはアレルゲン免疫療法などの、病因アレルゲンに対する対策が重要であるといえよう。

スギアレルゲンの上下気道症状への影響

スギ花粉症は代表的なアレルギー疾患というよりいまや国民病といってもよい common disease である。スギ花粉の平均径は30 μm 以上とされ、下気道には直接的に侵入し難いサイズであることから、スギ花粉症では気管支喘息症状は生じにくいといわれていたことがあった。だがそれは真実であろうか？

従来から鼻アレルギーは気管支にも病的変化をおよぼすことが指摘されている。例えば鼻アレルギー患者では気道過敏性が亢進していること、鼻アレルギー性患者では気管支にも好酸球集積や基底膜の肥厚がみられること、

などが報告されている。この機序としては鼻閉による口呼吸による下気道の保温・保湿能低下、アレルゲンの下気道への直接的吸入亢進、鼻汁中の各種炎症性細胞やメディエーターの後鼻漏を介しての影響、鼻粘膜で産生されたIL-5などのサイトカインが血流・骨髄に作用し好酸球の産生と活性化を誘導する、などが想定されよう。それでは実際にスギ花粉の時期に、喘息には影響がでるのだろうか？

我々は日本人の喘息患者を対象としたアンケート結果で、まずスギ花粉の大量飛散地域である埼玉県での喘息患者では、約60%でスギ花粉症の合併がみられ、これらのうち約55%の症例ではスギ飛散時期に呼吸機能悪化や臨床的増悪がみられることを見出した⁷⁾。これはスギ大量飛散地域で特異的にみられる現象であるか否かを確認する目的で、次に喘息患者におけるスギ花粉症合併比率が埼玉県のほぼ半分である西日本の松江市との比較をおこなったところ、かかる花粉飛散に伴う喘息増悪は松江市でもほぼ同頻度で関東と同様に認められることが確認された⁸⁾。さらに両疾患合併症例ではしばしば鼻炎治療に伴い喘息の病態も改善することを報告してきた⁹⁾。すなわちスギ花粉症を合併する喘息症例では、関東圏でも、山陰地方でも過半数でスギ花粉により喘息症状が悪化する。花粉症合併率と関係なく、合併例では花粉が喘息の悪化因子となる。

おわりに

環境アレルゲンの重要性をとくにいわずに One Airway One Disease との連関性に力点を置いて述べた。環境アレルゲンの感作の同定とその回避指導は常に重要である。新規にその関与が解明されつつあるトリコフィトンは重要な環境アレルゲンであり、気道アレルギー症状を呈して病因アレルゲンが一般検査で判明しないケースなどにおいて注意を払う必要がある。環境アレルゲン感作持続型喘

息では吸入ステロイド療法を中止すると気道炎症や気道過敏性は容易に再燃する。最後に、患者中心主義に立脚すれば“One Airway One Disease”の視点が治療上きわめて重要である(表)。例えば配合剤を含む吸入療法は基本的に合併するアレルギー性鼻炎に治療活性を発揮しないことに注意をはらうべきである。これに包括的に治療活性を発現する、例えばアレルゲン免疫療法やロイコトリエン受容体拮抗薬などの意義がより重要視されるべきとおもわれる。

表 喘息と鼻炎の両者に有効な治療

-
1. 両者のガイドラインにはいつている治療
 - ・ロイコトリエン受容体拮抗薬
 - ・アレルゲン免疫療法(米国ガイドラインでは両者にはいるが日本で喘息ではオプション)
 - ・全身性ステロイド
 2. 喘息ガイドラインにはいり、鼻炎での有効性がEBM的に証明されているもの
 - ・抗IgE抗体
-

文献

- 1) Ward GW Jr, Karlsson G, Rose G, Platts-Mills TA. Trichophyton asthma: sensitisation of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen. *Lancet* 1989; 1: 859-62.
- 2) Ward GW Jr, Woodfolk JA, Hayden ML, Jackson S, Platts-Mills TA. Treatment of late-

onset asthma with fluconazole. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 541-6.

- 3) Wise F, Sulzberger MB. Urticaria and hay fever due to Trichophyton. *JAMA* 1930; 95: 1504-8.
- 4) Elewski BE, Schwartz HJ. Asthma induced by allergy to Trichophyton rubrum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 250-3.
- 5) Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Yamaguchi M, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Chin K, Amitani R, Mishima M. Specific IgE response to Trichophyton and asthma severity. *Chest* 2009; 135: 898-903.
- 6) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nishihara F, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, and Nagata M. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010 Suppl 1: 41-6
- 7) 福士雅彦、永田真、坂本芳雄. 成人気管支喘息におけるスギ花粉症の影響. *アレルギーの臨床*. 2003; 23: 64-65
- 8) 徳安宏和、渡部悦子、岡崎亮太、河崎雄司、清水栄治、永田真. 成人気管支喘息におけるスギ花粉症の影響—山陰地方と関東地方の比較. *日本胸部臨床* 2007; 66: 245-250
- 9) 仲田弘人、中込一之、高久洋太郎、西原冬実、山口剛史、柚知行、萩原弘一、金澤實、加瀬康弘、永田真. 鼻炎症状と喘息症状の連関についてのアンケート調査. *アレルギー* 2010; 59: 688-698.

Impact of environmental allergens on “one airway one disease”

Makoto Nagata^{1, 2)}

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

²⁾ Allergy Center, Saitama Medical University

Abstract

As a result of improvement in anti-symptomatic therapies, including the use of inhalational corticosteroids (ICS), management of asthma and allergic diseases markedly improved. However, there is increasing evidence that ICS does not affect the natural course of allergic diseases including asthma. The other aspect of current issue in treatment with ICS is the presence of rhinitis in patients with asthma, which is known as a concept of “one airway one disease”. ICS does not provide therapeutic benefits for symptoms caused by rhinoconjunctivitis, which is commonly observed in asthmatic patients. In this review, the author highlighted a couple of novel topics regarding environmental allergen in the light of comprehensive management of “one airway one disease”. Namely, clinical importance of a newly discovered environmental allergen, possibility of cessation of ICS in asthmatics who are allergic to environmental allergens, and importance of Japanese cedar pollen, a representative environmental allergen, on clinical manifestation of “one airway one disease”.

Key words :

Environmental allergen, *Trichophyton*, Inhalational corticosteroids, Japanese cedar pollen,

One airway one disease

総説

花粉症などの無い環境と社会は可能か？

鈴木庄亮

NPO 国際エコヘルス研究会理事長、群馬大学名誉教授

抄録

著者らは1980年代にインドネシア農村で住み込みの健康調査などを実施したが、1,135人の住民のうち気管支ぜんそくの老女が1人居たのみで、花粉症、アトピー性皮膚炎などは全くなかった。最も多かったのは下痢腸炎と上気道炎による発熱、結核、化膿性皮膚炎などであった。

2004年の厚労省の全国調査では過去1年間に何らかのアレルギー症状があった者は全体の35.9%であった。2002年埼玉県による住民2,368世帯の調査で花粉症ありは19%で、何らかのアレルギー疾患を持つ者は42.5%であった。これらは今や国民病と言える。

著者らの調査で、H社の埼玉と福島の花粉症ありは41.7と21.7%で前者に多かった。しかし、花粉濃度は前者が小さかった。私どもの群馬の都市と農村の1993年に40歳以上の1万余人の調査で、「花粉症あり」はやはり都市に1.56倍多く、40、50、60、70歳代それぞれ1.00、0.81、0.36、0.19と高齢者ほど低く、農業者より雇用者が2倍以上多く、庭・畑仕事をする者は0.60と低く、取入の高い者1.23や高脂血症者1.30と多かった(橋本ら2007)。

花粉症などは飛散する花粉が原因で発症することは言うまでもないが、以上の事実を照らして花粉症のもっと根本の要因としては、下肥、フン尿、土壌から隔離された生活環境で成長し、かつ蛋白・脂肪栄養多く運動不足の生活をする世代・集団に多いことが言える。従ってヒトの成長期に農耕社会で生活環境からの微生物の多大な継続暴露があり攻撃されることは、花粉症などを発症させない身体を作るという作業仮説は有力である。この機序を解明して、花粉症などのない身体を何とかつくり出せないものであろうか・・・、これを解明する研究を早急に強力に推進すべきである。

キーワード：花粉症、アレルギー疾患、衛生仮説、環境微生物、寄生虫

〒372-0834

伊勢崎市堀口町133-4

NPO 国際エコヘルス研究会

鈴木庄亮

TEL: 0270-61-7983 FAX: 0270-61-7984

E-mail: ecohealthg@mbh.nifty.com; ssecosuzuki@ybb.ne.jp

URL: <http://www.ecohealth.info/>

はじめに

私どもは1980年代にインドネシア農村で住み込みの健康調査などを実施したが、1,135人のうち気管支ぜんそくの老女が1人居たが、花粉症などは全くなかった。最も多かったのは、腹痛とかぜ、すなわち下痢腸炎と上気道

炎であった。皮膚と眼の病気も多かったが、アトピーなどは全くなく、いわゆるでき物、すなわち化膿菌による湿疹が主であった。寄生虫は普通であり、結核も多かった。

これらは、日本の戦後社会で人々が苦しめられた疾病群であり、農業人口が過半数を占め、住民の汲み取り便所からの下肥（しもごえ）が、身近で田畑の肥料として使われていた時代の疾病群であった。筆者は戦後に少年時代を過ごしたので、過去にタイムスリップした感じでジャワの農村にホームステイしたのであった。

ところが経済成長以降に生まれた私共の子や孫の世代は、多くがアレルギーに悩まされ、成人病などの慢性疾患を持つようになった。花粉症を杉の木の子にしてこれを伐採すべきという意見も聞くが、食物アレルギーの増加も考えるとアレルギーの隆盛はそれほど単純でなく、人間側の変化も含めて、人間社会と環境の相互関係として検討されねばならない。すなわち、主体-環境系として扱わねばならない。

1. ジャワ農民のエコヘルスー健康問題

私どもが1980年代前半にジャワの3つの農村集落で家庭訪問で調べた病気の調査では、発熱・せきなどのかぜ、できものなどの皮膚病、結膜炎などの目の病気、下痢腸炎の4つの疾病が全体の約80%を占めていた。いずれも感染症関連の疾病であった。その他、寄生虫は回虫と鉤虫は、西ジャワの1集落で共に50%以上保有されていた。結核は拡がり始めていたが未だ目立たなかった。ぜんそくは1,135人の住民のうち老女1人だけであった。花粉症は全くなかった。^{1, 2)}

肥満はなく、血圧も測定したが、50-70歳代21人の平均収縮期血圧は108.4（標準偏差14.5）mmHgと低く、加齢とともに血圧上昇が軽度にしかなかった。高血圧がないのは、低食塩・脂肪・蛋白質食と高い身体活

動度によるとみられた。糖尿病は稀であった。^{2, 3)}

一握りの地主とその所有の水田で農業労働者として田作り作業をとまなう田植え時期とコメの収穫期に、半数以上を占める土地無し農業労働者が年2-3回、合計3-5ヵ月ほど農作業に従事するが、その他の期間は近くの町に出て、さまざまな日雇い労働や行商、屋台の店で働く。中には長期間都市に定住する者も少なくなかった。都市に移住した家族は、特に女性は身体活動度が低くなり、食生活が都市化すると肥満になる者が多かった。

これらのジャワ農村の健康状況は先に述べた日本の成熟社会の疾病パターンときわめて顕著なコントラストを示すものであった。^{1, 2, 3)}

2. 日本人のアレルギー疾患ー花粉症は日本病！なぜ多いのか

気管支ぜんそく、鼻炎、花粉症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患は先のジャワ島農村では稀な疾患であったが、日本では集団によって10-50%が持っているありふれた疾患群である。アレルギー疾患としての有病率は国の調査ではなく統計に表れないので2004年厚生労働省は特にこれを調査した。「過去1年間に皮膚、呼吸器および目鼻のいずれかにアレルギー症状があった」と回答した者は全体の35.9%であった。⁶⁾

松本らは2002年、埼玉県は県下の住民2,368世帯について、アレルギー疾患調査した。疾患別には、花粉症とアレルギー性鼻炎が19%、アトピー、喘息、アレルギー性結膜炎が10%前後であった。何らかのアレルギー疾患を有する人は42.5%と多かった⁷⁾。

気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎、食事アレルギー等のアレルギー疾患は、上位の死因とはなっていないが、今や国民のおよそ半数が「有り」とするので、国民病と言っても過言ではない。さらに、リウマチや潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患群もアレルギー反

応を基本とすることを考えると、アレルギーは現代日本の最大の健康問題であると言える。

2009年東京都福祉保健局は、三歳児健診を受けた2,912人（回答率40%）に3歳までに子供が何らかのアレルギー症状があり、診断を受けている児は、38.8%であった（10年前は36.8%だったので微増）。その親が何らかのアレルギー症状や診断がある者の割合は、父母それぞれ、56.1と60.2%であった。⁴⁾

アレルギー疾患の種類別には、A. アトピー性皮膚炎15.8%が最も多く、B. 食物アレルギー14.4%、C. アレルギー性鼻炎11.1%、D. ぜん息9.3%、E. アレルギー性結膜炎4.3%であった。原因食物で多かったのは、卵、牛乳、小麦、いくらなどであった。この調査は5年おきに実施しているので過去のデータがあるので10年前と比較すると、興味深いことに、2倍近く急増したのはB. 食物とC. 鼻炎であり、A. アトピー、D. ぜん息、およびE. 結膜炎はほぼ横ばいで増加してなかったことである。⁴⁾

厚労省では、アレルギー総合研究事業として予算化したのが1992年であったが、現在では、免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業として拡大・継続し、2009年度には51の研究課題に対して約13億円を支出している⁵⁾。

3. 現代サラリーマンの花粉症

私どもは、自動車部品製造業H社のW工場とKT工場では、毎年定期健診の時にメンタルヘルスのために自覚症状を中心とした質問紙「健康チェック票THI」を毎年実施している。質問第123に「花粉症がありますか」があり、「はい」「どちらでもない」「いいえ」の3選択肢で回答するようになっている。バイアスのかからない方式で毎年花粉症の有無をチェックできた。

H社のW工場は東京近郊の埼玉県W市にあり、KT工場は福島県KT市にある。2009年の同調査で社員の「花粉症あり」は、それぞれ43.1と25.7%で、前者に多かった。すな

わち都市的環境に居住する社員の方が花粉症は多かった。（図1、2）

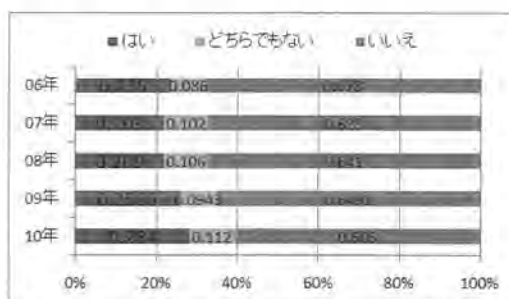


図1 福島県KT市KT工場2006-10年度男性社員172-265人への質問 Q123 花粉症がありますか、の3選択肢回答分布

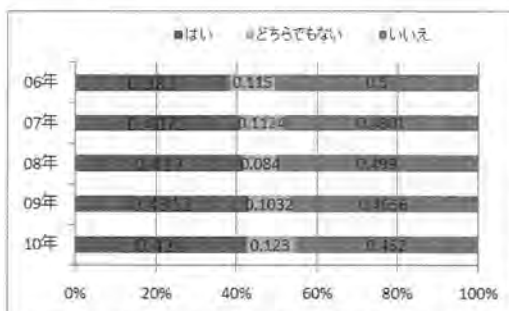


図2 東京近郊W市W工場2006-10年度男性社員392-494人への質問 Q123 花粉症がありますか、の3選択肢回答分布

「はい」と「どちらでもない」を合わせた比率は、08, 09, 10年、W工場では50.1, 53.4, 54.7%と年々上昇し、平均52.7%であった。同じく、KT工場では31.5, 35.1, 39.6%と年々上昇し、平均36.7%であった。

両場所で、花粉症有りの割合には大差がある。では主要な原因物質であるスギ花粉濃度はどうなのであろうか。経年的でかつ信頼できるデータは唯一環境省の「はなこさん」である。W市とKT市の花粉濃度の測定値は無い。そこで、地理的条件と都市化度とから、W市とKT市にほぼ相当する測定場所を「はなこさん」から検討すると、それぞれ、さいたま市と福島市が適当と判断された。（表1）

さいたま市と福島市の、2008, 09, 10年の

表1 福島県 KT 市と東京近郊 W 市のスギ花粉濃度：
環境省花粉観測データ「はなこさん」2008-10 年から*

事業場の場所	ほぼ該当する 「はなこさん」の場所	スギ花粉濃度の各年 2 - 5 月平均値(個/ml)			
		2008 年	2009 年	2010 年	平均値
福島県 KT 市	福島市	95.5	187.2	42.9	108.5
東京近郊 W 市	さいたま市	93.6	24.2	21.9	46.5

*KT 市と W 市に地理学のおよび市街化度からほぼ該当する最近の 3 カ年の「はなこさん」の場所を選定してその観測値と 3 年の平均値を示した。

スギ花粉濃度を取り出して表1のようにまとめた。やはり山に囲まれた福島市の方が、東京近郊の関東平野にあり山地は 30km 西に位置するさいたま市よりスギ花粉濃度は 2 倍以上多い。にもかかわらず、花粉症有りは W 市 W 工場従業員の方が多いという逆の結果であった。

この逆の結果から、大気汚染度が W 市に高度で、その影響が関与して花粉症有りを多くしているのではないかと疑われるが、これでは、大気汚染度が年々改善してきたにも拘わらず花粉症有りは年々増加しているという逆の事実を説明できない。

06-10 年の 5 年間の花粉症ありの割合の経年変化を見たのが、図 1 と 2 である。

「花粉症あり」は就業人口の、埼玉県 W 市の W 工場社員でも、福島県 KT 市の KT 工場でも、毎年約 1% づつ増加している。2 工場とも毎年人事異動や新入社員があるので、同一集団の経年変化ではないが、花粉症はこの程度増加しつつあるのが現状である。このことは、花粉症を増強させる要因が、2 つの場所の人口に対して影響を与え続けていることを示している。

花粉症罹患は花粉濃度の大小に直ちに關係するのではなく、人間側の条件が大きく関わることを示している。人間側の条件とはどのようなものか、人の生物的環境と栄養状態が変わったことにあると思われる。

諸外国にも鼻炎はあるが、特にスギ花粉症はほとんどなく、日本に特有と思われる。2009 年のこと、長い間途上国で保健医療関係

の仕事をしている専門家数人が出席したある会議で花粉症の有病率を尋ねたが、皆現地では見たり聞いたりしたことがないと答えた。演者は 1937 年の生まれだが、1960 年代までは周囲の人々に花粉症は全くなかったし、現在でも同世代の者達には稀である。

4. 花粉症の疫学 — 時代と場所で異なる！

著者らは 1993 年に群馬県の 1 市 1 村合計 11,500 人の 40-69 歳の地域住民の追跡疫学調査を開始した。目的は心理社会的環境要因の大きさの測定である。7 年後の 2000 年に中間調査を実施したので、その時点で 47-77 歳の男女住民 9,041 人のデータを、私どもは花粉症についてまとめた。市村、男女、40、50、60、70 歳代別対象者は表 2 のようである。⁸⁾

1 市街地区と 1 農村全村で、「花粉症あり」はそれぞれ 18.9% と 14.3% で、やはり都市に 1.56 倍と高度に有意に多かった(表 2)。

同じ調査で、40、50、60、70 歳代群の「花粉症あり」はそれぞれ 28.9、24.4、13.5、7.4% と高齢者群ほど低かった。性・地域・年齢を調整した多重ロジスティック解析でオッズ比は 40 歳代を 1.00 とすると 50、60 歳代は 0.81、0.36 と小さくなり、70 歳代は 0.19 と 1/5 になった。傾向検定でも $p < 0.001$ で高度に有意であった⁸⁾。

これら最高齢の 2 群は、2000 年で 70-77 歳の者は 1923-30 年生れ、60-69 歳の者は 1931-40 年生れの者である。終戦の年に 5-22 歳、もはや戦後ではない昭和 30 (1955) 年で 15-32 歳であった。すなわち彼らは高度

表2 花粉症と性、地域、年齢、商業、年収、生活などとの関連

—群馬県の1市街1村の47-76歳(2000年当時)住民の調査データから

対 象 者		花粉症になったこと		多重ロジスティック回帰分析*		
性別	人数	あり, 人	あり, %	オッズ比	95%信頼区間	p 値
男性	4,256	650	15.3	1.00		
女性	4,785	894	18.7	1.31	1.17-1.46	<0.001
地域別						
村	5,411	519	14.3	1.00		
市街	3,630	1,025	18.9	1.56	1.39-1.76	<0.001
年齢別						
40歳代	613	177	28.9	1.00		
50歳代	3,243	791	24.4	0.81	0.66-0.97	0.023
60歳代	3,155	425	13.5	0.36	0.29-0.44	<0.001
70歳代	2,030	151	7.4	0.19	0.15-0.24	<0.001
職業別						
無職	3,732	489	13.1	1.00		
農業	386	22	5.7	0.49	0.31-0.77	0.002
商店	548	103	19.8	1.18	0.92-1.50	0.200
自営業	1,373	261	19.0	1.13	0.95-1.36	0.174
雇用者	2,392	567	23.7	1.29	1.10-1.52	0.002
その他	318	63	19.8	1.64	1.23-2.20	0.001
世帯の年収別						
～499万円	3,658	507	15.5	1.00		
500～999万円	2,392	473	18.8	1.04	0.90-1.20	0.640
1,000万円～	1,260	315	23.5	1.23	1.04-1.45	0.016
Q 庭仕事や畑仕事をする						
しない	3,495	657	18.8	1.00		
ときどき	3,546	642	18.1	0.96	0.85-1.08	0.043
よくする	1,650	203	12.3	0.60	0.52-0.72	<0.001
Q コンサート、映画、芝居などの娯楽に行く						
行かない	5,312	866	16.3	1.00		
ときどき	2,733	574	21.0	1.32	1.17-1.50	<0.001
よく行く	182	47	25.8	1.89	1.33-2.68	<0.001
Q 高脂血症がある						
ない	6,902	1,132	16.4	1.00		
ある	1,889	374	19.8	1.30	1.14-1.47	<0.001

*多重ロジスティック回帰分析は、性、地域、年齢の項目で調整

引用：橋本由利子ほか、群馬県中高年を対象にした花粉症に関連する要因についての横断研究。

日本公衆衛生雑誌 2001;54(11):792-803.

経済成長期前までに14歳までを過ごしている。

50-59歳は1941-50年生、昭和30(1955)年には5-15歳で、オッズ比は0.80と40歳代とあまり差異はなく5%弱でかろうじて有意な差であった。

同じ調査で職業別には、「花粉症あり」は農

業者5.2%、雇用者23.7%と4.5倍多く、オッズ比は、無職1.00に対して、それぞれ0.49と1.29で、雇用者が高度に有意に多かった。

同じ調査でオッズ比は、庭・畑仕事をしない者を1.00とすると、する者は0.60と40%も低く、年収別には年収の低い者を1.00とすると1千万円以上の高い者は1.23と高度に有意

に大きく、高脂血症がない者を 1.00 とするとある者は 1.30 と高度に有意に大きかった。⁸⁾

喫煙、カラオケ、パチンコ、運動習慣なし、など庶民に多いものはオッズ比が低く、芝居、コンサート、うつ病などハイツに多いものはオッズ比が高かったのである⁸⁾。

5. アレルギー病因論の「衛生仮説」

アレルギー疾患は日本でも 50 年以上前にはジャワ農村程度に低かった。ではなぜ今の日本にはこれほどアレルギー疾患が多いのか。栄養説、大気汚染説、衛生説などがある。これらは致命的疾患ではないので国や医学界は、あまり真剣に取り組まないが、本人や家族の苦しみはひどいものがあり、家庭・学校・職場生活に少なからぬ損害を与えている。

昭和 30 (1955) 年までは、日本は農業人口が 1/2 以上を占め、水洗便所は大都市のごく一部にしかなく、それ以外の地域では人糞を肥料に使い、回虫が蔓延して、学校、職場、地域で集団で駆虫剤を服用した時代で、ニワトリ、牛馬、やぎなどが至る所で飼育されていた。子供達も家畜の世話をした。このような生活環境で生活に参加して幼少期を過ごした者達である。現在の高齢者が、若者と違って、高率に A 型肝炎 HVA の抗体を持ち、胃にピロリ菌を持っているのはそのためである。

安い人造の窒素肥料が使われるようになって、人糞のくみ取りによる肥料への利用はなくなり、人糞の浄化槽処理、汲み取り一括処理、公共下水道による処理が普及して現在に至っている。この仕組みでは人から人への糞口感染も、人から作物経由の感染も極めて少なくなる。寄生虫症も経口伝染病も激減した。

以上をまとめると、10 歳くらいまでに下肥(人糞や家畜糞)を使う農業の環境に育った者は花粉症が少ない、それ以後の生まれの者達に多くなる。高層ビルに生育し、水洗便所を使い、都会的で、和食より洋食で、高脂血で、裕福な生活をする者ほど花粉症が多いという

ことである。

糞便の中には多種類の大腸菌群、嫌気性細菌、ウイルス、菌糸類が存在する。新生児は生後その環境から気づかずにこれらの微生物の暴露を受け、自分の腸管に取り込んで共生するようになる。腸内細菌はビタミン K やビタミン B 類を作ってくれる。最近、東京大学の研究グループが腸内細菌が過剰な免疫反応を抑制する細胞の増殖をもたらず証拠を見出している。

都会的な生活環境では暴露される微生物の種類も菌数も限定される。ジャワ農村や経済成長期以前の日本の生活環境は、糞口感染がふんだんに行われ、多種多様な抗原が作用して腸管粘膜や血液で抗体が形成される。その後に過剰な抗原抗体反応を起こすことがない状態に組織がつくられると思われる。西欧でも幼少児期、特に 1 歳までに家畜小屋で生活した者はぜんそくなどのアレルギーが 1/3 - 1/4 と少ないという。家畜の糞を壁材にして利用したり、乾燥して燃料に使う民族もいるが、彼らはやはりアレルギー疾患がほとんどないといわれる。

長男・女は小児ぜんそくで苦しんだが、2 番目以下はまぬかれたという例も多いとされる。糞便の小さなかけらが口から入る生活環境がアレルギー疾患を予防するらしい。腸管寄生虫の感染もアレルギー疾患を防ぐという。逆に、糞口感染の乏しい、ご清潔で滅菌的都会生活では、健全な抗原抗体システムが形成され難いらしい。これをアレルギー疾患流行の衛生仮説 hygiene hypothesis という。

花粉症などは、飛散する花粉が原因で発症することはいうまでもないが、以上の事実には照らして花粉症のもっと根本の要因としては、下肥、フン尿、土壌から隔離された生活環境で成長し、かつ蛋白・脂肪栄養が十分で運動不足の生活をする世代・集団に多いことがいえる。従ってヒトの成長期に農耕社会で生活環境からの微生物・寄生虫の多大な継続暴露

があり、共生しあるいは攻撃されることは、花粉症などを発症させない身体を作るという作業仮説は有力である。

きれいすぎる生活環境がなぜアレルギーをもたらすかについての最近の医学的説明は次のようである⁹⁾。生体は環境からの異物を認識してこれに必要な対応をして有害性を排除するよう働く。この生体内のミクロのメカニズムを免疫応答系という。白血球の一種に抗体産生をおこなうB細胞がある。B細胞がこの機能を発揮する成熟を助ける細胞があつてこれをヘルパーT細胞 helper T cellという。ヘルパーT細胞には2種ある。Th1細胞とTh2細胞である。

Th1細胞は細胞性免疫を司り、病原微生物に対して強く反応し、侵入し増殖するのを阻止する。他方、Th2細胞は液性免疫に関係し、即時型アレルギーすなわちぜんそく発作や鼻炎、花粉症状の発生に関与する。感染症を阻止するのがTh1細胞で、アレルギーを起こすのがTh2細胞である。

Th1細胞とTh2細胞とは互いに抑制し合う。Th1細胞の活性が高まると、Th2細胞の活性が弱められる。逆に、Th2細胞の活性が高まると、Th1細胞の活性が弱められる。

幼児期の免疫応答はTh2型が優位であるが、浮遊細菌や菌糸、飲食物からの糞便感染などの普通の生活環境から微生物の侵入の刺激を受けて、Th1細胞の活性が著しく高まる。そのため生後のTh2によるアレルギー反応が弱められる。しかし、ご清潔、無菌的環境に生育すると、Th1細胞の活性が高められないまま成長するので、Th2のアレルギー反応が優位なままになり、アレルギー疾患が広く蔓延する結果となる、という説である⁹⁾。

寄生虫症は、細菌によるTh1細胞の活性の強化に加えて、Th2細胞の活性を高めるので両者のバランスがとれるとともに、寄生虫自体がアレルギー反応と攻撃を抑制する物質を分泌・排泄するともいわれている^{10,11)}。

アレルギー疾患が途上国には少なく先進国民のほぼ半数に蔓延し、田舎でなく都市生活者ほど、下々でなくハイソな隔離されて無菌的生活環境の人ほど、高齢者でなく若い人ほど、それぞれ多いのはこの衛生仮説でなければ説明できない。

しかしこの対策は難しい。生後新生児と共に田舎暮らし、家畜の世話をし、土いじりの生活をする、あるいは寄生虫に感染させるなどごく一部を除いて不可能だからである。Th1細胞の活性を高める人工的方法の開発を待つ、あるいは寄生虫の出す免疫反応抑制物質の解明を待つことになるだろう。

この機序を解明して、花粉症などのない身体を何とかつくりたいものであろうか・・・、これを解明する研究を早急に強力に推進してほしい。

謝辞、群馬大学大学院医学研究科国際寄生虫病学久枝一教授には有益な助言を頂いた、また群馬大学医学部保健学科土橋邦生教授にはご声援を頂いた。記して心から感謝する。

引用文献

- 1) 鈴木庄亮、五十嵐忠孝編：インドネシア人類生態学調査集成。日産科学振興財団1984；pp102.
- 2) Suzuki S (ed) : Health Ecology in Indonesia. Gyosei Co., Tokyo, 1988 ; pp.243.
- 3) Suzuki S : Complex of environment, activity, and health in Indonesian Kampung. In : "Health Ecology of Health and Survival in Asia and the South Pacific". Suzuki, T. and Ohtsuka R. (eds.), University of Tokyo Press, Tokyo, 1987 ; pp149-164.
- 4) 東京都福祉保健局：アレルギー疾患に関する3歳児全都調査（平成21年度）報告書。2010；東京都福祉保健局安全衛生部環境保健課，pp30.
- 5) 厚生統計協会：国民衛生の動向2010/2011. 厚生指針増刊2010；57（9）：164.
- 6) 厚生労働省統計情報部編：平成15年保健福祉動向調査。厚生統計協会，東京2004；22-34.

- 7) 松本隆二, 高岡正敏, 丹野瑤喜子: 埼玉県におけるアレルギー疾患の有病率と関連因子. 日本公衆衛生雑誌 2009; 56 (1): 25-54.
- 8) 橋本由利子, 大谷哲也, 小山洋, 岩崎基, 笹澤吉明, 鈴木庄亮: 群馬県中高年を対象にした花粉症に関連する要因についての横断研究. 日本公衆衛生雑誌 2001; 54 (11): 792-803.
- 9) 森本佳和: きれいな社会とアレルギー. 医学界新聞 2009; 2829: 12.
- 10) 藤田紘一郎: 笑う回虫. 講談社 1999.
- 11) 藤田紘一郎: 免疫力を高める快腸生活. 中経出版 2009.

著者追記: 本稿を書き終えた後に、衛生仮説を支持する内容の次の関係論文が発表されたのでお知らせしたい: ……Markus J. Ege, Melanie Mayer, Anne-Cecile Normand et al.: Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. New Engl. J. Med. 2011; 364: 701-709.

その要旨は: 喘息やアレルギーの予防対策研究のために設定された南ドイツの2地域の住民の6-12歳人口それぞれ約1万人を、農家とその対照の非農家の子供達とに2分類し、小児喘息とアトピーの有病率を調べた。2地域とも農家の子供たちの方が、各疾患の有病率は1/3から2/3と低かった。同時にこの子供達が生活する部屋の絨毯の粉じんと室内空気中の細菌と真菌を培養および遺伝子解析をして、菌種を同定し、細菌叢と真菌叢の多様性指標を求め、これらアレルギー疾患の有病率を被説明変数として多変量解析を行った。その結果、農家など多様な細菌叢と真菌叢に暴露される生活環境の子供達ほど小児喘息もアトピーもその有病率が低いことが確認された。……この研究は独逸政府とECからの研究費でなされた。この種の調査研究は5年程前から急増しているようである。

Is it possible in future, the society without any allergic diseases?

Shosuke Suzuki

MD&PhD, Director, International Eco-Health Research Group

Abstract

We made a health survey in 1980s in the three Javanese villages home-staying in their houses. We observed no cases of allergic diseases excepting an old woman case of bronchial asthma out of 1,135 villagers. The peasants made small ponds for their toilet excreting their feces which were decomposed and digested by fishes and microbes in the pond into fertilizers for their rice cultivation. Villagers suffered from diarrhea, upper respiratory diseases, tuberculosis, suppurated dermatitis and others but no atopic dermatitis, cedar pollenosis, food allergy, and allergic rhinitis. More than 60% of them had ascaris and hook worm eggs in their feces. Their health ecology was very similar to that of 1950s of Japan.

After the high economic growth and urbanization of Japan in 1960s, Japanese currently suffer from various allergic diseases and chronic diseases in place of the infectious diseases. A national survey in 2004 revealed 35.9% of the Japanese suffer from any kind of allergic diseases. Another survey of 2,368 households in the Metropolitan Tokyo in 2002 showed 19% of the population complained of pollenosis, and 42.5% of them suffered from any kind of allergic diseases, which are now representative civilization diseases of Japan.

Our survey of the employees in 2009 in a Metropolitan Tokyo area and in a country city in Fukushima Prefecture revealed 41.7% and 21.7% suffered from pollenosis, respectively, although the three year average concentration of cedar pollen in the atmosphere was two times higher in the latter.

Another our cohort survey of ten thousand middle aged inhabitants in Gunma prefecture in 1993 and 2000 showed that the pollenosis had been more prevailed in urban area than the rural, more in younger generation than older, more in employees than peasants, more in rich people, more in never gardening people, and more in high serum cholesterol persons.

These findings indicate that people more insulated from microbes in feces and soil in their younger age, and rich people in urban area tend to suffer from allergic diseases. These findings support hygiene hypothesis of the present pandemic allergic diseases in Japan. Role of microbes and parasites in our environment should be made clear in terms of allergen-antibody mechanisms.

Key words : pollenosis, allergenic diseases, hygiene hypothesis, microbes in the environment, parasites

総説

我が国におけるダニアレルゲン曝露回避策

西岡謙二

国立病院機構相模原病院臨床研究センター

抄録

我が国において、アレルギー疾患に対して最も重要な環境アレルゲンはダニアレルゲンである。欧米ではネコやイヌのアレルゲンが日本の10倍くらい多いが、逆にダニアレルゲンは日本が10倍多い。環境アレルゲンの曝露分布は国や地域によって異なるため、アレルゲン対策はそれぞれの地域で異なる。我が国は高濃度のダニアレルゲン汚染地域であるため、ダニアレルゲン曝露回避が臨床症状の改善やダニ感作予防に重要である。ダニアレルゲンは寝具に最も多く存在する。ダニアレルゲン曝露回避の基本は「週に1回の寝具の掃除機かけから」である。

はじめに

アレルゲンはアレルギー疾患を引き起こす原因として最も重要である。アレルゲンが人体に侵入する場所として、気道、消化管、皮膚の3カ所に大きく分けられる。この中でアレルギー疾患を引き起こす原因アレルゲンが最も多いのは、気道からである。その吸入性アレルゲンとしてダニ、ネコ、イヌ、アスペルギルス、アルテルナリア、スギ花粉、ゴキブリ等のアレルゲンがある。特にダニアレルゲンは気管支喘息、アトピー性皮膚炎、通年性アレルギー性鼻炎の主要な原因になっている。ダニアレルゲンは世界の他国と比較しても我が国にとって最も重要なアレルゲンである。我が国のダニアレルゲンの状況や臨床研

究の結果を示しながら、具体的で効率的なダニアレルゲン回避策を述べたいと思う。

1. ダニアレルゲンについて

我が国の吸入性アレルゲンの代表は、ヤケヒョウヒダニとコナヒョウヒダニのダニアレルゲンである。次いで、室内で飼育されるネコ、イヌ、げっ歯類のハムスター、ゴキブリなどである。

室内環境中のアレルゲンの測定はELISA法によってなされ、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、ネコ、イヌ、ゴキブリに対してそれぞれ代表的な主要アレルゲンである、Der p 1、Der f 1、Fel d 1、Can f 1、Bla g 2量が測定され、1 g中の塵の中に含まれるアレルゲン量を $\mu\text{g/g dust}$ の単位で表記するのが汚染評価の世界基準とされている。また、Der p 1とDer f 1の合計をDer 1と表記している。

表1に、日本、米国の一般家庭のダニ、ネコ、イヌアレルゲンの汚染状況を示す¹⁻⁴⁾。我が国と比べて欧米ではダニアレルゲンによる汚染

〒252-0392

神奈川県相模原市南区桜台18-1

(独) 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
西岡謙二

TEL: 042-742-8311

表1 アレルゲンによる室内環境の汚染—USA と日本の比較—

アレルゲン	寝具塵中アレルゲン		検出率 (%)	
	幾何平均値 ($\mu\text{g/g dust}$)			
	USA	日本	USA	日本
ダニ (Der 1)	1.40	14.9	84.2	98.3
ネコ (Feld 1)	2.74	0.28	96.8	64.0
イヌ (Canf 1)	2.48	0.50	93.8	31.0
ゴキブリ (Blag 1・Blag 2)	-	-	85.3*	0.8

USA : National Survey of Lead and Allergens (n = 831)

日本 : 国病国庫気管支喘息ネットワーク研究 (n = 242)

* : National Cooperative Inner-City Asthma Study (n = 476)

表2 日本の家庭におけるダニアレルゲン
Der 1 量 ($\mu\text{g/g dust}$)

対象 : 161家庭

期間 : 1996年～1998年

測定場所 : 寝具、寝室、居間

結果 : 寝具 19.5 $\pm$ 2.71
 寝室 4.79 $\pm$ 2.88
 居間 3.70 $\pm$ 3.49

表3 床の条件によるダニアレルゲン量の違い
Der 1 量 ($\mu\text{g/g dust}$)

対象 : 87家庭

期間 : 1995年～1997年

測定場所 : 寝室、居間の床

結果 : 絨毯 (n=24) 19.8 $\pm$ 2.96
 ござ (n=18) 9.51 $\pm$ 2.49
 畳 (n=81) 3.38 $\pm$ 2.68
 フローリング (n=50)
 1.24 $\pm$ 3.52

は1/10あるいはそれ以下であり、反対にネコやイヌアレルゲンによる汚染はペット飼育率が高いため我が国よりもはるかに高い。

表2は、寝具、寝室、居間の塵中に含まれるダニアレルゲン量を比較した結果である。寝具が最も高く、Der 1量は約20 $\mu\text{g/g dust}$ である。また、寝室と居間の床の条件によって比較した結果が表3である。絨毯が約20 $\mu\text{g/g dust}$ で最も高く、次いでゴザ、畳であり、最も低かったのがフローリングである。寝具と絨毯は同程度の曝露量であるが、生活の2分の1から4分の1を睡眠がしめる事を考えれば、寝具からの曝露が最も重要であることがわかる。日本での環境アレルゲンに対する環境整備指導は、ダニアレルゲンに対する寝具から行なうことが大切である。

2. ダニアレルゲンと気管支喘息

ダニアレルゲンと喘息の強い関係を証明した研究が数多く報告されている。実験的なダニアレルゲン投与が臨床症状を引き起こした研究やダニアレルゲン回避により疾患の症状が軽減する事を示した研究、また喘息の有病率とダニアレルゲンに対する感作との疫学的関係を調査した研究などである。

ここでは、ダニアレルゲン回避により疾患の症状が軽減した結果を我々の研究から示す⁵⁾。

対象は7歳以下の、ダニアレルゲン以外の吸入性アレルゲンに感作されていない気管支喘息児。家庭訪問による強力な環境整備指導を行うことによって、喘息発作症状が著明に改善した研究をここに示す。研究対象者は全て、ネコ、イヌ、ブタクサ、アルテルナリア、

アスペルギルス、カンジダ、スギに感作されていない。家庭訪問による強力なダニアレルゲン回避の環境整備指導を受けた、ダニ陽性患者11名(A群)、ダニ陰性患者13名(B群)、計24名。外来受診時のみの環境整備指導を受けた、ダニ陽性患者6名(C群)、ダニ陰性患者13名(D群)、計24名。全ての群に対して行った環境整備指導の内容としては以下に示す。①家族全ての布団カバーを週に1回以上洗濯。②患者の寝具、寝室、居間を週に1回以上家庭用掃除機で掃除。③ぬいぐるみは置かない。④ペットは飼わない。⑤絨毯をはずす。出来なければ、週1回以上掃除する、である。家庭訪問を行ったA、B群では、毎月1回1

年間、家庭訪問を行い、上記の指導を行い、寝具、寝室、居間の塵を携帯型掃除機で吸塵し、ダニアレルゲンDer 1量を測定した。C、D群では、外来受診時のみに、上記の環境整備指導を行い、開始時と1年後のみ寝具、寝室、居間のDer 1量を測定した。

まず、ダニアレルゲンDer 1量の変化を図1に示す。研究開始時のDer 1量としては、 $14.6 \sim 22.9 \mu\text{g/g dust}$ と一般家庭に平均的なDer 1量となっている。家庭訪問開始時と1年後では、A、B群では著明にDer 1量は減少しているが、C、D群では若干減少しているものの有意な減少は認められなかった。家庭訪問による強力な環境整備指導が、ダニア

図1 家庭訪問開始時と1年後の寝具塵中Der 1量の変化

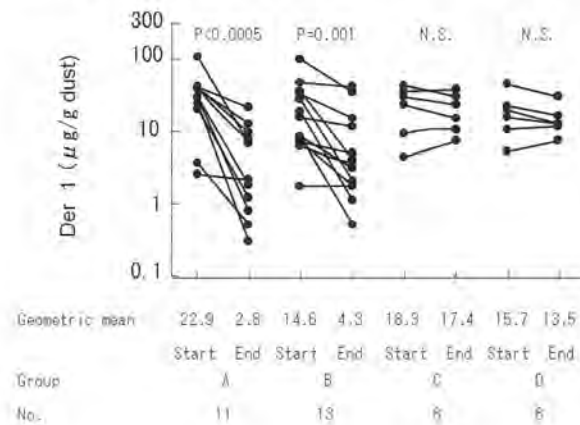
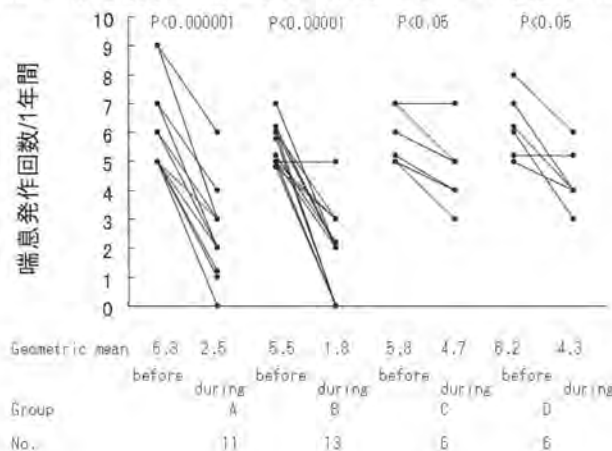


図2 家庭訪問開始前1年間と開始後1年間の喘息発作回数の変化



レルゲン減少に非常に有効であることを示している。

次に、家庭訪問開始前1年間と開始後1年間の喘息発作回数の変化を図2に示す。家庭訪問を行ったA、B群では著明な喘息発作回数の減少を認めた。C、D群でも、有意な減少を認めたが、A、B群ほどではなかった。ダニアレルゲン回避のための強力な環境整備指導が、喘息発作抑制に非常に有効であることを示している。また、B群の結果から、ダニアレルゲン回避はダニ陰性患者にも有効であることが考えられた。

ダニアレルゲン回避のための環境整備により、著明にダニアレルゲンは減少し、喘息発作も減少することが示された。この研究以外にも、環境整備による喘息発作抑制効果の研究が、数多く報告されている。成人の喘息では小児ほど環境整備の効果は現れにくい、成人においても効果があることが数多く報告されている。

3. ダニアレルゲンと感作

増加するアレルギー疾患を予防するためには、アレルギー疾患発症の前段階とも言えるアレルギー感作を防ぐ事が理想的である。

ここにダニアレルゲン曝露回避策がダニアレルゲン感作を抑制した我々の研究結果を示す⁶⁾。

対象はダニには感作されていないが、アトピー性皮膚炎の症状があり、食物アレルギー

に対するIgE抗体が既に陽性の1歳未満の乳児57名。全例に一般的な環境整備の指導を徹底したうえで無作為に2群に分け、A群30名には普通の布団カバーを、B群27名には高密度繊維物製防ダニ布団カバーを家族全員に使用して1年間の経過をみた。カバーを使用する直前の寝具Der1量に両群で差はなかったが、表3に示したように、開始1年後のDer1量はB群のほうが有意に低値であった。一方、1年後にダニに対する感作が成立(RAST class ≥ 2)した割合、1年間の観察期間中に喘鳴が聴取された割合はいずれも防ダニ布団カバーを使用したB群の方が有意に低かった。すなわち、防ダニ布団カバーを使用することにより汚染、曝露のレベルが低下し、それに伴って少なくとも1年間は感作、喘息様症状の発現が抑えられた。

4. 効率的なダニアレルゲン回避策

以上の結果をふまえて、効率的なダニアレルゲン曝露回避策の手順を以下に示す。

①理想としては、ダニアレルゲン対策の時期としては出生直後から行う。これは、ダニアレルゲン曝露によるダニ感作を抑制する意味も含む。ダニ感作はDer1量 $2\mu\text{g/g dust}$ 程度のダニアレルゲン曝露が生後3、4ヶ月もあれば成立する可能性があるからである⁶⁾。しかし、ダニアレルゲン除去策は、実際の臨床の現場では喘息が発症してから行なう事が多

表4 高密度繊維物製フutonカバーの使用による感作、発症の阻止

	対照群 (n = 30)	使用群 (n = 27)	
寝具のDer1量*			
室内塵1グラムあたり	3.0 μg	0.77 μg	(p < 0.001)
1平方メートルあたり	126 ng	8.4 ng	(p < 0.001)
Df-RASTの陽性化*	18/30 (60%)	7/27 (26%)	(p < 0.02)
喘鳴の聴取	11/30 (37%)	3/27 (11%)	(p < 0.05)

* : 開始1年後のデータ

い。この時、血液検査や皮膚テストでダニが陰性であっても、ダニ対策を患者に勧める事が大切である。その理由としては、小児においてはその後ダニに感作される可能性が高い事、また、ダニ対策の具体的な手段となる掃除はダニ以外の様々なアレルゲンも十分除去するので、広い意味でのアレルゲン対策になるからである。また、ダニ陰性児でもダニアレルゲン対策は効果があると考えられるからである 5)。

②ダニアレルゲン対策の場所の順序は、まず寝具、次に寝室と居間の絨毯、ゴザそして畳を行う。③寝具対策は、まず布団カバーを最低週 1 回以上丸洗いする。布団は週 1 回以上天日干しし、その後布団表面を家庭用掃除機で 1m²当たり 20 秒間吸引する。週に 3 回以上だと殆どダニアレルゲンは変化しないので、例え出来たとしても 2 日に 1 回までで十分である。さらに経済的余裕があれば、高密度繊維性防ダニ布団カバーを使用するのが良い。特別な物を使用しなくても、掃除を 3～6 ヶ月継続すれば、かなりの量までダニアレルゲンが減少する。しかし、感作閾値以下にするためには高密度性防ダニ布団カバーが必要である。布団の中身としては、羽毛、羊毛、綿の差は無い。④絨毯やゴザは排除、出来なければ週に 1 回以上掃除する。5、6 ヶ月で十分な量まで低下する。⑤畳は週に 1 回以上掃除する。週に 2、3 回以上継続すると 2、3 ヶ月でフローリング並みにダニアレルゲン量は低下する。⑥床は、フローリングが理想的である。ダニ感作閾値レベルくらいに低値である。⑦使用しない布団は、清掃した後に密封しておく。衣替えの時には完全に密封した状態で収納する。数ヶ月後、急に布団を取り出す事になってもダニアレルゲンが少ないまま清潔に使用出来るからである。衣替えの時に急に布団を代えて夜間咳がひどくなり患者さんが来院されるのはよくあることである。⑧枕の中身は、プラスチック製を使用する。⑨ぬいぐるみは置かない。置く場合は 3 ヶ月

に 1 回洗濯する。またはビニール袋に入れる。⑩布製ソファやカーテンも定期的に掃除する。⑪使用する掃除機は、一般に市販されている家庭用掃除機で十分である。ダニアレルゲンを減少させるのに重要なのは、掃除機の吸引力ではなく、掃除をする回数である。また、拭き掃除と掃除機による掃除の組み合わせでは、まず拭き掃除をしてから次に掃除機がけを行なう。これは先に掃除機をかけてしまうと空気中にダニアレルゲンが浮遊したままで、拭き掃除をしてもアレルゲンを除去できないからである。⑫薬剤によるダニ対策は、人体に影響を与えないことが必要条件であり、ダニ生体を減少させても、ダニアレルゲンのもとであるダニの死骸を処理しなければ効果は無い。⑬空気清浄機によるダニ対策は、その機械の周りだけダニアレルゲンを吸塵しても効果は無い。その部屋全体の吸塵をするものは効果がある。以上、具体的な方法を述べたが、実際には個々の家庭の掃除をする場所や回数、ペットの飼育歴等の環境を把握しながら具体的に指導していくのが望ましい。ただし、喘息患者全てに共通する環境整備指導は、「まず始めに寝具の対策。週 1 回のフutonカバーの丸洗いと寝具の掃除機かけ。」である。

5. ダニアレルゲン対策が喘息症状に無効とする論文の問題点

近年、ダニアレルゲンに対する環境整備、特に防ダニ布団カバーの使用が喘息症状軽減に有効でないとする報告が散見される。そういった論文の問題点を、代表的な論文となっている N Engl J Med 誌のイギリスからの報告⁷⁾を例にとって検証する。この論文では、処置群/対照群の寝具の Der 1 量は前値が 1.34/1.36 $\mu\text{g/g dust}$ で、1 年後は 1.05/1.64 $\mu\text{g/g dust}$ である。処置群では 1.34 から 1.05 と有意の低下となっていない。これは元々ダニアレルゲン量が低値のため防ダニ布団カバーの効果が十分発揮できないためである。またこ

の対象の半数以上がネコやイヌを飼育しており、かつネコやイヌに感作されている。日本に比べダニよりネコやイヌのアレルゲンに影響を受けやすい欧米において、ネコやイヌの影響を考慮に入れず曝露量の少ないダニを標的に環境整備をしても、ダニ対策の十分な効果は得られないのである。ダニアレルゲン対策で十分な臨床症状の効果が得られるためには、アレルゲン曝露レベルを前値の1/10以下にする事が必要とされている⁸⁾。

おわりに

ダニアレルゲン減少による喘息症状の軽減効果は、成人よりも小児においてより顕著である。これは、成人になるとダニアレルゲン以外の真菌や花粉のアレルゲン、喫煙等が複雑に影響しているためでもある。環境整備による治療は、患者自ら行なうことの出来る治療法である。徹底的な環境整備により症状が軽快した患者は多く、全く治療薬を使用しなくなった患者も存在する。吸入ステロイドによって症状のコントロールは良好になったが、治療を早めているわけではない。また、基本である週に1回の布団カバーや布団の掃除機掛けは、医療機関に受診することを考えれば時間もとらず簡単な作業であるのに、それさえ指導しない医療者も存在する。喘息の治療のために環境整備は治療の基本であることを忘れてはならない。まず患者さんに指導することは「週1回の寝具対策、掃除機掛け。」である。

文献

- 1) Arbes SJ Jr, Cohn RD, Yin M, et al : House dust mite allergen in US beds; Results from the First National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 408-414
- 2) Arbes SJ Jr, Cohn RD, Yin M, et al : Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes; Results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 111-117
- 3) Zock JP, Heinrich J, Jarvis D, et al : Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe; The European Community Respiratory Health Survey II. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 674-681
- 4) Heinrich J, Bedada GB, Zock JP, et al : Cat allergen level : its determinants and relationship to specific IgE to cat across European centers. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 674-681
- 5) Nishioka K, Saito A, Akiyama K et al. Effect of home environment control on children with atopic or non-atopic asthma. *Allergol Int* 2006 ; 55 : 141-8
- 6) Nishioka K, Yasueda H, Saito H : Preventive effect of bedding encasement with microfine fibers on mite sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 28-32
- 7) Woodcock A, Forster L, Matthews E et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 225-236
- 8) Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aalberse RC et al. Indoor allergens and asthma : report of the third international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : S1-S24.

House Dust Mite Allergens Avoidance in Japan

Kenji Nishioka

Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization, Sagami-hara
National Hospital, Kanagawa, Japan

Abstract

House dust mites are the major allergens for allergic disorders such as asthma, atopic dermatitis, and allergic rhinitis. Several studies have assessed the relationship between levels of Der 1 in bedding and sensitization to mites or allergic respiratory symptoms. The indoor level of house dust mite allergen in Japan is about 20 $\mu\text{g/g}$ dust, markedly high in the world. They are known to regulate sensitization and asthma exacerbation. To prevent allergic disorders, avoidance of house dust mite allergens is very important. The most important strategy is to reduce the quantity of house dust mite allergens in bedding during infancy. Routine cleaning with a vacuum cleaner once a week is necessary to prevent the accumulation of house dust mite allergens on the surface of bedding.

Key words : house dust mites, allergen, asthma, sensitization, avoidance, bedding

総説

環境因子が生体の免疫機構に及ぼす影響 — プラス影響とマイナス影響の視点から —

李 卿、川田智之

日本医科大学衛生学公衆衛生学

抄 録

「環境免疫学」とは、作業・生活環境中に存在するあらゆる因子による生体免疫機能への影響（プラス影響とマイナス影響）について研究する学問である。

環境因子による免疫機構へのマイナス影響としてまず環境化学物質の免疫毒性が挙げられる。化学物質の免疫毒性は、化学物質によるアレルギー（喘息と皮膚炎など）、化学物質による免疫抑制（農薬による免疫機構の抑制など）及び化学物質による自己免疫疾患（じん肺など）に分類される。またストレス及び不良なライフスタイル（喫煙など）による免疫抑制もこの範疇に入る。

一方で最近環境因子による免疫機構へのプラス影響も重視されつつあり、特に森林環境（森林成分と森林浴）及び良好なライフスタイル（運動習慣、栄養のバランスなど）による免疫機構への増強効果が注目されている。

本総説では環境因子による生体の免疫機構への影響についてプラス影響（森林環境・森林浴及び良好なライフスタイルによる免疫機構への増進効果）とマイナス影響（化学物質の免疫毒性及びストレスによる免疫抑制）の視点から著者らの研究を中心にまとめた。

キーワード：環境免疫学、森林環境、免疫毒性、ライフスタイル、免疫増強

はじめに

ヒトを取り巻く環境因子には、物理的因子（温度・湿度、騒音、振動や放射線など）、化学的因子（重金属、有機溶剤や農薬など）、生

物的因子（カビや花粉など）及び心理・社会・文化的因子（ストレスやライフスタイルなど）がある。この中で生体の免疫機能に悪影響を与える因子（環境・産業化学物質やストレス等）もあるが、免疫機能にプラスの影響を与える因子（森林環境、森林成分や良好なライフスタイル等）もある。予防医学の視点からは、従来の「免疫毒性学」の視点のみならず、生体にプラスの影響を与える因子をも解明する「環境免疫学」へシフトすることは極めて重要と思われる。

〒113-8602

東京都文京区千駄木 1-1-5

日本医科大学衛生学公衆衛生学

李 卿

TEL：03-3822-2131（内線 5259）

FAX：03-5685-3065

E-mail：qing-li@nms.ac.jp

環境因子による免疫機構へのマイナス影響としてまず環境化学物質による免疫毒性が挙げられる。環境化学物質の免疫毒性は、環境化学物質による免疫抑制（農薬による免疫機構の抑制など）、環境化学物質によるアレルギー（感作性）（喘息や皮膚炎など）及び環境化学物質による自己免疫疾患（じん肺など）に分類される。またストレスや不良なライフスタイル（喫煙など）による免疫抑制もこの範疇に入る。一方、最近環境因子による免疫機構へのプラス影響も重視されつつあり、特に森林環境（森林成分と森林浴）及び良好なライフスタイル（運動習慣や栄養のバランスなど）による免疫機構への増強効果が注目されている。

ヒトの免疫反応は、体液性免疫と細胞性免疫に分類される。体液性免疫は、主にBリンパ球から分泌される抗体によって惹起される反応であるが、細胞性免疫は、T細胞やNK（Natural killer）細胞によって惹起される反応である。またリンパ球等から産生されるサイトカイン（インターロイキン2やインターフェロン等）、マクロファージ、顆粒球及び補体も免疫反応に参加する。

NK細胞、すなわちナチュラル・キラーは、その名称の通り、がん細胞を自然に殺す細胞であり、腫瘍細胞の発生・増殖・転移を抑制する免疫学的監視機能、感染症の防止、免疫機能の制御において重要な役割を果たす¹⁾。NK細胞は、主に3種類の抗がんタンパク質パーフォリン（Perforin）、グランザイム（Granzyme A,B等）、グランニューライシン（Granulysin）を放出してがん細胞を傷害すると考えられる。まずPerforinががん細胞の膜に穴を開けそこからGranzymeやGranulysinが細胞内に入り、がん細胞のアポトーシス（細胞死）を誘導する²⁻⁵⁾。NK細胞の機能が高まれば、生体の抗がん能力も高まると考えられる⁶⁾。NK細胞の抗がん機能は通常NK細胞活性およびNK細胞数を測定することによ

て評価される^{2,3,7)}。近年著者らはアメリカのスタンフォード大学で修得した方法を改良し、抗がんタンパク質Perforin、Granulysin、Granzymeの測定をNK細胞の抗がん機能の評価に導入した⁸⁻¹⁶⁾。

本総説では、環境因子による生体の免疫機構への影響についてマイナス影響とプラス影響の視点から解説した。

環境因子による免疫機構へのマイナス影響

マイナス影響については化学物質の免疫毒性及びストレスによる免疫抑制について著者らの研究を中心にまとめてゆきたい。

1. 有機化学物質による免疫抑制について

近年高毒性の化学物質の使用制限により化学物質による急性中毒は急激に減少してきた。しかし、一方で、低毒性の化学物質による生体への慢性的な影響、特に腫瘍監視機構の機能低下による発癌、化学物質過敏症、アレルギー等の免疫関連疾患のリスクの増大が懸念されている。特に最近話題になっている化学物質過敏症、シックハウス症候群などには、ホルムアルデヒド及び有機リン化合物の関与が示唆されている。従って、化学物質の免疫系に対する影響を明らかにすることは、予防医学・社会医学上非常に重要であると考えられる。

以上の背景を踏まえ著者らは産業・環境化学物質の免疫毒性に着目し、NK、CTL（cytotoxic T lymphocyte）、LAK（lymphokine-activated killer）活性及びリンパ球表面マーカーなどの最新の免疫学的指標を使い、まず染料の中間体*p*-nitrochlorobenzene（*p*-CNB）の免疫毒性について検討した。その結果、*p*-CNBがマウス脾臓細胞中のNK細胞、T細胞及びB細胞を減少させ、マクロファージ及び有核赤血球を増加させ、さらにNK活性、CTL活性及びリンパ球増殖反応を抑制することを明らかにしたうえで、化学物質の免疫毒性評価法を確立した^{17,18)}。

N, N-diethylaniline (DEA) は染料及び有機合成の中間体として使われるが、1995年3月に起きた東京地下鉄サリン事件ではサリン合成時の安定剤及び反応促進剤としても使用されていた。地下鉄に取り残されたサリン袋から37%のDEAが検出されたが、一方でサリンそのものが35%しか入っていなかった。従って、被災者はDEAにも被曝した可能性が十分にある。私共は社会医学の立場からサリン被曝が被災者に遺伝的、免疫的な障害を起こすリスクを究明する必要があると考え、被災者の末梢血リンパ球染色体異常、NK活性等について調べた。その結果、被災者のリンパ球染色体異常率が有意に上昇することを明らかにした¹⁹⁾。この結果を踏まえDEAによるリンパ球染色体損傷を調べた結果、DEAがヒトリンパ球リンパ球染色体分体交換 (SCE) の頻度を顕著に増加させることが明らかとなった²⁰⁾。DEAがリンパ球SCEを上昇させることから、DEAがリンパ球の機能にも影響を与えると推測し、DEAによるNKとCTL活性への影響を検討した。その結果、DEAが有意にマウスのNKとCTL活性を抑制することを明らかにした²¹⁾。

2. 有機リン農薬による免疫抑制

世界各国では今でも毎年大量の有機リン農薬が販売・使用されている。有機リン農薬は、アセチルコリンエステラーゼの活性阻害による急性中毒を起こすことが良く知られているが、近年、毒性の比較的低い有機リン農薬に変わってきたため急性有機リン中毒は急激に減少している。一方で、低毒性の有機リン農薬による生体への慢性的な影響、特に腫瘍監視機構の機能低下による発癌、化学物質過敏症、アレルギー等の免疫関連疾患のリスクの増大が懸念されている。化学物質過敏症やアレルギーなどには、有機リン農薬の関与が示唆されているが、有機リン農薬の免疫系に対する影響は明らかになっていない。従って、有機リン農薬の免疫系に対する影響を明ら

にすることは、予防医学・社会医学上極めて重要であると考えられる。

1995年3月の東京地下鉄サリン事件では被災者のリンパ球染色体異常率が有意に上昇した^{19, 22)}。その後、サリン事件ではサリン以外にサリン合成時の副生成物質である有機リン化合物 diisopropylmethylphosphonate (DIMP) 及び diethylmethylphosphonate (DEMP) にも被曝したことが明らかとなった。サリン被災者におけるリンパ球染色体異常の原因を究明するために副生成物質DIMPとDEMPの遺伝毒性を検討した。その結果、DIMPとDEMPが強い遺伝毒性を有することを明らかにした¹⁹⁾。これらの物質はリンパ球の染色体を傷害することから、リンパ球の機能にも影響を与えるのではないかという仮説を立て、DIMPとDEMPによるリンパ球機能への影響を検討し、これらの物質による遺伝毒性はその免疫毒性とも関連があることを明らかにした²³⁾。DIMPとDEMPが有機リン化合物であることから有機リン農薬も同様な毒性を持っているだろうという仮説を立て、有機リン農薬 DDVP、ESP、DMTA、DEP、アセフェートによる人NK活性への影響について検討した。その結果、5種類の有機リン農薬が全て顕著にNK活性を抑制し、その抑制の強さは、DDVP>DMTA, DEP>ESP>アセフェートの順であることを明らかにした。さらに、有機リン農薬DDVPがヒトLAK活性及びマウスNK、CTL、LAK活性も顕著に抑制することを明らかにした。またDDVPに対する感受性は細胞によって異なり、その順位はヒトNK>マウスNK>マウスCTL>マウスLAK>ヒトLAKの順であることも明らかとなった²⁾。最近、有機リン農薬 Fenitrothion 及びその代謝物質 3-methyl-4-nitrophenol がラット脾細胞中のT細胞を減少させることも明らかにした²⁴⁾。

3. 有機リン農薬による免疫毒性の機序

NK細胞は主に二つの機序で標的細胞のアポトーシスを誘導する。その1はNK細胞

内顆粒中に存在する Perforin、Granzyme 及び Granulysin の放出による標的細胞のアポトーシスであり、これは Perforin/Granzyme/Granulysin pathway という²⁻⁵⁾。その2は Fas ligand/Fas pathway を介した標的細胞の傷害である²⁵⁾。

有機リン農薬による NK 活性抑制の機序を解明するために、有機リン農薬 DDVP によるこの二つの pathway への影響について検討した。

まず DDVP が顕著に Granzymes A, 3, H, M の酵素活性を阻害することを明らかにした²⁾。次に、DDVP がヒト NK 細胞内の Perforin、Granzyme A, B, 3/K および Granulysin の量を減少させることを明らかにした^{9, 26-29)}。さらに DDVP が NK 細胞内の Perforin、Granzyme A および Granulysin の mRNA の発現量及び Perforin、Granzyme A, B, 3/K および Granulysin たんぱく質量も減少させ、これらのたんぱく質量の減少は細胞内の脱顆粒であることを明らかにした²⁶⁻²⁹⁾。以上より、有機リン農薬が NK 細胞内の Granzyme の活性阻害及び Perforin、Granzyme および Granulysin の量の減少を介して NK、LAK と CTL 活性を抑制することを明らかにし、有機リン農薬による免疫毒性発現と Perforin、Granzyme および Granulysin との関連性を認め、有機リン農薬の免疫毒性の評価について知見を得た^{2, 26-29)}。

一方で Perforin Knockout (PKO) マウスでは、Perforin がいないため、Granzyme は標的細胞内に入れない。またマウスでは Granulysin が発現しない。従って PKO マウスでは、Perforin/Granzyme/Granulysin pathway は全く機能しなくなり、Fas ligand/Fas pathway のみを介して標的細胞を傷害することになる。そこで、PKO マウスを用いて有機リン農薬による Fas ligand/Fas pathway への影響を検討した。その結果、DDVP が FasL/Fas pathway への傷害を介して PKO マウスの

NK, CTL 及び LAK 活性を抑制することを明らかにした²⁵⁾。

しかし、前記機序のみでは有機リン農薬による免疫抑制を十分に説明しきれず、他の機序も関与していることが示唆されている。そこで、著者らは有機リン農薬による免疫細胞のアポトーシスに着目し、まずは有機リン農薬 Chlorpyrifos がヒト単球様細胞株 U937 細胞のアポトーシスを誘発することを明らかにした³⁰⁾。この結果を踏まえ Chlorpyrifos 及び DDVP がヒト NK 細胞のアポトーシスを誘導することによって NK 活性を抑制することを明らかにした³¹⁾。最近では Chlorpyrifos がヒト T 細胞のアポトーシスを誘導し³²⁾、fenitrothion がラットの脾臓細胞アポトーシスを誘導し、脾臓 T 細胞を減少させることも明らかにし²⁴⁾、有機リン農薬が T 細胞のアポトーシスを介して CTL 活性を抑制することが示唆された³²⁾。

結論として有機リン農薬は、以下の機序で NK、LAK 及び CTL 活性を抑制する^{5, 27, 28, 33)}。

①有機リン農薬は、NK、LAK 及び CTL の Perforin/granzyme/granulysin pathway への影響を介して NK、LAK 及び CTL 活性を抑制する。②有機リン農薬は、NK、LAK 及び CTL の Fas ligand/Fas pathway にも影響を与えて NK、LAK 及び CTL 活性を抑制する。③有機リン農薬は、免疫細胞のアポトーシスを誘導することによって NK、LAK 及び CTL 活性を抑制する。

4. カーバメイト系農薬の免疫毒性

カーバメイト系農薬は殺虫剤、殺菌剤として毎年大量に販売・使用されている。カーバメイト系農薬は免疫機能を抑制することが報告されている^{34, 35)}。著者らもカーバメイト系農薬が NK 活性、CTL 活性及び LAK 活性を抑制し³⁶⁾、免疫細胞のアポトーシスを誘発することを明らかにした^{33, 37)}。今後、カーバメイト系農薬による NK 活性、CTL 活性及び LAK 活性抑制の機序について検討する必要がある。

ある。

5. バイオ燃料エチルターシャリーブチルエーテル (ETBE) の免疫毒性

ETBE はバイオ燃料として今後大量に使用される。その一般毒性が非常に低く、遺伝毒性、生殖毒性及び発がん性も確認されていない。故に人体への影響・毒性評価はまだ十分には明らかになっていない。

一方 ETBE による免疫機能への影響については ETBE の *in vitro* 処理によってラット肥満細胞の脱顆粒機能が抑制されるという報告のみである³⁸⁾。そこで、著者らは、ETBE による免疫機能への影響の一環としてまず ETBE 亜慢性吸入曝露 (0, 500, 1750, 5000 ppm、6 週間と 13 週間曝露) によるマウス脾臓細胞への影響について検討した。その結果、6 週間及び 13 週間の ETBE 吸入曝露がマウスの脾臓 T 細胞を有意に減少させ、その LOAEL (lowest-observed adverse effect level) は 1750ppm であることを明らかにした³⁹⁾。

6. ストレス及び不良ライフスタイルによる免疫機能への影響

ストレスが免疫機能を抑制することは、良く知られている。著者らの研究も身体的ストレス (foot shock) 及び精神的ストレスがストレスホルモン corticosterone を過剰に分泌させ、NK 細胞レセプター及び NK 細胞内の Perforin と granzyme の mRNA の発現量への影響を介してマウスの NK 活性、CTL 活性及び LAK 活性を抑制することを明らかにした⁴⁰⁾。また不良なライフスタイル (喫煙等) がヒト NK 活性を低下させ^{41, 42)}、NK 細胞数及び Granulysin, Perforin, Granzyme A, Granzyme B 陽性細胞数を減少させることが明らかとなった^{8, 43)}。

環境因子による免疫機構へのプラス影響

プラス影響については森林環境 (森林成分と森林浴) 及び良好なライフスタイル (運動習慣、栄養のバランスなど) による免疫機構

への増進効果について著者らの研究を中心にまとめた。

1. 森林環境による免疫増進効果

森林環境はその静かな雰囲気、美しい景色、穏やかな気候、きれいな空気などの要素で古くから人々に好かれている。「森林浴」は、1982 年に提唱され、それ以来、徐々に国内で普及してきた。森林浴は、血圧及びストレスホルモンを低下させ、自律神経のバランスを整え、リラクセス効果をもたらすことが報告されている^{43, 44)}。一方でストレスが NK 活性を抑制することも報告されている⁴⁰⁾。この背景を踏まえ筆者らは、森林浴がストレスの低減によって、ストレスによる NK 活性の抑制を解除し、NK 活性を上昇 (回復) させる効果があるのではないかという仮説を立て森林浴による生体免疫機能への影響について検討してきた。森林環境の免疫系に対する効果を明らかにすることは、予防医学・社会医学上極めて重要であると考えられる。

【森林浴実験について】

森林浴実験の対象者は、東京都内大手企業に勤める 35 - 56 才の健康な男性社員 24 名及び東京都内大学病院に勤務する 25 - 43 才の健康な女性看護師 13 名である。研究に先立ち、日本医科大学の倫理委員会の審査を受け、承認された。また全ての被験者から文書でインフォームド・コンセントの手続きを取った。測定項目は NK 活性、NK 細胞数、NK 細胞内の抗癌たんぱく質や尿中アドレナリン濃度などである。

対象者は長野県飯山市 (2005 年 9 月、男性)¹⁰⁾、上松町 (2006 年 9 月、男性)¹¹⁾ 及び信濃町 (2007 年 9 月、女性)¹²⁾ の森林環境中に 2 泊 3 日間滞在し、それぞれ 3ヶ所の森林遊歩道を散策した。1 日目の朝、東京を出発し、午前中現地に到着し、午後から最初の 2.5 キロの森林遊歩道を 2 時間かけて散策した。散策については各対象者の日頃の運動量を考慮した上で、散策コースと距離を設定し、散策

途中に数回休憩を取った。宿泊地は森林遊歩道の近くのホテルとした。2日目の朝8時に採血して、血液を日本医科大学に持ち帰り各種検査を行った。対象者は引き続き午前2時間、午後2時間ずつ、それぞれ2.5キロの森林遊歩道を散策した。3日目の朝8時に採血して、血液を日本医科大学に持ち帰り同様の検査を行った。また、対照として森林浴前のデータを出発の3日前に東京の職場等で採取した。森林浴の持続効果を調べるために森林浴後1週間と1ヵ月にそれぞれ採血してデータを採取した。

また、森林浴実験の対照実験として一般旅行によるNK細胞機能への影響も検討した。一般旅行として、東京・長野間とはほぼ同じ距離にある緑の少ないN市の都市部に2泊3日滞在し、宿泊地も都市部のホテルとした。対象者は、全員が森林浴実験のメンバーであり、散策時間、散策距離、ホテルでの生活様態および測定項目はすべて森林浴実験と同様であった¹¹⁾。

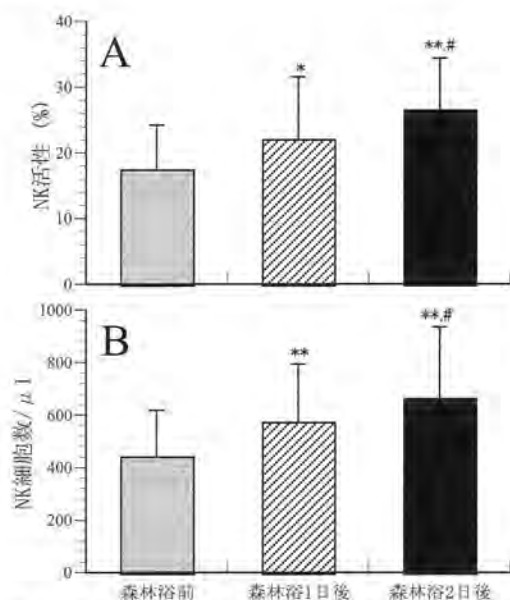


図1 森林浴はヒトNK活性及びNK細胞数を増加させる(文献10)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (森林浴前との比較), #: $p < 0.05$ (森林浴1日後との比較)

【森林浴の効果】

1) 森林浴によるヒトNK活性及びNK細胞数への効果

図1は森林浴によるNK活性(A)及びNK細胞数(B)への効果を示しており、森林浴後1日目と2日目はいずれも森林浴前より有意に高いレベルを示し、さらに森林浴後2日目は1日目よりも有意に高いレベルを示し、森林浴はNK活性及びNK細胞数を上昇させたことが明らかとなった¹⁰⁾。また森林浴がヒトNKT細胞数を上昇させたことも明らかとなった¹²⁾。一方で、一般旅行による影響は認められなかった¹¹⁾。

一般的に運動がヒトのNK活性及びNK細胞数に影響を与えると報告されているが⁸⁾、本実験では、各被験者の森林浴時及び旅行日の運動量を平日の運動量に合わせて設定したため、運動による影響が排除されと考えられる。またNK活性の日内変動の影響を排除するために、本実験では、採血時間は全ての調査日において朝8時とした。飲酒によるNK細胞機能への影響を排除するために、対照日も含めて全ての実験期間中に被験者全員に禁酒してもらった。従って森林浴後のNK活性及びNK細胞数の上昇は森林浴によるものと考えられる。

2) 森林浴によるNK活性上昇のメカニズム

森林浴によるNK活性上昇のメカニズムを検討するために、森林浴前後に被験者のNK細胞内の抗がんたんぱく質Perforin, Granulysin, Granzyme A/Bのレベルを測定した。

図2は森林浴がヒトNK細胞内の抗がんたんぱく質のレベルを増加させることを示した。NK細胞内の抗がんたんぱく質において森林浴後はいずれも森林浴前より有意に高レベルを示し、森林浴がNK細胞内の抗がんたんぱく質を増加させたことが明らかとなった¹⁰⁾。一方で、一般旅行による影響は認められなかった¹¹⁾。

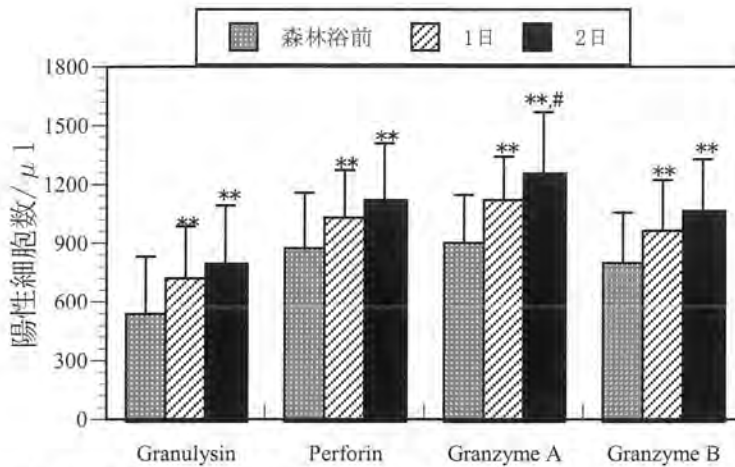


図2 森林浴はヒトリンパ球内の抗がんタンパク質を増加させる (文献 10)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (森林浴前との比較)、#: $p < 0.05$ (森林浴1日後との比較)

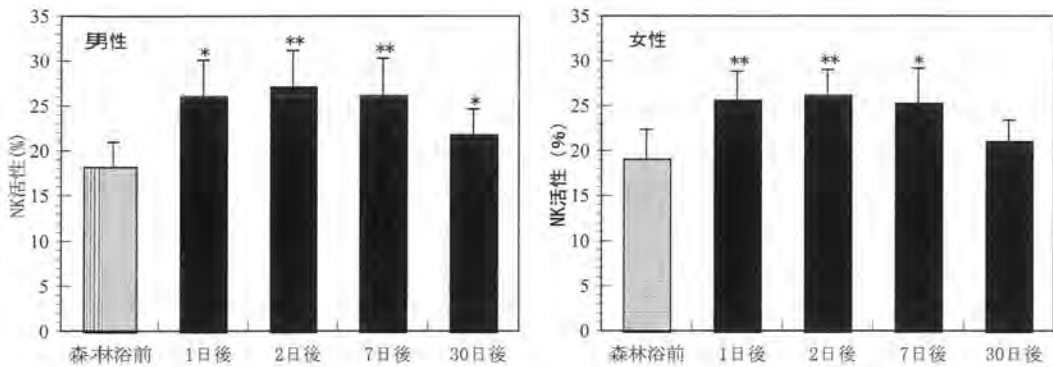


図3 森林浴はヒトNK活性を上昇させ、持続効果が認められる (文献 11, 12)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (森林浴前との比較)

3) 森林浴の持続効果

図3は男女被験者における森林浴によるNK活性上昇の持続効果を示した。森林浴後1週間経過しても被験者のNK活性(図3)、NK細胞数、細胞内の抗がんタンパク質が森林浴前よりも有意に高いレベルを示した。さらに森林浴後1ヶ月経過しても被験者のNK活性(図3)、NK細胞数、細胞内のGranulysin及びGranzyme Bが森林浴前よりも有意に高いレベルを示し、森林浴の持続効果が認められた¹¹⁾。これは、月に一回森林浴すれば、生体は常に高い免疫機能を維持できることを意味

する。予防医学の視点からみれば、この持続効果は非常に重要である。また女性被験者においても同様な効果が確認された(図3)¹²⁾。

4) 日帰り森林浴の効果

上述したように、性別に関係なく2泊3日の森林浴がヒトNK細胞数及びNK細胞内の抗がんたんぱく質の増加によってNK活性を上昇させ、持続効果があることを明らかにした。日帰り森林浴の効果を検討するために2009年に森林公園で日帰り森林浴実験を実施した。その結果、日帰り森林浴もNK細胞数および細胞内抗がんたんぱく質の増加によっ

てNK活性を上昇させ、持続効果が認められた¹⁵⁾。フィトンチッド及び森林浴によるリラックス効果がこの活性化に寄与したと考えられる。

5) 森林浴によるリラックス効果

著者らの研究は様々な角度から森林浴のリラックス効果を実証した。

(1) 森林浴による白血球への影響

ヒトはリラックス状態では、末梢血のリンパ球が増え、顆粒球が減少することが報告されている。本研究では、森林浴が有意に末梢のリンパ球の割合を増加させ、顆粒球の割合を減少させ、間接的に森林浴によるリラックス効果を実証した¹⁰⁾。

(2) 森林浴によるストレスホルモンへの影響

図4は森林浴及び一般旅行による尿中アドレナリンへの影響を示した。男女に関係なく、森林浴は有意に尿中アドレナリンの濃度を減少させたが、一般旅行による尿中アドレナリンの濃度の減少は認められなかった。これは森林浴がヒトをリラックスさせ、ストレスを減少させた最も重要な証拠である^{11, 12, 15, 44)}。また森林浴後に「疲労」などの自覚症状の有訴率も大きく減少し、特に精神的疲労症状は約1/4以下に低下したことから、森林浴は精神的疲労にはより効果的であることが明らか

となった⁴⁵⁾。

(3) POMS (Profile of Mood States) の結果より、森林浴後、「活気」の得点が有意に上昇し、「緊張・不安」、「抑うつ」、「敵意・怒り」、「混乱」、「疲労」の得点が有意に低下し、森林浴は、「うつ状態」の改善に有効であることが示唆された^{10, 12, 15)}。すなわち、森林環境が精神心理的反応にも良い影響を与えると推定され、今後、「うつ状態」の患者さんへの効果を検証する必要がある。

6) 森林環境因子フィトンチッドによる免疫機能への影響

上述したように、森林浴は、性別に関係なく人NK細胞数及び細胞内の抗がんたんぱく質の増加によってNK活性を上昇させ、さらに持続効果があることを明らかにした^{10-12, 15)}。しかし、森林環境中のどの成分がヒトNK活性を上昇させるのか、については不明である。森林由来のフィトンチッド (Phytoncide) は嗅覚的森林環境要素として注目されている。フィトンチッドによる免疫機能への影響を検討するために、著者らはまずin vitro法を用いて森林由来のフィトンチッド (ヒノキ材・葉油、 α -pinene等) が直接にヒトNK細胞内抗がんたんぱく質の増加をもたらすNK活性を上昇させることを明らかにした⁹⁾。さら

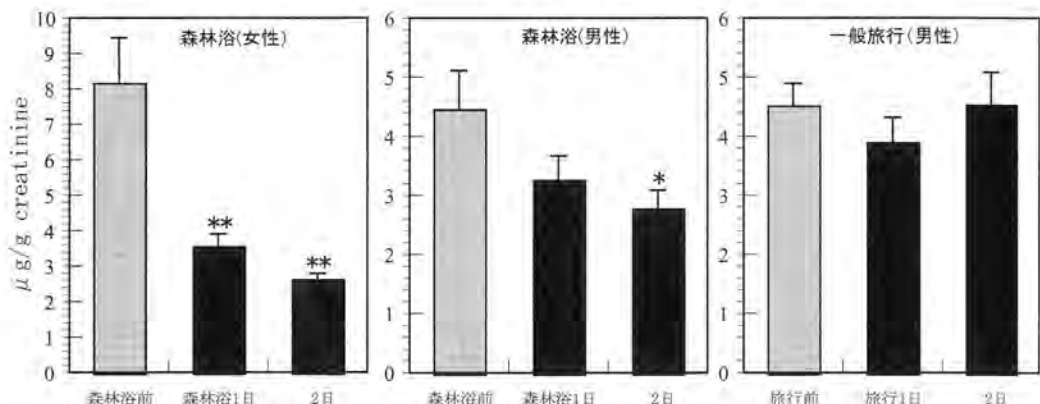


図4 森林浴と一般旅行による尿中アドレナリンへの影響 (文献11, 12)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (森林浴前との比較)

にフィトンチッドの室内曝露による生体免疫機能への効果を検討した結果、連続3泊のフィトンチッド室内曝露がヒトNK細胞数及びリンパ球内の抗がんたんぱく質の増加をもたらした。NK活性を上昇させることが明らかとなった。またフィトンチッド室内曝露がストレスホルモンを減少させ、疲労回復効果があることも確認された。森林からのフィトンチッドは二つの機序でNK細胞を活性化させた。その1はフィトンチッドが呼吸を通して吸入され、血液に入り、直接にNK細胞に作用した。その2はフィトンチッドが嗅覚神経を通して脳の沈静化をもたらした。自律神経のバランスを制御することによってストレスホルモンの分泌を抑え、NK細胞の活性化に寄与した¹³⁾。これらの結果は森林浴がヒトNK細胞に良い影響を与えることを支持するものである。

7) 森林環境による免疫増強の機序

以上の結果より、森林浴は男女に関係なく、直接にヒトNK細胞数及び細胞内の抗がんたんぱく質の増加をもたらしたNK活性を上昇させ、またストレスの解消によって、ストレスによるNK活性の抑制を解除し、結果的にNK活性を上昇(回復)させた(図5)^{14, 16, 45)}。森林浴はNK活性を上昇させ、がんの予防効果に寄与することが期待される。

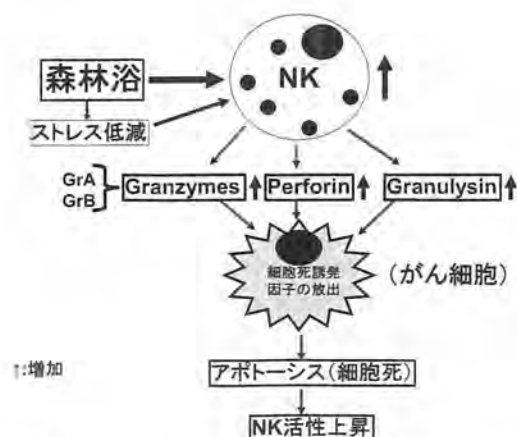


図5 森林浴によるNK活性上昇の機序
(文献14, 44)

【森林率とがんの標準化死亡比】

森林浴がヒトNK活性を上昇させる背景を踏まえ、著者らは、森林占有率の上昇ががんによる死亡の減少に寄与する可能性があると考え、各都道府県の森林率とがんの標準化死亡比(SMR: standardized mortality ratios)との関連性について検討した。

森林率(%)は、森林の面積が土地面積に占める割合である。各都道府県の森林率のデータは林野庁のデータベースより入手した。各都道府県のがんのSMRならびに喫煙率は厚生労働省及び愛知県がんセンターのデータベースより入手した。これらのデータを用いて喫煙及び地域差による影響を考慮した上で各種がんのSMRと各都道府県の森林率との関連性を検討した。その結果、各都道府県の肺がん、乳がん、子宮がん、前立腺がん、腎臓がん、大腸がんのSMRと各都道府県の森林率との間に有意な逆相関を示し、森林率の高い地域に住む住民のがんのSMRが森林率の低い地域に住む住民より低いことが判明し、森林は、がんによる死亡の減少に寄与していることが示唆されている⁴⁶⁾。

2. 良好なライフスタイルによる免疫機構の増強効果

NK、LAK及びCTL細胞は、細胞内顆粒中に存在するPerforin、GranzymeおよびGranulysinを放出し、標的細胞を傷害する(Granule exocytosis pathway)²⁻⁵⁾。特にGranulysinはKrenskyらによって発見されたNKやCTLなど抗腫瘍細胞内に存在する抗癌作用のある活性たんぱく質として注目されている^{3, 4)}。これまでの研究ではNK活性の高い人は、がんの罹患率が低く、一方NK活性の低い人は、がんの罹患率が高いことが明らかとなり⁶⁾、さらに癌患者にはNK活性が低下し、そのNK細胞内のGranulysinの発現レベルも有意に低下したことが明らかとなった⁴⁷⁾。森本らは不良なライフスタイルの人々ではNK活性が低下していることを発見した^{41, 42)}。これはおそらく不良なライフ

スタイルのヒトではそのNK細胞内のPerforin、Granulysin および Granzyme の発現レベルが低下しているのではないかと推測している。そこで、著者らはライフスタイルによるNK活性への影響の機序を解明する目的でライフスタイルの異なる対象者のNK細胞内のGranulysin、Perforin、Granzyme A、Granzyme Bを測定した。その結果、末梢血NK細胞、Granulysin、Perforin、Granzyme A、Granzyme B陽性細胞において良好及び中庸なライフスタイルの対象者が不良なライフスタイルの対象者より有意に高く、さらにNK細胞数では良好な対象者が中庸な対象者よりも有意に高いレベルを示した。良好なライフスタイルの中にNK細胞、Granulysin、Perforin、Granzyme A、Granzyme B陽性細胞に対して最も強く影響する要因は運動習慣であり、朝食、栄養バランスも一定の影響を与え、これに対して睡眠時間、労働時間による影響は認められなかった。以上の結果より、良好なライフスタイルがNK細胞数及びリンパ球内の抗がんたんぱく質Granulysin、Perforin、Granzyme A、Granzyme Bの濃度を増加させることが明らかとなった^{3, 42)}。

謝辞

本研究は文部科学省科研費（H8-9, H10-11, H12-13, H15-17, H19-21, H19, H22-25）、農水省高度化事業、国土緑化推進機構及び森林総合研究所の助成を受けた。

また、本研究の実施に当たって日本医科大学衛生学公衆衛生学教室所属の小林麻衣子、若山葉子、稲垣弘文、勝又聖夫、平田幸代、李英姫、平田紀美子、清水孝子、鈴木博子（敬称略）の協力を得た。

文献

- 1) 押見和夫. NK細胞. 基礎から臨床へ. 金原出版, 東京, 1993 : 13-22.
- 2) Li Q, Nagahara N, Takahashi H, et al. Organophosphorus pesticides markedly inhibit the activities of natural killer, cytotoxic T lymphocyte and lymphokine-activated killer : a proposed inhibiting mechanism via granzyme inhibition. *Toxicology* 2002 ; 172 : 181-90.
- 3) Okada S, Li Q, Whitin JC, et al. Intracellular mediators of granulysin-induced cell death. *J Immunol* 2003 ; 171 : 2556-62.
- 4) Krensky AM, Clayberger C. Granulysin : a novel host defense molecule. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 1789-92.
- 5) Li Q, Kawada T. The new mechanism of organophosphorus pesticides-induced inhibition of cytolytic activity of killer cells. *Cell Mol Immunol* 2006 ; 3 : 171-8.
- 6) Imai K, Matsuyama S, Miyake S, et al. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence : an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 2000 ; 356 : 1795-9.
- 7) Li Q. NK cell assays in immunotoxicity testing. *Methods Mol Biol*, 2010 ; 598 : 207-19.
- 8) Li Q, Morimoto K, Nakadai A, et al. Healthy lifestyles are associated with higher levels of perforin, granulysin and granzymes A/B-expressing cells in peripheral blood lymphocytes. *Prev Med* 2007 ; 44 : 117-23.
- 9) Li Q, Nakadai A, Matsushima H, et al. Phytoncides (wood essential oils) induce human natural killer cell activity. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2006 ; 28 : 319-33.
- 10) Li Q, Morimoto K, Nakadai A, et al. Forest bathing enhances human natural killer activity and expression of anti-cancer proteins. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007 ; 20 (S2) : 3-8.
- 11) Li Q, Morimoto K, Kobayashi M, et al. Visiting a forest, but not a city, increases human natural killer activity and expression of anti-cancer proteins. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008 ; 21 : 117-27.
- 12) Li Q, Morimoto K, Kobayashi M, et al. A forest bathing trip increases human natural killer activity and expression of anti-cancer proteins in female subjects. *J Biol Regul Homeost Agents* 2008 ; 22 : 45-55.

- 13) Li Q, Kobayashi M, Wakayama Y, et al : Effect of phytoncide from trees on human natural killer function. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009 ; 22 : 951-9.
- 14) Li Q. Effect of forest bathing trips on human immune function. *Environ Health Prev Med* 2010 ; 15 : 9-17.
- 15) Li Q, Kobayashi M, Inagaki H, et al : A day trip to a forest park increases human natural killer activity and the expression of anti-cancer proteins in male subjects. *J Biol Regul Homeost Agents* 2010 ; 24 : 157-65.
- 16) Li Q, Kawada T. Effect of forest environments on human natural killer (NK) activity. *Int J Immunopathol Pharmacol*(2011, in press).
- 17) Li Q, Minami M, Inagaki H. Acute and subchronic immunotoxicity of p-chloronitrobenzene in mice : I. Effect on natural killer, cytotoxic T lymphocyte activities and mitogen-stimulated lymphocyte proliferation. *Toxicology* 1998 ; 127 : 223-232.
- 18) Li Q, Minami M, Hanaoka T, Yamamura Y. Acute immunotoxicity of p-chloronitrobenzene in mice : II. Effect of p-chloronitrobenzene on the immunophenotype of murine splenocytes determined by flow cytometry. *Toxicology* 1999 ; 137 : 35-45.
- 19) Li Q, Minami M, Clement JG, Boulet CA. Elevated frequency of sister chromatid exchanges in experiments by exposing lymphocytes to by-products generating of sarin synthesis : -Relating to Tokyo sarin disaster-. *Toxicol Lett* 1998 ; 98 : 95-103.
- 20) Li Q, Minami M. Sister chromatid exchange of human peripheral blood lymphocytes induced by N, N-diethylaniline in vitro. *Mutat Res* 1997 ; 395 : 151-157.
- 21) Li Q, Hirata Y, Piao S, Minami M. Immunotoxicity of N, N-diethylaniline in mice : Effect on natural killer activity, cytotoxic T lymphocyte activity, lymphocyte proliferation response and cellular components of the spleen. *Toxicology* 2000 ; 150 : 179-89.
- 22) Li Q, Hirata Y, Kawada T, Minami M. Elevated frequency of sister chromatid exchanges of lymphocytes in sarin-exposed victims of the Tokyo sarin disaster 3 years after the event. *Toxicology* 2004 ; 201 : 209-217.
- 23) Li Q, Hirata Y, Piao S, Minami M. The by-products generated during sarin synthesis in the Tokyo sarin disaster induced inhibition of natural killer and cytotoxic T lymphocyte activity. *Toxicology* 2000 ; 146 : 209-220.
- 24) Li Q, Kobayashi M, Inagaki H, et al. Effect of oral exposure to fenitrothion and 3-methyl-4-nitrophenol on splenic cell populations and histopathological alterations in spleen in Wistar rats. *Hum Exp Toxicol* 2010 Jul 12. [Epub ahead of print]
- 25) Li Q, Nakadai A, Takeda K, Kawada T. Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly inhibits activities of natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes and lymphokine-activated killer cells via the Fas-ligand/Fas pathway in perforin-knockout (PKO) mice. *Toxicology* 2004 ; 204 : 41-50.
- 26) Li Q, Nakadai A, Ishizaki M, et al. Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly decreases the expression of perforin, granzyme A and granzyme B in human NK-92CI cell line. *Toxicology* 2005 ; 213 : 107-16.
- 27) Li Q. New mechanism of organophosphorus pesticide-induced immunotoxicity. *J Nippon Med Sch* 2007 ; 74 : 92-105.
- 28) Li Q. Organophosphorus compounds inhibit natural killer cell activity. In : Fournier NV (eds). *Natural Killer T-Cells : Roles, Interactions and Interventions*. Nova Science Publishers, Inc., NY : 2008 : 81-102.
- 29) Li Q, Kobayashi M and Kawada T. DDVP markedly decreases the expression of granzyme B and granzyme 3/K in human NK cells. *Toxicology* 2008 ; 243 : 294-302.
- 30) Nakadai A, Li Q, Kawada T. Chlorpyrifos induces apoptosis in human monocyte cell line U937. *Toxicology* 2006 ; 224 : 202-9.
- 31) Li Q, Kobayashi M, Kawada T. Organophosphorus pesticides induce

- apoptosis in human NK cells. *Toxicology* 2007 ; 239 : 89-95.
- 32) Li Q, Kobayashi M and Kawada T. Chlorpyrifos induces apoptosis in human T cells. *Toxicology* 2009 ; 255 : 53-57.
- 33) Li Q. Apoptosis (Section-III, Chapter 13) : In : Satoh T and Gupta R (eds) : *Anticholinesterase Pesticides : Metabolism, Neurotoxicity and Epidemiology*. John Wiley & Sons, NY, 2011 : 165-174.
- 34) Wilson S, Dzon L, Reed A, et al. Effects of in vitro exposure to low levels of organotin and carbamate pesticides on human natural killer cell cytotoxic function. *Environ Toxicol* 2004 ; 19 : 554-63.
- 35) Taylor TR, Whalen MM. Effects of ziram on tumor-cell-binding capacity, cell-surface marker expression, and ATP levels of human natural killer cells. *Cell Biol Toxicol* 2009 ; 25 : 447-55.
- 36) Li Q, Kobayashi M and Kawada T. Mechanism of carbamate pesticide-induced inhibition of human NK activity. *IUTOX* 2010, July 19-23, Barcelona, Spain.
- 37) Li Q, Kobayashi M, Kawada T. Ziram induces apoptosis and necrosis in human immune cells. *Arch Toxicol* 2011; 85: 355-61.
- 38) Yamaki K, Yoshino S. Inhibition of IgE-induced mast cell activation by ethyl tertiary-butyl ether, a bioethanol-derived fuel oxygenate. *J Pharm Pharmacol* 2009 ; 61 : 1243-1248.
- 39) 李卿、稲垣弘文、平田幸代、ほか：13週間ETBE慢性吸入暴露によるマウス脾臓細胞への影響。産衛誌52（臨時増刊号）：477, 2010.
- 40) Li Q, Liang Z, Nakadai A, Kawada T. Effect of electric foot shock and psychological stress on activities of murine splenic natural killer and lymphokine-activated killer cells, cytotoxic T lymphocytes, natural killer receptors and mRNA transcripts for granzymes and perforin. *Stress* 2005 ; 8 : 107-16.
- 41) Morimoto K, Takeshita T, Inoue-Sakurai C, Maruyama S. Lifestyles and mental health status are associated with natural killer cell and lymphokine-activated killer cell activities. *Sci Total Environ* 2001 ; 270 : 3-11.
- 42) Morimoto K, Li Q. Lifestyle and natural killer activity. In : Fournier NV (eds). *Natural Killer T-Cells : Roles, Interactions, and Interventions*, Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY, 2008 : 51-80.
- 43) Park BJ, Tsunetsugu Y, Kasetani T, et al. The physiological effects of Shinrin-yoku (taking in the forest atmosphere or forest bathing) : evidence from field experiments in 24 forests across Japan. *Environ Health Prev Med* 2010 ; 15 : 18-26.
- 44) Li Q, Otsuka T, Kobayashi M, et al. Acute effects of walking in forest environments on cardiovascular and metabolic parameters. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Mar 23. [Epub ahead of print]
- 45) 李卿, 免疫機能と森林セラピー, 大井玄, 宮崎良文, 平野秀樹編, 森林医学II, 第3部, 第7章, 朝倉書店, 東京, 2009 : 98-119.
- 46) Li Q, Kobayashi M, Kawada T. Relationships between percentage of forest coverage and standardized mortality ratios (SMR) of cancers in all prefectures in Japan. *The Open Public Health Journal* 2008 ; 1 : 1-7.
- 47) Ogawa K, Takamori Y, Suzuki K, et al. Granulysin in human serum as a marker of cell-mediated immunity. *Eur J Immunol* 2003 ; 33 : 1925-33.

Effect of environmental factors on immune function – Evaluation of both beneficial and harmful effects –

Qing Li, Tomoyuki Kawada

Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Abstract

Environmental Immunology involves studying the effects of all factors in the work and life environments on immune function including both beneficial and harmful effects.

The immunotoxicity of occupational and environmental chemicals is the most prevalent harmful effect of environmental factors on immune function, which includes the inhibition of immune function due to chemicals such as pesticide-induced immunotoxicity, allergies to chemicals such as asthma and contact dermatitis and autoimmune diseases induced by occupational and environmental chemicals such as pneumoconiosis. In addition, stress and poor lifestyle choices such as cigarette smoking-induced inhibition of immune function also belong to this category.

Recently, beneficial effects of environmental factors on immune function have been noted : especially, the effect of a forest environment (forest bathing and phytoncides) and healthy lifestyle-induced beneficial effects on immune function (promotion in immune function) become the focus of public attention.

This paper will review the effects of environmental factors on immune function from the perspective of both beneficial and harmful effects mainly based on findings published by the authors.

Key words : Environmental Immunology, forest environments, immunotoxicity, immune promotion, lifestyle

総説

In-air micro-PIXE 解析を用いた吸入粉塵粒子と肺組織障害の 病理学的関連性についての検討

清水泰生^{1,2)}、土橋邦生³⁾

¹⁾ 群馬大学医学部 病態制御内科 呼吸器・アレルギー内科

²⁾ 前橋赤十字病院 呼吸器内科

³⁾ 群馬大学大学院保健学研究科

抄録

職業や環境に起因すると考えられる肺疾患の診断において、その原因物質を明らかにすることは困難なことが多く、自覚症状がないまま組織障害は潜伏し数年経て顕在化することも多い。

組織障害を引き起こす具体的な物質は世界保健機構など広報機関にアクセスすることで入手できるが実臨床で組織障害を引き起こす物質を明らかにすることはあまりなされておらず情報が生かされていないようにみえる。

In-air micro particle induced X-ray emission (in-air micro-PIXE) analysis は元素解析システムで凍結組織切片やパラフィン切片のまま組織中の物質の分布や量を測定できる。

大気中には粉塵があり、粉塵吸入が必ずしも疾病を引き起こすとは限らない。

In-air micro-PIXE 解析により明らかにされた粉塵沈着部位とその量を免疫染色による疾病関連蛋白質の共発現と比較検討することで粉塵による疾病発症との関連を明らかにすることができ、粉塵によって惹起される新たな蛋白質の共発現も検討することができる。

In-air micro PIXE 解析などの元素解析の手法を用いて職業や環境要因から引き起こされる疾病を鑑別していくことは有用と考えられる。

キーワード：アスベスト、元素解析、in-air micro PIXE, 職業性肺疾患、特発性間質性肺炎

〒371-0014

群馬県前橋市朝日町 3-21-36

前橋赤十字病院 呼吸器内科

清水泰生

TEL：027-224-4585 FAX：027-243-3380

E-mail：yasuos@med.gunma-u.ac.jp

はじめに

アスベストや粉塵粒子の吸入は肺組織に沈着し肺癌や中皮腫、間質性肺炎（肺線維症）を引き起こす^{1,2)}。職業性暴露以外にも日常生活の大気中や職場環境には粉塵は浮遊しており、本人は気がつかず粉塵を吸入して

いる場合もある。これら吸入された粉塵粒子がすべて組織沈着するわけではなく、またその沈着が疾患発症に必ずしも関与しているとは限らない。In-air micro-particle induced X-ray emission (in-air micro-PIXE) 解析システムは、プロトンイオンビームを試料に照射して得られる元素固有の特性 X 線を解析することで、試料中の元素の種類と量及び 2 次元の元素分布を特定できる方法である³⁾。我々はこのシステムを用いて肺組織中のアスベストの種類を細胞レベルの大きさの元素分布画像から特定しアスベスト肺の高感度診断への応用を見出し報告した⁴⁾。アスベストや粉塵粒子が組織に存在し、なお且つそのことが組織障害を引き起こしていることの客観的証明ができれば吸入による疾患発症の診断に大いに有用であり、原因粉塵暴露を回避することで新たな疾患発症や進展予防に貢献できる。疾患の予防とコントロールにはその有害なレベルを決

定することが必要であり、そのレベルを決定するための方法の確立が必要である。本稿ではアスベストを中心に吸入粉塵による肺組織損傷の病理学的関連性について in-air micro-PIXE 解析システムを用いた応用例について述べる。

1. In-air micro-PIXE 解析システム

In-air micro-PIXE 解析システムは 3MeV まで加速したプロトンイオンビームを $1\mu\text{m}$ 以下まで収束し試料に照射して得られる元素固有の特性 X 線の元素分析を用いて、その高い空間分解能をいかして大気中で微小領域の 2 次元の元素分布と元素量を測定できる装置である。本システムは原子力機構高崎量子応用研究所にて世界で初めて開発された。我々は in-air micro-PIXE 解析システムの医学応用として肺組織の解析を中心にすすめてきた。測定する試料は肺組織の場合は凍結乾燥切片もし



図1 In-air micro-PIXE システムの特性 X 線検出部。試料はパラフィンブロックまたは薄切され高分子のポリカーボネート膜上に載せられる。専用のアクリルホルダーへセットされアクリルホルダーの中心に加速されたプロトンイオンマイクロビームが照射され元素固有の特性 X 線が発生する。この特性 X 線は検出器で検出され元素の組織分布や量が算出される。

くはパラフィンプロックを薄切しポリカーボネート膜（高分子膜）にのせた後、専用のアクリルホルダーへ接着させる。ホルダーの中心にはホールがありそのホールにプロトンイオンビームが照射される（図1）。照射され組織から得られた特性X線はX線検出器によって捕捉され解析される。組織に対する照射野は $980\mu\text{m} \times 980\mu\text{m}$ から $1\mu\text{m} \times 1\mu\text{m}$ まで焦点を合わせることができ、さらに得られた元素分布のマップにコンピューター上でゲーティングすることで解析したい領域の一部の元素組成を知ることができる。

2. In-air micro-PIXE 解析システムを用いた肺組織中のアスベスト検出

アスベスト吸入歴があり肺癌を合併した患者肺の癌以外の組織の部分に in-air micro-PIXE 解析を行った例を示す。図2のごとく2次元的にアスベスト小体を検出でき、またその組成もアレイ型の silica (Si) をバックグラウンドとした形状骨格に magnesium (Mg) の組成が中心にあり、iron (Fe) が点状に付着している様子が検出された（図2a dot image, 図2b mixed color image）。この患者からはアスベスト小体とは別に、titanium (Ti), nickel

(Ni), aluminum (Al) や cobalt (Co) も検出された。アスベスト繊維の主要成分は Si がその多くを占めることが多い。そこで我々はアスベスト吸入歴のない肺癌を合併した患者肺の癌以外の部分に in-air micro-PIXE 解析を行い Si の量を算出しアスベスト肺と比較した。その結果アスベスト肺患者ではアスベスト吸入歴のない患者と比較すると肺組織中の Si の量が有意に多いという結果が得られた（図3a）。人の生活環境中では粉塵は浮遊しており環境暴露やアスベスト以外の粉塵暴露はあり、Si や Al が問診では粉塵吸入歴のない人の肺やリンパ節からも検出されることがある⁵⁾。しかしながら、アスベスト肺から検出される Si の多くは2次元マッピングからは大きさもかなり大きいものが多く、検出された Si は Fe を多く含んでいた。さらにアスベスト肺とコントロール肺において検出された Si に対する Fe の肺組織中の相対量を比較すると Fe はアスベスト肺においてコントロール肺よりもずっと多いことがわかった（図3b）。

3. In-air micro-PIXE 解析による組織中の粉塵と病理学的関連性の検討

アスベストが組織に存在し、なお且つその

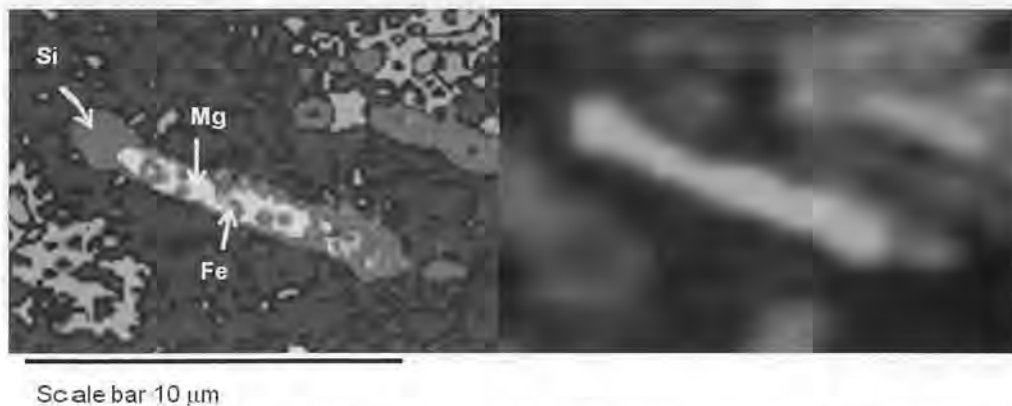


図2 In-air micro-PIXE 解析により得られたアスベスト小体。Dots image にて構成されたアスベスト小体 (a)。アレイ型の Silica (Si) をバックグラウンドとした形状骨格に Magnesium (Mg) の組成が中心にあり、Iron (Fe) が点状に付着している様子が検出された。Mixed color image にて構成されたアスベスト小体 (b) 文献4より改変。

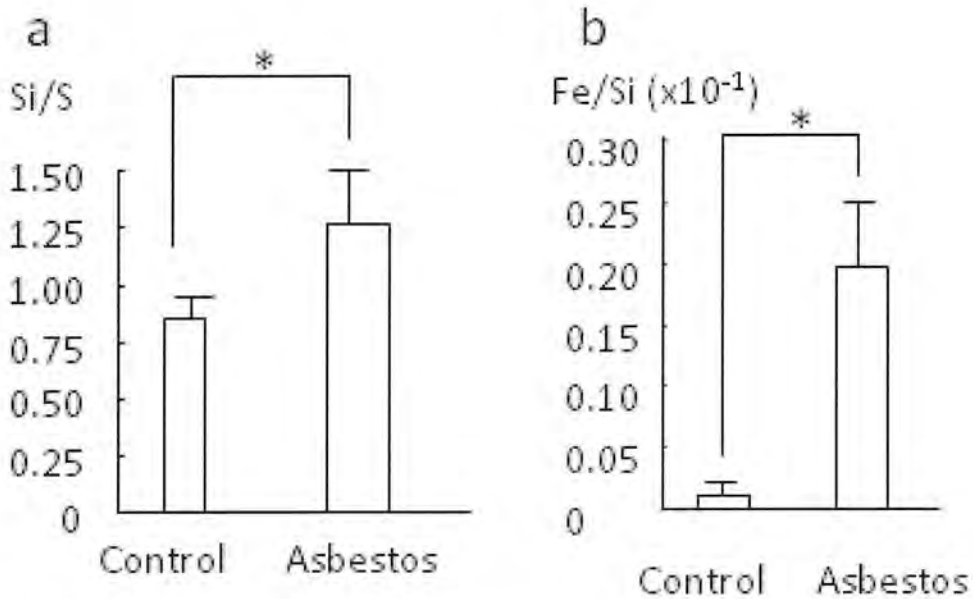


図3 In-air micro-PIXE 解析により算出された肺組織中の Si に対する Fe や Mg の量。Si はアスベスト吸入歴のない患者肺（コントロール）でも検出されるがアスベスト肺（asbestos）にはコントロール肺に比べてはるかに多い Si が検出される。S（硫黄）を組織バックグラウンドとして比較（a）。Fe はアスベスト吸入歴のない患者肺（コントロール）でも検出されるがアスベスト肺（asbestos）にはコントロール肺に比べてはるかに多い Fe が検出される。検出された Si に焦点を絞って照射し Si をバックグラウンドとして比較（b）。

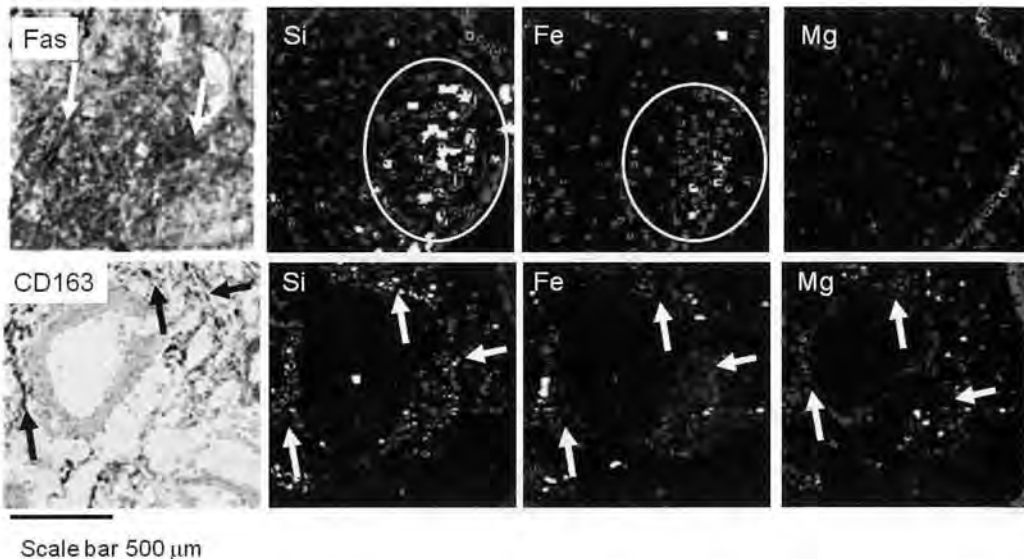


図4 アスベスト肺における Fas 及び CD163 発現とアスベストの局在の検討。
アスベスト肺における Fas 発現はリンパ球や気道上皮に認められ（矢印）、in-air micro-PIXE 解析で得られた Si や Fe の分布領域（円で囲んだ領域）と同様の分布を示した。CD163 の発現はマクロファージに認められ（矢印）、in-air micro-PIXE 解析で得られた Si、Fe 及び Mg の分布領域（矢印）と同様の分布を示した（文献 8 より改変）。

ことが組織障害を引き起こしていることの証明ができればアスベスト吸入による疾患発症の診断や病態解明にも有用である。遺伝的バックグラウンドによりアスベストによって引き起こされる酸化ストレスに対して個々の生体反応に違いはあるかもしれないが、肺組織を破壊するほどのアスベストの組織内沈着の量が類推できればアスベスト肺の進展のリスク評価に有用である。In-air micro-PIXE 解析を用いて特定し得られたアスベストの肺組織沈着の分布を示した PIXE 画像と、疾患関連蛋白質のアスベスト沈着部位との共発現について連続肺組織切片において免疫組織染色法を用いて検討した。アポトーシスシグナル蛋白質 Fas と活動性貪食性マクロファージの細胞表面マーカー CD163 を疾患関連蛋白質として検討した。Fas (CD95) は様々な細胞膜上に発現し Fas ligand と結合しアポトーシスを誘導する⁶⁾。CD163 は単球やマクロファージの細胞膜上に発現するレセプターで、scavenger receptor cystein-rich ドメインを持ち、ヘモグロビン・ハプトグロブリン複合体に結合しヘモグロビンのクリアランスを担う⁷⁾。Fas の発現はリンパ球や気道上皮に観察され in-air micro-PIXE 解析で得られたアスベスト肺組織の Si や Fe の分布領域と同様の分布を示した (図 4a)。CD163 の発現はマクロファージに観察され in-air micro-PIXE 解析で得られたアスベスト肺組織の Si, Fe や Mg の分布領域と同様の分布を示した (図 4b)。アスベスト肺においてこれら蛋白質の発現をもとに、肺組織破壊がある部位のアスベストの主成分である Si, Fe, Mg の量を検討した結果、「アスベスト沈着+、Fas 発現+、肺組織構築が破壊されている領域」は「アスベスト沈着+、Fas 発現-、肺組織構築が破壊されていない領域」に比べ有意にそれら元素量は多かった。CD163 においても同様の結果であった⁸⁾。粉塵が肺組織に多かれ少なかれ沈着した時には何らかの免疫反応がおこることが考えられる

が、組織構築を不可逆的に破壊するほどの肺局所での障害を引き起こすアスベスト沈着量が類推できた。ただ、この in-air micro-PIXE で得られた不可逆的組織破壊を引き起こすアスベストの組織沈着量が、アスベスト肺の暴露の閾値としての目安になるかどうかは従来からのアスベスト肺の目安としての肺胞洗浄液中や組織中のアスベストの本数と比較の必要があり今後のさらなる検討を要すると思われる。

4. In-air micro-PIXE 解析を用いた職業環境誘因による疾病評価

現在アスベスト肺診断は、肺洗浄液中のアスベストの本数や、手術によって得られた肺組織ブロックを溶解して回収されたアスベストの本数で診断をしている。しかしこれには手術によって肺組織を 5g ほど採取しなければならず患者さん自身の負担も大きい。気管支鏡によって得られる肺組織は数ミリグラムで in-air micro-PIXE 解析で高感度にアスベスト沈着が検出できる量である。アスベストの種類は複数あり組成も様々だが、今後 in-air micro-PIXE 解析の改良も加えさらなるアスベストの組成解析の精緻化も検討中である。今後アスベスト肺診断の精緻化と合わせて、アスベストの組織沈着と沈着による組織障害の関連を裏づけすることでアスベスト吸入による疾患発症の診断や病態解明における in-air micro-PIXE の有用性を検証したい。

アスベスト肺以外への in-air micro-PIXE 解析の応用として特発性間質性肺炎 (原因不明の肺線維症) への応用例を紹介する。特発性間質性肺炎と診断された 12 名の患者肺組織を (胸腔鏡下肺生検組織) を検討したところ、特発性間質性肺炎患者肺は、肺線維症でなくかつ粉塵吸入歴のない患者肺と比較し Si や Fe の肺組織中の量は違いがなく、特発性間質性肺炎と診断された患者の多くは粉塵吸入が疾患を修飾している可能性は少ないと考えられ

た⁹⁾。ただ、特発性間質性肺炎12名中2名が他の特発性間質性肺炎患者肺と比較して明らかに肺組織中のFeの含量が多かった。これらの患者肺組織ではFeとFasの共発現が観察され、特発性間質性肺炎診断された患者の中には粉塵粒子が疾患進展に関与している患者が存在する可能性が示唆された。間質性肺炎を引き起こす疾患は複数あるが、特発性間質性肺炎（原因不明）と診断された患者の中には粉塵粒子が疾患進展に関与している患者がいることが本解析法を用いることで証明でき、間質性肺炎の正確な診断と治療につながることが期待される。

In-air micro-PIXEは我が国で開発された独自のものであり高感度の元素解析と疾患関連蛋白質発現の検討による病態の解明にも応用でき、肺以外の臓器への適用も可能である¹⁰⁾。世界保健機構（WHO）は慢性呼吸器疾患が今後増加すること、世界の192の国が環境要因による疾病被害があり、13 - 37%の国が環境改善により疾病を減少させることができ、これにより1300万人死亡が減ると予測している¹¹⁾。従ってリスクアセスメントの方法の確立が必要であると報告している。In-air micro-PIXEは微小な組織切片で環境要因であるアスベストや粉塵の疾患関連性を証明することに優れ、リスクとなる組織中の粉塵粒子の量の決定にも有用である。液晶画面に用いるインジウム吸入による肺組織障害は記憶に新しいところであり¹²⁾、社会や産業の発展に伴う粉塵吸入の新たなリスクは発生すると考えられる。In-air micro-PIXE解析のような元素解析を用いた手法は、大気中の粉塵の解析にも応用できることから¹³⁾、環境中の粉塵と臓器沈着粉塵との比較を行うことも有用であり、種々の社会的及び医療的介入の客観的目安を示すことができる方法の一つと考えられる。

文献

- 1) Beckett WS. Occupational respiratory diseases. *N Engl J Med*. 2000 ; 10 : 406-413.
- 2) Koskinen K, Pukkala E, Martikainen R, et al. Different measures of asbestos exposure in estimating risk of lung cancer and mesothelioma among construction workers. *J Occup Environ Med*. 2002 ; 44 : 1190-6.
- 3) Sakai T, Kamiya T, Oikawa M, et al. JAERI Takasaki in-air micro-PIXE system for various applications. *Nucl Instr And Meth in Phys Res B*. 2002 ; 190 : 271-5.
- 4) Shimizu Y, Dobashi K, Kusakbe T et al. In-air micro-particle induced X-ray emission analysis of asbestos and metals in lung tissue. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008 ; 21 : 567-76.
- 5) Kitamura H, Ichinose S, Hosoya T et al. Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis - elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases. 2007 ; *Pathol Res Pract*. 203 : 575-85.
- 6) Otsuki T, Maeda M, Murakami S et al. Immunological effects of silica and asbestos. *Cell Mol Immunol*. 2007 ; 4 : 261-8.
- 7) Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001 ; 409 : 198-201.
- 8) Matsuzaki S, Shimizu Y, Dobashi K et al. In-air micro-particle induced X-ray emission analysis of asbestos and metals in lung tissue. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 ; 23 : 1-11.
- 9) Shimizu Y, Matsuzaki S, Satoh T et al. Influence of tissue particles on Fas expression in idiopathic interstitial pneumonia : Analysis by in-air micro-PIXE. *Front. Biosci*. 2011 ; E3 : 65-73.
- 10) Nagamine T, Nakazato K, Suzuki K et al. Analysis of tissue cadmium distribution in chronic cadmium-exposed mice using in-air micro-PIXE. *Biol Trace Elem Res*. 2007 ; 117 : 115-26.

- 11) World Health Organization. World Health report-Reducing risks, promoting healthy life. Geneva. 2002.
- 12) Nakano M, Omae K, Tanaka A et al. Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. J Occup Health. 2009 ; 51 : 513-21.
- 13) Saitoh K, Iwata Y, Sera K et al. Characterization of total suspended particulate (TSP) along highway in midsize city in northern Japan. International Journal of PIXE. 2001 ; 11 : 133-147

Application of in-air micro-PIXE analysis on the pathological correlation of particle-induced lung injury

Yasuo Shimizu^{1, 2)}, Kunio Dobashi³⁾

¹⁾ Department of Medicine and Molecular Science, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan.

²⁾ Department of Pulmonary Medicine, Maebashi Red Cross Hospital, 3-21-36 Asahi-cho, Maebashi, Gunma 371-0014, Japan.

³⁾ Gunma University Graduate School of Health Sciences, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8514, Japan

Abstract

Determination of harmful inhaled particles is sometimes difficult in the process of diagnosis in occupational and environmental pulmonary disease. The disease develops by years latency without recognition, and emerges later. The informations about irritant materials can be obtained from World Health Organization (WHO) and several information centers, however those informations have not been enough reflected on practical medicine. In-air micro-particle induced X-ray emission (in-air micro-PIXE) analysis is a one of the methods for elemental analysis, and adoption of this method is applicable to frozen or paraffin-embedded tissue section for the purpose of determination of particle distributions and quantity. There are various particles in the air of environment, and simple inhalation or absorption is not necessary associated with development of disease. Two-dimensional analysis and quantitative analysis using this system can confirm the particle-induced tissue damage by the combination of immunostain for up-regulated protein expression, and can examine other novel protein expressions. Accordingly, in-air micro-PIXE analysis is possibly useful for the purpose of diagnosis and investigation in occupational and environmental disease.

Key words : asbestos, elemental analysis, in-air micro PIXE, occupational lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis

原著

家庭用超音波式加湿器による過敏性肺炎（加湿器肺）の一例

樋口清一¹⁾、入江江美¹⁾、石原真一¹⁾、小林裕幸¹⁾、荒井泰道¹⁾、土橋邦生²⁾

¹⁾ 伊勢崎市民病院 内科、²⁾ 群馬大学大学院保健学研究科

抄 録

症例は40歳、男性。咳嗽、呼吸苦、発熱を主訴に当院入院し、市中肺炎の診断で抗生剤にて加療を行ったところ改善し退院となった。しかし、退院4日後に同様の症状が出現し再入院となった。酸素吸入のみで経過観察したところ、改善が認められた。外泊負荷試験をしたところ、症状の再燃が認められ、住宅環境関連の過敏性肺炎が疑われた。詳細に問診したところ、3年前より毎年冬に加湿器を使用していることが判明した。同加湿器を使用し吸入誘発試験を施行したところ、陽性であった。また、加湿器を使用せず外泊負荷試験を行ったところ、症状の出現は認めなかった。以上の結果より、加湿器による過敏性肺炎と診断した。

キーワード：加湿器、過敏性肺炎、エンドトキシン

緒言

加湿器や空調装置から発生する微生物による過敏性肺炎は換気装置肺といわれる。本邦における住宅関連過敏性肺炎の大多数は夏型過敏性肺炎であるが、換気装置肺は4.3%と報告されており¹⁾、比較的稀な疾患である。しかし、近年家庭用加湿器の使用頻度は増加してきていると思われ、今後増えてくる可能性があると思われる。今回、家庭用超音波式加湿器による過敏性肺炎（加湿器肺）の1例を経験したので報告する。

症例

患者：40歳、男性、溶接工。

主訴：咳嗽、呼吸苦、発熱。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴20本/日×20年、ペットなし、海外渡航歴なし、定期内服薬なし。

現病歴：平成22年1月咳嗽、呼吸苦、発熱を主訴に当院入院、市中肺炎の診断で抗生剤にて加療を行ったところ改善し退院となった。しかし、退院4日後に同様の症状が出現し再入院となった。

身体所見：身長167.6cm、体重65.1kg、体温36.2℃、血圧113/71mmHg、脈拍87/分・整、S_oO₂ 92% (room air)、両下肺背側でfine crackleを聴取、浮腫はなく、表在リンパ節は触知しなかった。

〒372-0817

群馬県伊勢崎市連取本町12-1

伊勢崎市民病院 内科

樋口清一

TEL: 0270-25-5022 FAX: 0270-25-5023

E-mail: higuse1971@yahoo.co.jp

Table 1 Laboratory findings

Hematology		抗核抗体	陰性
WBC	18600 / μ l	リウマチ因子	陰性
Neutrophil	78 %	IgG	1125mg/dl
Lymphocyte	13 %	抗 Jo-1 抗体	7.0U/ml
Eosinophil	3 %	抗 SS-A 抗体	7.0U/ml
Monocyte	6 %	抗 SS-B 抗体	7.0U/ml
Hb	15.5 g/dl	β -D グルカン	5.0 pg/ml
PLT	39.7×10^4 / μ l	マイコプラズマ IgM	陰性
ESR	56 mm/h	インフルエンザ抗原	陰性
Biochemistry		Tricosporon Asahii 抗体	陰性
TP	6.9 g/dl	Urinalysis	
T.Bil	0.57 mg/dl	レジオネラ抗原	陰性
AST	18 IU/l	肺炎球菌抗原	陰性
ALT	14 IU/l	Blood gas analysis (room air)	
LDH	210 IU/l	pH	7.414
ALP	316 IU/l	PaCO ₂	40 Torr
BUN	10 mg/dl	PaO ₂	67 Torr
Cr	0.77 mg/dl	HCO ₃ ⁻	25.4mEq/l
Na	138 mEq/l	Pulmonary function test	
K	4.2 mEq/l	VC	2.1 L
Cl	103 mEq/l	%VC	59 %
Serology		FEV _{1.0}	1.96 L
CRP	2.76 mg/dl	FEV _{1.0} %	83.76 %
KL-6	192 U/ml	Sputum	
SPD	352 ng/ml	culture	陰性

検査所見 (Table 1) : 白血球数、血小板数、CRP、SPD の上昇、赤沈の亢進を認めた。また、各種自己抗体は陰性であった。感染症関連の検査では、有意な所見を認めなかった。また、*Trichosporon Asahii* 抗体も陰性であった。血液ガス分析では PaO₂ 67Torr と低酸素血症を認め、肺機能検査では % VC59% と拘束性障害を認めた。

画像所見 : 胸部レントゲン (Fig.1) では、両下肺野に網状影を認めた。CT (Fig.2) では

両側下葉を中心に小葉間隔壁の肥厚、斑状影を認めた。

気管支鏡検査 (Table 2) : 経気管支鏡的肺生検 (TBLB) では、肉芽腫を伴わない非特異的な気管支炎、胞隔炎の所見を認めた。鉄染色は陰性であった。また、気管支肺胞洗浄液 (BALF) では、細胞数の増加、好中球、リンパ球、好酸球の上昇を認め、CD4/8 比は 1.52 と正常で、塗沫、培養、細胞診は陰性であった。



Fig.1
The chest X-ray film showed diffuse infiltrative shadows in the bilateral lower lung fields.



Fig.2
The chest CT showed diffuse and non-segmental ground-glass appearance and interlobular septal thickening in the bilateral middle and lower lobes.

Table 2 Bronchofiber scope

TBLB : 右 S⁸ より施行

Non-specific inflammatory changes with bronchiolitis
and alveolitis without granulomas.

鉄 染 色 : 陰性

BALF : 右 B⁵ より施行

回 収 率 : 90ml/150ml=60%

細 胞 数 : 1.52×10^6 /ml

細胞 分画 : 好中球 20.6%, リンパ球 31.6%, 好酸球 7.1%,

マクロファージ 40.7%

C D 4 / 8 : 1.52

塗 抹 : 陰性

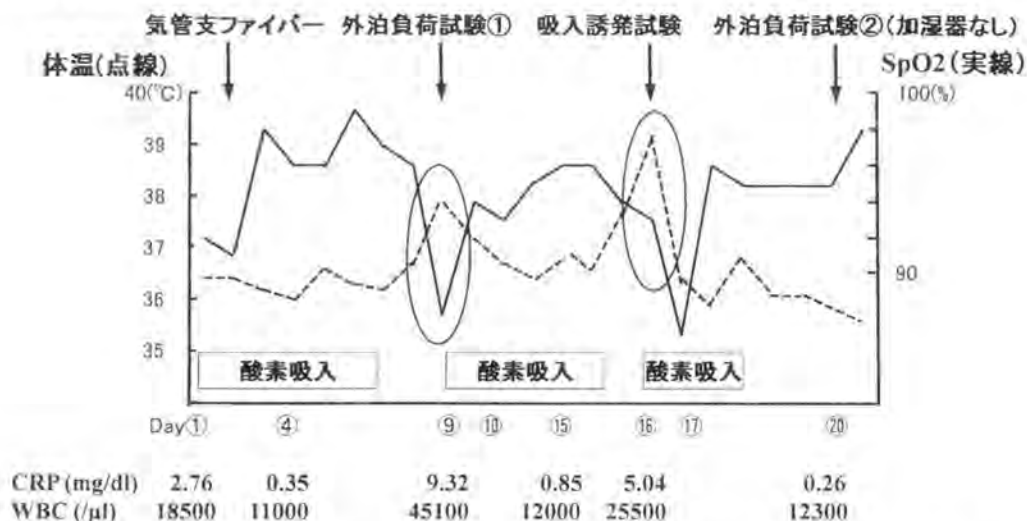
培 養 : 陰性

細 胞 診 : 陰性

経過 (Table 3) : 退院後まもなくの再燃である点や、画像所見、検査所見、TBLB、BALF の所見等より、何らかの過敏性肺炎を第一に疑い酸素投与のみで経過観察したところ、数日間、症状、画像所見、検査所見の改善が認められた。第 9 病日に外泊負

荷試験を施行したところ、症状の再燃が認められ、住宅環境関連の過敏性肺炎が疑われた。冬の発症であり、住宅は築 3 年と新しく、*Trichosporon asahii* 抗体も陰性で夏型過敏性肺炎は考えにくく、詳細に問診したところ、3 年前より加湿器を冬季に使用していることが

Table 3 Clinical course



加湿器への暴露に一致した発熱・SpO2の低下・WBC・CRPの上昇

Table 4 Inhalation provocation test

	吸入前	吸入後
胸部 X-P	浸潤影なし	両下肺野に浸潤影出現
WBC (/μl)	12000	25500
CRP (mg/dl)	0.85	5.04
体温 (°C)	36.8	39.0
SpO2 (%)	97	93

判明した。在宅時は常に使用していたとのことで加湿器を原因として疑い、第16病日に院内にて同加湿器を使用し吸入誘発試験（Table 4）を施行した。誘発試験開始後6時間ほどで咳嗽、呼吸苦、発熱が出現し、 S_pO_2 も低下、血液検査でも、白血球数、CRPの上昇、胸部レントゲン上浸潤影の出現が認められた。これらの症状、検査所見、画像所見は経過観察のみで数日で改善した。また、第20病日に加湿器を使用しないように指示し外泊負荷試験を行ったところ、症状の出現は認められなかった。厚生労働省特定疾患・びまん性肺疾患調

査研究班による過敏性肺炎診断の手引きならびに診断基準（1990）²⁾の、1. 臨床像 臨床症状および検査所見、2. 発症環境（空調病、加湿器肺はこれらの機器の使用と関連して起こる）、4. 吸入誘発試験、の項目を満たし、加湿器による過敏性肺炎（加湿器肺）と診断した。その後も、症状の再燃はなく加湿器を除去して退院となった。退院2週間後の胸部CTでは、両側下葉主体に認められた陰影は消失しており、現在に至るまで再燃は認めていない。

加湿器は、家庭用の超音波式加湿器で、3



Fig.3

The basin of humidifier was not cleaned nor was old water removed.

年前から毎年冬に使用しており、この間洗浄は全くされていなかった。振動子槽 (Fig.3) の水のグラム染色ではグラム陰性桿菌を認め、培養からも同定不能なグラム陰性桿菌が検出された。また、同水より 625pg/ml のエンドトキシンが検出された。

考察

過敏性肺炎は、真菌、細菌、動物の異種蛋白などの有機物あるいはイソシアネートなどの化学物質の反復吸入の結果生じた特異抗体や感作リンパ球が原因抗原と肺局所で免疫反応を起こすアレルギー性疾患である (Ⅲ型およびⅣ型アレルギー反応)³⁾。本邦における過敏性肺炎の大多数は夏型過敏性肺炎で、安藤らの報告によれば、夏型過敏性肺炎 74.4%、農夫肺 8.1%、換気装置肺 (空調病・加湿器肺) 4.3%、鳥飼病 4.1% とされている¹⁾。換気装置肺は、1970 年に Banaszak らにより、好熱性放線菌に汚染された空調器が原因の過敏性肺炎として最初に報告されている⁴⁾。本邦では、1978 年の阿部らによる加湿器肺の報告が最初である⁵⁾。加湿器肺の原因菌については海外では好熱型加湿器が多いため、*Thermoactinomyces vulgaris* などの好熱性放線菌が多く報告されているが、本邦では水

温が 30℃ 程度までしか上昇しない超音波式加湿器が多く、好熱性放線菌の関与は稀と考えられている⁶⁾。本邦では、*Flavobacterium*、*Alcaligenes faecalis*、*Yersinia pseudotuberculosis* などのグラム陰性桿菌、*Cladosporium*、*Rhodotorula*、*Candida*、*Cephalosporium* などの真菌が原因として報告されている⁷⁾。つまり、加湿器肺においては、夏型過敏性肺炎における *Trichosporon asahii* のように原因菌がはっきりと特定されているわけではなく、加湿器から繁殖した様々な微生物が原因抗原となりうると思われる。本症例では、加湿器水より同定不能のグラム陰性桿菌が検出されたが、沈降抗体は施行できていないため原因抗原かどうかは不明であった。

また、加湿器水からはエンドトキシンも検出されており、エンドトキシンが病態形成に関与した可能性もあると思われる。エンドトキシンは経気道のまたは経脈管的に肺に作用し、濃度依存性に肺障害を惹起することが知られている⁸⁾。エンドトキシンは 20 - 50ng/ml レベルの大気濃度で粘膜刺激症状を引き起こし、100 - 200ng/ml の濃度で気管支攣縮を引き起こしうるとされ、国際労働衛生委員会 (International Commission on Occupational Health: ICOH) によると、1000 - 2000ng/ml を超える濃度のエンドトキシンが有機粉塵中毒症候群 (organic dust toxic syndrome: ODS) の原因となるとされている⁹⁾。ODS は、気道と肺胞を侵す急性炎症性病態で、症状は発熱、倦怠感などのインフルエンザ様の全身症状を含めて、過敏性肺炎の急性期症状に酷似するとされる。ただし、ODS では胸部レントゲン上の異常影は認められず、労作性呼吸困難などの呼吸器症状が持続しないとされていて、過敏性肺炎とは区別されている。本症例の加湿器水中のエンドトキシンが、大気中に散布され吸い込まれるときにどのくらいの濃度になるのかは不明であるが、閉め切った室内での加湿器による散布だとすれば、本

症例のエンドトキシンの濃度（625pg/ml）でも ODTS を引き起こす可能性はあるものと考えられる。しかし、同居している家人には、同様の症状はなくエンドトキシンの病態形成への影響がどのくらいあったのかは推測の域をでない。

過敏性肺炎は、急性期に診断し原因抗原を除去できれば完治させることができる疾患である。そのため、早期診断、原因特定は非常に重要であり、非定型肺炎を診た時に過敏性肺炎も念頭に置き詳細に問診を行うこと、特に生活環境の問診、調査は必要不可欠であると思われる。今回の症例もそうであったが、環境から離れることで改善してしまい治療の効果があつたと錯覚してしまうことがあり注意が必要である。

結語

近年、家庭用超音波式加湿器の使用頻度は増加してきていると思われるが、過敏性肺炎の原因としての認知度は医療従事者も含め低いと思われ今回報告した。

文献

- 1) Ando M, Konishi K, Yoneda R, et al. Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in

patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung: Report of a nationwide epidemiologic study in Japan. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 1002-1009

- 2) 米田良蔵. 過敏性肺炎診断の手引きと診断基準. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成2年度報告書. 1990; 13-15
- 3) 安藤正幸, 菅 守隆, 中川和子. 屋内環境汚染と過敏性肺炎, アレルギーの臨床 1996; 16: 826-831
- 4) Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN, et al. Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N Engl J Med* 1971; 283: 271-276
- 5) 阿部澄子, 三好 均, 藤川目見成, 他: 過敏性肺臓炎 *Thermoactinomyces Vulgaris* による1例. 日胸疾会誌 1978; 16: 363 (抄録)
- 6) 須田隆文, 千田金吾. 空調病, 加湿器肺. 呼吸器科 2003; 4: 315-322
- 7) 源馬 均, 佐藤篤彦, 豊嶋幹生, 他. 加湿器肺の臨床. 日胸 1996; 55: 532-541
- 8) 仲谷善彰, 塩田知美, 坂本匡一, 他. 多数の抗原とエンドトキシンの関与が疑われた加湿器肺の1例. 日胸疾会誌 1997; 35: 1232-1237
- 9) 白井 裕. 有機粉塵と気道炎症 環境・職業暴露の問題点. *The Lung perspectives* 2008; 16: 32-36

A case of hypersensitive pneumonitis associated with home ultrasonic humidifier (humidifier lung)

Seiichi Higuchi¹⁾, Emi Irie¹⁾, Shinichi Ishihara¹⁾, Hiroyuki Kobayashi¹⁾,
Taidoh Arai¹⁾, Kunio Dobashi²⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, Iseaki Municipal Hospital

²⁾ Gunma University Graduate School of Health Sciences

Abstract

In January, 2010, a 40-year-old man, with no specific medical history, presented to our emergency department with dry cough, fever, and dyspnea. He was a current smoker (20 cigarettes per day for 20 years), and his occupation was a welder. Chest x-ray film showed diffuse infiltrative shadows in the bilateral lower lung fields. He was admitted to our hospital and received antibiotics with a diagnosis of community-acquired pneumonia. His condition was improved and he was discharged from our hospital. After four days of returning home, symptoms recurred and he was readmitted to our hospital.

The symptoms, laboratory data, and radiographic findings were gradually improved by only oxygen inhalation. Hypersensitive pneumonitis (HP) was suspected according to these results, and the environmental provocation test by returning home was performed. The result was positive. A detailed history revealed that the symptoms occurred after use of a home ultrasonic humidifier. The humidifier was the type of a permanent basin to which water was added as need. The humidifier had been used extensively in every winter for three years because of extremely dry environment in his house. The basin was not cleaned nor was old water removed. The humidifier was suspected as the cause. A challenge test with the use of the humidifier was performed. The result was positive. And the environment provocation test by returning home without using the humidifier was negative. Therefore, we diagnosed this case as humidifier lung. We highlight that a home ultrasonic humidifier can be one of the causes of a home-related HP and to take a detailed environmental history is very important.

Key words : humidifier, hypersensitive pneumonitis, endotoxin

原 著

アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜内浸潤好酸球の電顕像 —年齢と性差による検討

石井譲治¹⁾、伊藤周史²⁾、内藤健晴²⁾

¹⁾ 名古屋市衛生研究所、²⁾ 藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室

抄 録

【背景、目的】アレルギー疾患には性差や年齢差がみられる。我々は通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜内浸潤好酸球数とその脱顆粒形態および特異顆粒放出状態について男女差および年齢差を調べた。

【対象、方法】藤田保健衛生大学および関連病院の耳鼻咽喉科にて手術を行った通年性アレルギー性鼻炎患者 30 名のうち、男女差については年齢構成を類似させた 6 名ずつ、年代別では 10 歳代 8 名、20 歳代 10 名、30-40 歳代 6 名、50 歳代 6 名の鼻粘膜内に浸潤した好酸球数、好酸球脱顆粒形態、特異顆粒放出状態を光顕と電顕で観察し比較検討した。

【結果】通年性アレルギー性鼻炎患者の男女では浸潤好酸球数、好酸球脱顆粒形態、特異顆粒放出状態にそれぞれ差は認められなかった。また年代別でもそれぞれに有意差はみられなかった。

【結語】通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜に浸潤している好酸球数やその脱顆粒形態、特異顆粒放出状態で性別、年齢による特徴的な所見は得られなかった。

キーワード：通年性アレルギー性鼻炎、ジェンダー、年齢、好酸球、脱顆粒

緒言

アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜内に浸潤した好酸球の役割は現在なお十分には解明されていない。しかし、その一部が鼻汁中に遊走し、その鼻汁中好酸球の有無はアレルギー性鼻炎の診断に用いられている。好酸球は骨髄で幹細胞より分化・増殖し、末梢血から血管周囲

組織に遊走、局所でその機能を発揮すると考えられている。

一方、免疫反応やアレルギー性疾患の発症、重症度に関しては性差や年齢差が存在することが様々な疫学的^{1,2,3,4)}あるいは実験的研究^{5,6,7)}によって明らかにされている。アレルギー性鼻炎患者については、その有病率を男女別にみると通年性アレルギー性鼻炎患者は 5 歳以上のすべての年代で男性の方が女性より多い傾向^{8,9)}であり、一方、スギ花粉症患者では 10 歳代から 40 歳代までは女性の方がやや多い。年代別有病率は通年性アレルギー性鼻炎

愛知県名古屋瑞穂区萩山町 1-11
名古屋市衛生研究所
石井譲治
TEL: 052-841-1511 FAX: 052-841-1514
E-mail: rnbdeiken@sa.starcat

患者では10歳代、20歳代が多く、スギ花粉症患者の有病率は30歳代、40歳代がピークとなっている。しかし、アレルギー疾患の性差および年齢差が好酸球とどのように関係しているかは耳鼻咽喉科領域においても現在のところ不明であり、好酸球細胞の鼻粘膜内浸潤に男女間や年代による量的な違いがあるかどうかなどは報告されていない。

今回、我々は通年性アレルギー性鼻炎患者（季節性抗原の明確な患者は除外した）の鼻粘膜内の病態に関係すると思われる好酸球について男女間および年代別に好酸球数、好酸球脱顆粒形態、特異顆粒放出状態について調べたので報告する。

対象と方法

1) 対象

1998年と1999年に藤田保健衛生大学病院およびその関連病院の耳鼻咽喉科にて手術を行ったHDあるいはダニ、またはその両方に陽性であった通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜上皮直下固有層内に存在する好酸球をat randomに光顕（400倍）で数え、5個以上存在した30名（男性23名、女性7名）を対象とした。年齢は13歳から67歳（平均年齢30.9歳）、重症度は重症例19名、中等症例11名である。重症度は日本アレルギー学会アレルギー疾患治療ガイドライン2009年版にしたがって分類した。

2) 組織標本作製

採取した下鼻甲介粘膜を約2mmから5mm角の大きさに細片し、2% glutaraldehydeで前固定を行った。Phosphate buffer saline (PBS)にて2回洗浄後、1% osmium tetroxideで後固定した。さらにPBSで2回洗浄後50%、70%、80%、90%、100%エタノール系列で脱水した。次に100%エタノール:QY-1の溶液、さらにQY-1:樹脂=1:1溶液で処理した後、樹脂5mlを加え、4℃でovernightさせた。翌日、試料をビームカプセルに移し、樹脂を加

えて70℃で24時間加温し、包埋した。

3) 組織標本の観察方法

A) 光学顕微鏡的観察

a) 鼻粘膜内好酸球数

好酸球観察のための染色には加温 Diff-Quik 染色を用いた。すなわち試料を2 μ mの厚さに切り、スライドガラス上の水滴に載せ、ホットプレート上（50℃～70℃）にて数分間加温後、14% sodium methoxide in methanol 溶液にて5分浸漬した。Methanol 溶液で洗浄後、水洗、Diff-Quik 染色液 I を加えて、ホットプレート上で約7分間加温染色した。水洗後 Diff-Quik 染色液 II で1分間染色、水洗後風乾し、エンテラニューで封入した。400倍にてat randomに上皮下固有層10視野観察し、1視野あたりの平均値を求めその症例の浸潤好酸球数とした。

B) 電顕的観察

光顕の観察試料と同一試料の切面より超薄切片を作成し、1%リンタングステン酸溶液と鉛染色液で二重染色後、透過型電子顕微鏡（日本電子100CX）にて好酸球を観察した。

a) 好酸球脱顆粒形態の観察

好酸球の脱顆粒形態は好酸球50個を無作為に選択し、Erjefältら¹⁰⁾の分類を参考に5つのサブタイプに分類した（Fig.1）。すなわち

1) 正常好酸球：特異顆粒のmatrixやcoreに変化が見られない。

2) Piecemeal degranulation（以下PMDと略す）：細胞自体は正常で特異顆粒が部分的あるいは全体に空胞化したもの。

3) 好酸球崩壊（Eosinophil lysis）：細胞染色質の融解と完全な細胞膜の消失

4) アポトーシス好酸球：クロマチンは凝縮しているが、細胞膜は壊れていないし器官の拡張もない。

5) Cfegs（Clusters of free eosinophil granules）：識別可能な細胞外好酸球顆粒の3個以上の集まりがあるのを1)～4)の比較として1細胞として数えた。

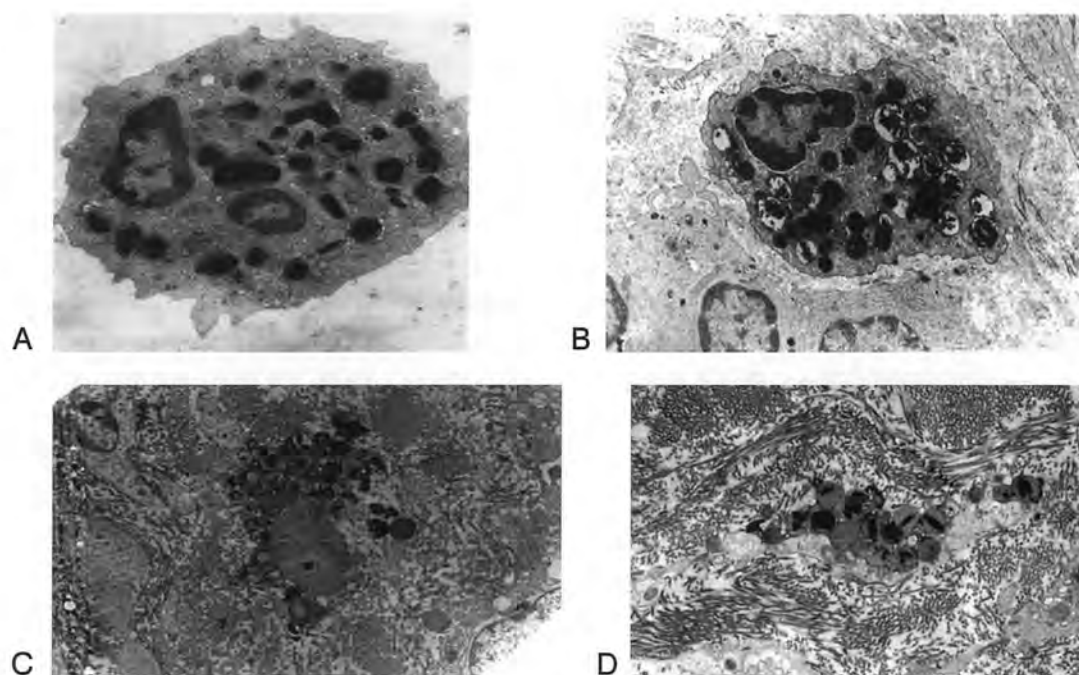


Fig.1 Electron microscopic findings of eosinophil in the nasal mucoa
 (A) : Eosinophil with intact specific granule (magnificant : $\times 10250$)
 (B) : Piecemeal degranulation (PMD) eosinophil with structural change in specific granule (magnificant $\times 8500$)
 (C) : Eosinophil lysis. The plasma membrane is disappeared (magnificant $\times 6000$)
 (D) : Clusters of free eosinophil granules (Cfegs) (magnificant $\times 11250$)

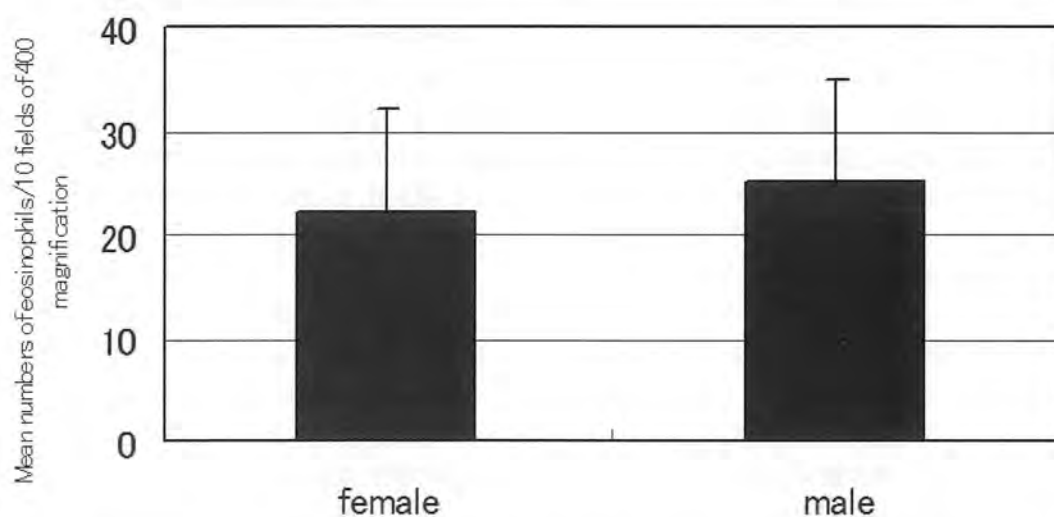


Fig.2 Comparison of eosinophilia in the nasal mucosa between female (n=6) and male (n=6) in perennial allergic rhinitis patients

b) 好酸球特異顆粒放出状態の観察

鼻粘膜固有層浅層に存在する正常好酸球、PMD 好酸球の細胞質に存在する特異顆粒 500 個を無作為に選択し、既報¹¹⁾のごとく、1) 正常顆粒、2) matrix のみ脱顆粒 (以下 M 脱顆粒)、3) core のみ脱顆粒 (以下 C 脱顆粒)、4) matrix, core 両方の脱顆粒 (以下 MC 脱顆粒) に分けてその数を求めた。脱顆粒とは正常顆粒と比較して特異顆粒内の matrix あるいは core の電子密度が明かに薄いものとした。破壊された顆粒や限界膜がはっきりしない顆粒については判定から除外した。

4) 統計処理

数値は断りのない限り mean $\pm$ SD で表現し、有意差の検定は U 検定および Kruskal-Wallis 検定を用いた。P<0.05 を統計学的に有意差ありとした。

結果

1) 年齢をほぼ同一とした通年性アレルギー性鼻炎患者男女それぞれ 6 名 (男性 34.5 $\pm$ 17.2 歳、女性 34.5 $\pm$ 16.9 歳) ずつの鼻粘膜内浸潤好酸球数、好酸球脱顆粒形態、好酸球特異顆粒放出状態を Fig2-4 に示す。浸潤好酸球数は男性が 25.0 $\pm$ 12.7 個、女性が 22.2 $\pm$ 13.6 個 (P=0.916) (Fig.2)、好酸球脱顆粒形態は正常好酸球が男性は 6.5 $\pm$ 14.1 個、女性が 10.2 $\pm$ 16.3 個 (P=0.715)、PMD が男性は 33.2 $\pm$ 19.3 個、女性が 29.2 $\pm$ 15.7 個 (P=0.753)、好酸球崩壊が男性 9.2 $\pm$ 11.1 個、女性 4.5 $\pm$ 6.4 個であった (P=0.588)。Cfegs は男 1.2 $\pm$ 2.4 個、女 4.5 $\pm$ 7.2 個であった (P=0.141) (Fig.4)。アポトーシス好酸球は見られなかった。好酸球特異顆粒放出状態は正常顆粒が男性は 256.2 $\pm$ 156.8 個、女性が 243.6 $\pm$ 141.9 個 (P=0.753)、matrix のみ脱顆粒は男性が 126.2 $\pm$ 68.5 個、女性が 128.2 $\pm$ 90.9 個 (P=0.917)、core のみ脱顆粒は男性が 3.3 $\pm$ 4.8 個、女性が 8.7 $\pm$ 7.8 個 (P=0.093)、matrix, core 両方脱顆粒では男性 117.7 $\pm$ 94.2 個、女性 91.2 $\pm$ 93.0 個 (P=0.753)

であった。すべて男女間では有意差はみられなかった (Fig.3)。

2) 通年性アレルギー性鼻炎患者 10 歳代 8 名 (平均年齢 14.5 $\pm$ 3.0 歳)、20 歳代 10 名 (平均年齢 24.2 $\pm$ 2.5 歳)、30, 40 歳代 6 名 (平均年齢 38.2 $\pm$ 8.3 歳)、50 歳以上 6 名 (平均年齢 58.7 $\pm$ 4.8 歳) の鼻粘膜内浸潤好酸球数、好酸球脱顆粒形態、好酸球特異顆粒放出状態の結果を Fig5-7 に示す。浸潤好酸球数は、10 歳代 (8 名) 17.8 $\pm$ 10.3 個、20 歳代 (10 名) 25.8 $\pm$ 13.2 個、30,40 歳代 (6 名) 21.3 $\pm$ 13.9 個、50 歳以上 (6 名) 17.8 $\pm$ 12.6 個 (Fig.5)、好酸球脱顆粒形態の正常好酸球数は 10 歳代 (8 名) 9.4 $\pm$ 11.3 個、20 歳代 (10 名) 7.9 $\pm$ 15.9 個、30,40 歳代 (6 名) 5.8 $\pm$ 14.3 個、50 歳以上 (6 名) 13.2 $\pm$ 19.3 個、PMD 好酸球数は 10 歳代 (8 名) 37.6 $\pm$ 10.4 個、20 歳代 (10 名) 35.7 $\pm$ 17.8 個、30,40 歳代 (6 名) 29.7 $\pm$ 17.4 個、50 歳以上 (6 名) 31.3 $\pm$ 18.3 個、崩壊好酸球数は 10 歳代 (8 名) 2.4 $\pm$ 3.0 個、20 歳代 (10 名) 6.1 $\pm$ 11.4 個、30,40 歳代 (6 名) 8.3 $\pm$ 5.7 個、50 歳以上 (6 名) 5.2 $\pm$ 8.5 個、Cfegs は 10 歳代 (8 名) 0.6 $\pm$ 1.2 個、20 歳代 (10 名) 0.3 $\pm$ 0.9 個、30,40 歳代 (6 名) 4.5 $\pm$ 7.4 個、50 歳以上 (6 名) 0.3 $\pm$ 0.5 個 (Fig.6)、好酸球特異顆粒放出状態では正常顆粒数が 10 歳代 (8 名) 293.3 $\pm$ 161.6 個、20 歳代 (10 名) 268.7 $\pm$ 150.4 個、30,40 歳代 (6 名) 265.0 $\pm$ 129.3 個、50 歳以上 (6 名) 266.8 $\pm$ 162.7 個、M 脱顆粒数が 10 歳代 (8 名) 94.9 $\pm$ 67.5 個、20 歳代 (10 名) 129.3 $\pm$ 70.7 個、30,40 歳代 (6 名) 130.3 $\pm$ 73.6 個、50 歳以上 (6 名) 114.8 $\pm$ 72.4 個、C 脱顆粒数が 10 歳代 (8 名) 5.9 $\pm$ 11.7 個、20 歳代 (10 名) 4.8 $\pm$ 7.8 個、30,40 歳代 (6 名) 1.8 $\pm$ 1.9 個、50 歳以上 (6 名) 10.5 $\pm$ 11.0 個、MC 脱顆粒数が 10 歳代 (8 名) 106.0 $\pm$ 103.1 個、20 歳代 (10 名) 97.2 $\pm$ 89.8 個、30,40 歳代 (6 名) 102.8 $\pm$ 59.6 50 歳以上 (6 名) 111.2 $\pm$ 103.1 個 (Fig.7) で年代別では各項目でそれぞれに有意差はみられなかった。

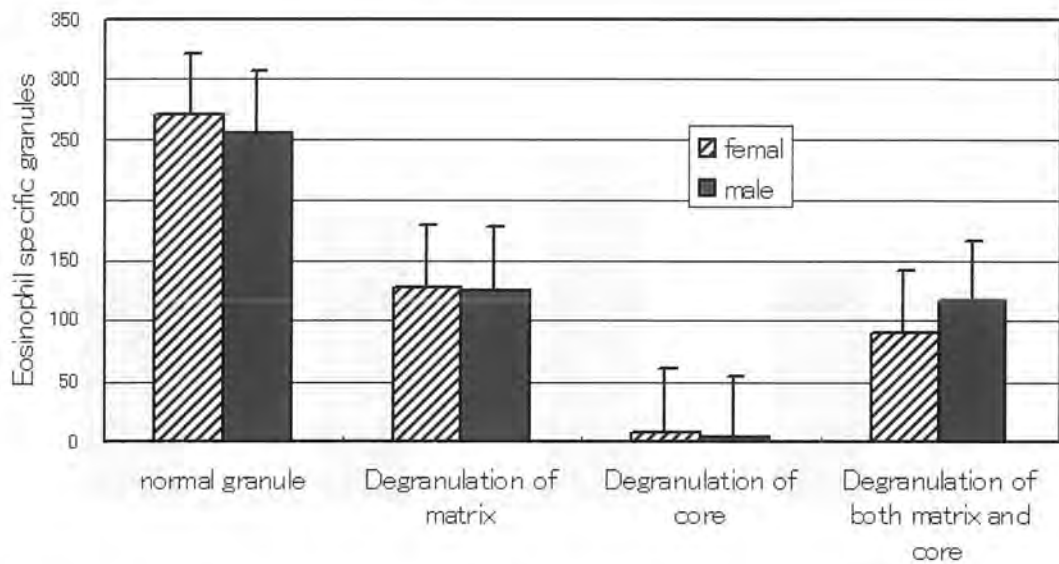


Fig.3 Comparison of numbers of four types of eosinophil specific granules in the nasal mucosa between female (n=6) and male (n=6) in perennial allergic rhinitis patients

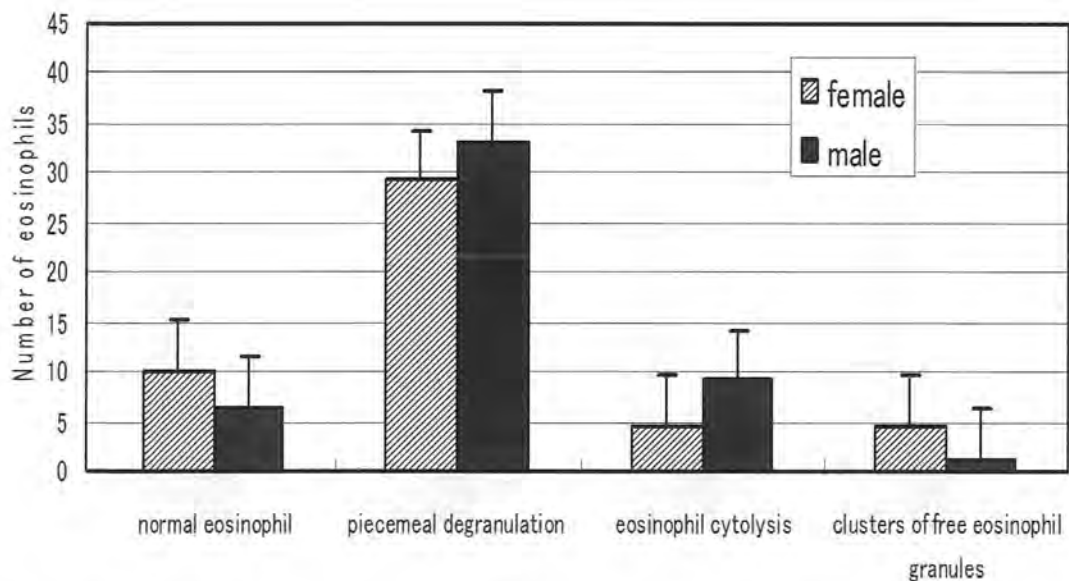


Fig.4 Comparison of degranulation pattern of eosinophil granulocytes in the nasal mucosa between female (n=6) and male (n=6) in perennial allergic rhinitis patients

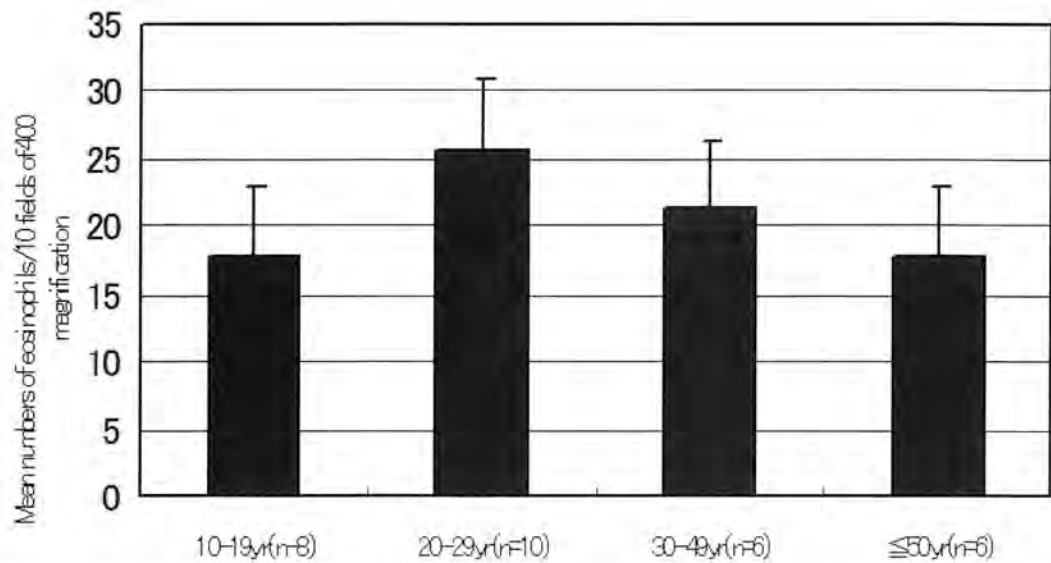


Fig.5 Numbers of eosinophilia among four age groups in the nasal mucosa of perennial allergic rhinitis patients

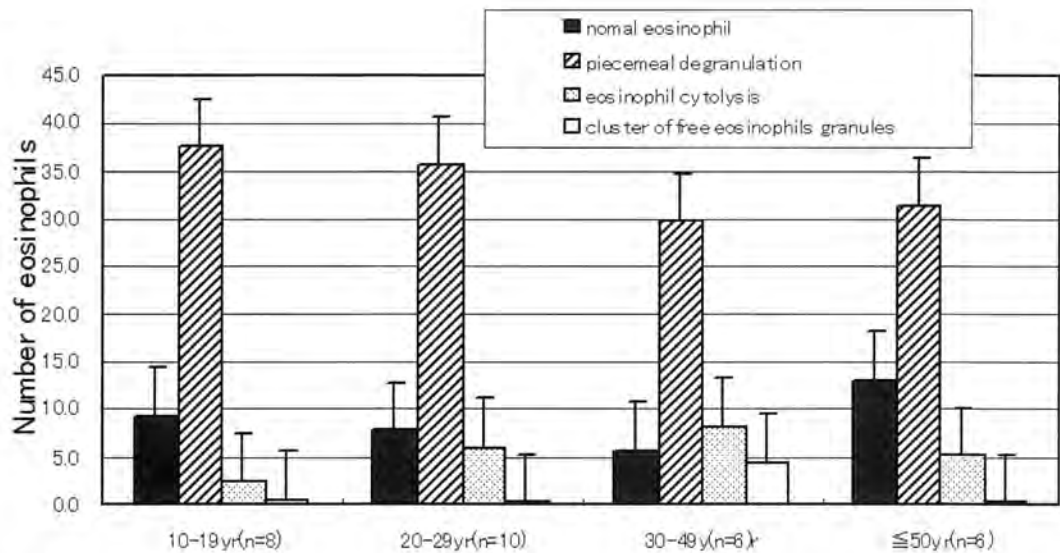


Fig.6 Comparison of degranulation pattern of eosinophil granulocytes in different age group in perennial allergic rhinitis patients

考察

今回の調査結果では通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜内好酸球数、好酸球脱顆粒形態、好酸球特異顆粒放出状態には男女差、年代差はみられなかった。

馬場ら⁸⁾が1998年に全国の耳鼻咽喉科医を対象に調べた通年性アレルギー性鼻炎患者の男女の有症率をみると5歳以上のすべての年齢で男性の方が女性より多い。男性のみを年代別にみても10歳代が最も多く30%を超え、次が20歳代で20%後半を示し、30歳代、40歳代が20%前半、50歳以上では10%前後となっている。今回用いた通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜試料は1998年から1999年にかけて採取した検体である。すべての患者が通年性アレルギー性鼻炎と診断されており、重症と中等症患者であった。我々は既報¹²⁾において重症患者と中等症患者では鼻粘膜内の好酸球数、好酸球特異顆粒放出状態に差がないことから、今回の調査では重症患者と中

等症患者を分けずに検討した。

一般的に人や動物では雄性より雌性の方が特異的免疫疾患に罹りやすく³⁾、また外的抗原に対しても強い免疫反応を起こしやすいと言われている^{4,5)}。喘息患者は女性の方が多く、特に難治性となると女性の方が4倍以上の多いことも示されている¹³⁾。しかし、通年性アレルギー性鼻炎患者の罹患率は男性に多く、これら性差の相違の原因は不明である。

性別の違いによる鼻粘膜内好酸球数を調べた報告は動物においてみられる。Yamamotoら¹⁴⁾がCBA/JマウスをphospholipaseA₂(PLA₂)で感作した結果、鼻粘膜内の好酸球数にはオス、メスで差は見られなかったとしている。また、*Schistosoma mansoni* egg antigen (SEA) に high responder である BALB/C マウスに SEA の感作をした場合でも鼻粘膜内好酸球数に性差はみられなかったとし、性は鼻粘膜内好酸球増多には関与していないと報告している。IL-5 の量も差はなかったと記して

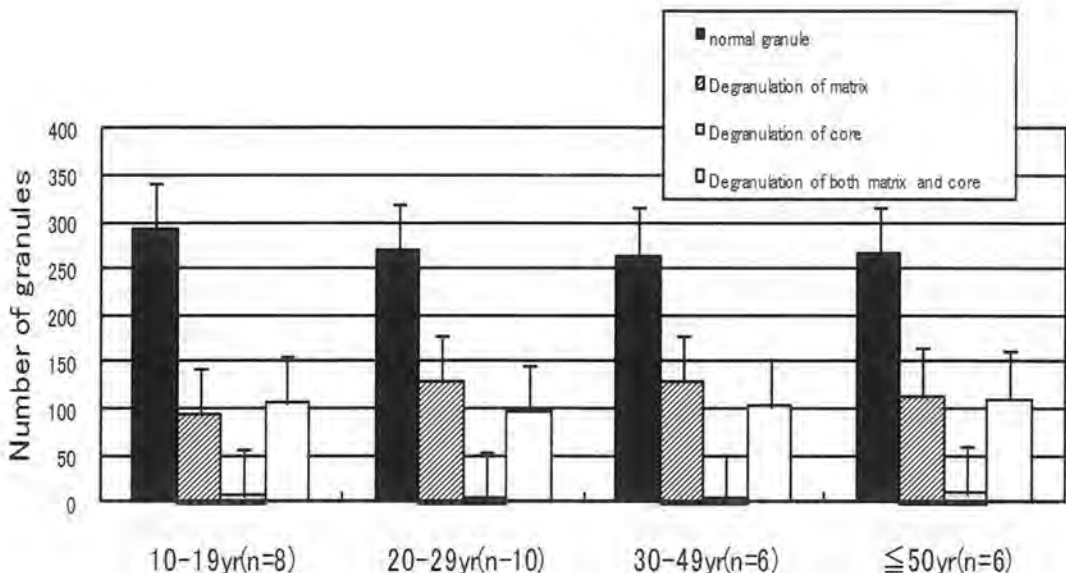


Fig.7 Comparison of type of eosinophil specific granule in different age group in perennial allergic rhinitis patients

いる。我々の通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜内好酸球数に男女差がみられなかったヒトの結果はそれを示唆するものと考える。

好酸球脱顆粒形態について正常好酸球、PMD 好酸球、好酸球崩壊、Cfegs に男女間で差はみられなかった。男女とも PMD 好酸球が大部分を占め、崩壊好酸球や Cfegs 好酸球は非常に少なかった。グラフからみると女性の方が PMD 好酸球と崩壊好酸球が多い傾向を示したが、その数に有意差はみられなかった。しかし、個々の症例では崩壊好酸球の割合が半分以上を占める検体もみられた。好酸球の主たる脱顆粒形式は PMD と細胞崩壊の 2 種類が存在すると考えられている¹⁵⁾。好酸球崩壊は細胞膜が何らかの刺激により崩壊し顆粒が組織内に散乱する。モルモットを用いた実験では細胞崩壊は抗原暴露後即座に誘導されると報告され、抗原暴露後の顆粒放出と上皮障害に関連があることも示されている^{16,17)}。Watanabe も好酸球が細胞崩壊することによって脱顆粒し、顆粒タンパクが上皮を障害、過敏性を加速させると述べている^{18,19)}。しかし、鼻粘膜組織内の好酸球脱顆粒形態についての性差や性ホルモンなどの影響に関する報告はほとんどなく、抗原暴露後の時間的経過に関連があるかもしれないという報告以外に、性差については十分な研究が行われていないのが現状である。

好酸球特異顆粒放出状態の検討においても女性の割合が多い傾向を示したが、これも男女間では有意差はみられなかった。好酸球の顆粒放出に関する性ホルモンの影響を調べた報告は Hamano ら²⁰⁾ が示しているが、これは通年性アレルギー患者（女性 4 人、男性 5 人）の血中好酸球を *in vitro* で検討したものである。それによると β エステラジオールは好酸球の内皮細胞接着の割合を著しく増加し、また β エステラジオールとプロゲステロンはわずかであるが好酸球顆粒放出を誘導したと述べている。そして女性ホルモンは好酸球炎症

を促進するし、鼻アレルギー症状を増悪させるとしている。しかし、血中好酸球と組織好酸球は表面マーカーや活性状態が異なるともいわれているので²¹⁾、必ずしも血中好酸球の性質が組織好酸球と同一とは限らない。

我々は次に年代別に鼻粘膜内の浸潤好酸球数、好酸球脱顆粒形態、好酸球特異顆粒放出状態の割合を検討してみた。上記で示したように通年性アレルギー性鼻炎有症率の 1998 年の疫学的調査⁸⁾ では 10 歳代の年代が最も多く 40% を越えており、20 歳代が約 30%、30 歳代、40 歳代は 20% 台で 50 歳以上になると 10% 台へと下がること示されている。このことから我々は 10 歳代、20 歳代、30、40 歳代、50 歳代と 4 段階に分けて検討した。しかし、鼻粘膜内の浸潤好酸球数、好酸球脱顆粒形態、好酸球特異顆粒放出状態の割合にはそれぞれ年代別の有意差は認められなかった。アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜内好酸球浸潤について年代別の変化をみた報告はほとんどないが、動物を使った喘息での報告がいくつか見られる²²⁻²⁵⁾。これらの報告では好酸球浸潤は若年動物の方が多いという報告²²⁻²⁴⁾ と老齢動物の方が多く浸潤している²⁵⁾ という報告の両方がみられ、T 細胞の変化や IL-5 の量的違いを指摘している。

ヒトの調査では Sameer ら²⁶⁾ は成人喘息患者を若年者（20 歳から 40 歳）と高齢者（55 歳から 80 歳）の 2 つのグループに分けて検討している。それによると喀痰中の好酸球数は差を認めず、また末梢血好酸球接着や遊走活性も差はなく、気道への好酸球浸潤には両者で有意差は認められなかったと報告している。これらは喘息患者を対象にした実験であるが、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜内に浸潤している好酸球機能についてもまだ充分には解明されていないことから明確な年齢的变化を説明するにはより詳細な研究が必要と思われる。

我々はさらに好酸球脱顆粒形態と好酸球特異顆粒放出状態を年代別に検討し示した。好

酸球脱顆粒形態ではPMD好酸球は10歳代が最も多く、正常好酸球は50代が多い傾向を示した。崩壊好酸球は30,40歳代が多い傾向を示したが、どの年代間にも有意差は見られなかった。我々の観察では崩壊好酸球の割合は数%である。しかし、Jonasら²⁷⁾は33%もの崩壊を認めている。彼らは抗原暴露直後に観察していることから我々との違いが示されたとと思われる。

好酸球の特異顆粒放出状態に関しては正常顆粒数が10歳代でやや多く、逆に脱顆粒数は少ない傾向を示したが、それぞれの脱顆粒数に年代別では有意差が見られなかった。20歳代と30-40歳代、50歳代では正常顆粒数はほとんど同じであった。M脱顆粒数は10歳代が最も少なく、20歳代、30-40歳代が多かった。MC脱顆粒数はほぼすべての年代で同じであった。好酸球の脱顆粒について年齢に関した報告は非常に少ない。前述のSameerら²⁶⁾が行った *in vitro* の実験で、若年者と高齢者の末梢血好酸球にIL-5を投与した時の好酸球顆粒放出は老年者で減少したことを報告している。そして、彼らは好酸球のエフェクター機能に年齢による変化が見られたとし、気道炎症に関連する細胞機能には年齢による変化が起こるであろうと推測している。しかし、彼らが使った好酸球も末梢血中のものであり、気道局所の好酸球とは表面マーカーや活性状態が異なることが報告されているので、組織においては加齢による変化が生じるかは疑問が残る。好酸球の浸潤や脱顆粒に関しては即時相では肥満細胞が、遅発相ではアレルギー特異的活性化Th2リンパ球細胞から分泌されるIL-4やIL-5などが関連しているといわれている²⁸⁾。また、エオタキシンも好酸球の遊走や脱顆粒に関連しているといわれているので、T細胞やあるいはエオタキシンの供給源である繊維芽細胞の数的変化あるいは活性化の変化が影響するかもしれない。このことを明瞭にするためには、我々の調査は最高齢が

63歳であることから免疫能の著明な変化を考慮するなら、さらに高齢者の鼻粘膜内好酸球を調査だけでなく年齢、性別によるサイトカイン(IL-4, IL-5)やエオタキシン、血小板活性化因子、さらに繊維芽細胞などの検討をすれば新しい結果が得られるかもしれない。

結論

通年性アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜内に浸潤している好酸球数やその脱顆粒形態、特異顆粒放出状態を顕微鏡、顕微鏡で観察し、性別、年齢による特徴的な差をみいだすことはできなかった。

文献

- 1) 宮本昭正, 小林節雄, 三河春樹, 喘息の疫学, 小児について / 成人について, 気管支喘息と性, 東京: ライフサイエンス出版, 1996: 1-11.
- 2) Ansar Ahsmed S, Penhale WJ, Talal, N. Sex hormones immune responses and autoimmune disease mechanisms of hormone action. *Am J Pathol*. 1985; 121: 531-551.
- 3) Caroline C, Whitacre S C, Reingold P A. A gender gap autoimmunity. *Science* 1999; 283: 1277-1278.
- 4) 荏原順一, 臨床検査と性差, 臨床と研究 2005; 82: 1360-1365.
- 5) Remoue F, Schacht M, Picquet M, et al. Gender-dependent specific immune response during chronic human *Schistosomiasis haematobia*. *Clin Exp Immunol* 2007; 124: 62-68.
- 6) Amdori A, Zamarchi R, De silvestro G, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med*. 1995; 1: 1279-1283.
- 7) Olse NT, Kovacs WT, Gomadal. steroids and immunity. *Endocr Rev*. 1996; 17: 396-384.
- 8) 馬場康太郎, 中村明彦, 日本人における花粉症および通年性アレルギー性鼻炎の疫学, アレルギー科 2003; 15 (2): 84-91.
- 9) 馬場康太郎, 中江公裕, 鼻アレルギー 全国疫学調査 2008 (1998年との比較) 耳鼻咽喉科

- 医およびその家族を対象として－. *Prog Med* 2008 ; 28 : 2001-2012.
- 10) Erieffalt JS, Andersson M, Greiff L, et al. Cytosis and piecemeal degranulation as distinct modes of activation of airway mucosal eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 (2) : 286-94.
 - 11) 石井譲治, 内藤健晴, 妹尾淑郎: 鼻アレルギー患者における鼻粘膜上皮内浸潤好酸球特異顆粒の電子顕微鏡的観察. 名古屋市衛生研究所報 1993 ; 39 : 1-4.
 - 12) 石井譲治, 内藤健晴, 宮田 昌ほか. 鼻アレルギー患者鼻粘膜上皮と好酸球および特異顆粒内容物放出に関する電子顕微鏡的観察. *アレルギー* 2000 ; 49 (12) : 1156-1162.
 - 13) The ENFUMSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 470-477.
 - 14) Yamamoto T, Okano M, Ono T, et al. Sex-related differences in the initiation of allergic rhinitis in mice. *Allergy* 2001 ; 56 : 525-531.
 - 15) Armengot M, Garin L, Carda C. Eosinophil degranulation patterns in nasal polyposis. An ultrastructural study. *Am J Rhino Allergy* 2009 ; 23 (5) : 466-470.
 - 16) Erieffalt J S, Sundler F, Persson C G A. Eosinophils, neutrophils, and venular gaps in the airway mucosa at epithelial removal restitution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1666-1674.
 - 17) Erieffalt J S, Korsgren M, Nilsson M C et al. Association between inflammation and epithelial damage restitution processes in allergic airways in vivo. *Clin Exp Allergy* 1997 ; 27 : 1345-1357.
 - 18) Watanabe K, Inoue S, Mitu T et al. Cytolysis of eosinophils in nasal secretions. *Am Otol Rhinol Laryngol* 2003 ; 112 : 169-173.
 - 19) 渡邊健介, 喜友名朝盛, 三須俊宏. 鼻アレルギー鼻粘膜内に遊走した好酸球の脱顆粒様式. *アレルギー* 1999 ; 48 (5) : 500-506.
 - 20) Hamano N, Terada N, Mesaka K, et al. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *allergy and asthma proc* 1998 ; 19 : 263-269.
 - 21) Sedgwick JB, Calhom WJ, Vrtis RF, et al. Comparison of airway and blood eosinophil function after in vivo antigen challenge. *J Immunol* 1992 ; 149 : 3710-3718.
 - 22) Yagi T, Sato A, Hayakawa H, et al. Failure of aged rats to accumulate eosinophils in allergic inflammation of the airway. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 138-147.
 - 23) Palmans E, Vanacker N J, Pauwels A, et al. Effect of age on allergen-induced structural airway changes in brown norway rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 (9) : 1280-1284.
 - 24) Hasegawa A, Miki T, Hosokawa H, et al. Impaired GATA3-dependent chromatin remodeling and Th2 cell differentiation leading to attenuated allergic airway inflammation in aging mice. *J Immunol* 2006 ; 176 : 2546-2554.
 - 25) Busse PJ, Zhang TF, Srivastava K, et al. Effect of aging on pulmonary inflammation, airway hyperresponsiveness and T and B cell responses in antigen sensitized and challenged mice. *Clin Exp Allergy* 2007 ; 37 (9) : 1397 (9) : 1392-1402.
 - 26) Sameer K, Elizabeth A, Nizar N, et al. Age-related changes in eosinophil function in human subjects. *Chest* 2008 ; 133 : 412-419.
 - 27) Erieffalt J S, Greiff L, Andersson M, et al. Allergen-induced eosinophil cytolysis is a primary mechanism for granule protein release in human upper airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 304-312.
 - 28) 朝倉光司. 鼻粘膜における好酸球浸潤と鼻粘膜過敏性亢進のメカニズム. *アレルギーの臨床* 2001 ; 21 : 436-441.

An electronic microscopic study of the eosinophilia and its degranulation in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis by difference of gender and age

Joji Ishii¹⁾, Chikasi Ito²⁾, Kensei Naito²⁾

1) Nagoya City Public Health Research Institute, Aichi

2) Department of Otolaryngology, Fujita Health University, School of Medicine, Aichi

Abstract

【Background】

The influence of gender and age on several pathologic features in allergic rhinitis have never been characterized completely. We made an attempt to evaluate the influence of gender and age on eosinophilia and its degranulation in the nasal mucosa of patient with perennial nasal allergy in this study.

【Method】

We examined the surgically removed nasal mucosa from 30 patients with perennial allergic rhinitis, by using light and electron microscopy.

【Results】

Eosinophilia and its degranulation in the nasal mucosa of patient with perennial allergic rhinitis showed no difference in both gender and age groups.

【Conclusion】

These results showed that no characteristic findings by both gender and age groups on the grade eosinophilia, the extent of pattern of granule release and degranulation state of eosinophil specific granules in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis

Key words : Perennial allergic rhinitis, gender, age, eosinophilia, degranulation

第 43 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 24 年 6 月 15 日（金）・16 日（土）

会 場：未定

会 長：足立 満（昭和大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科）

連絡先：〒 142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8 昭和大学医学部

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第 18 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 佐藤 一博 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 3-39-22

（群馬大学大学院保健学研究科）

027-220-8944 (Tel & Fax)

URL <http://oea.umin.jp/>

発 行 日 平成 23 年 5 月

印 刷 所 株式会社協同コンベンションサービス

〒 160-0023

東京都新宿区西新宿 8-3-1 西新宿 GF ビル 4G

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

Vol. 18 No.2

May 2011

REVIEWS :

Occupational Skin Disease : Occupational Contact Dermatitis	S. Matsukura, et al.	(1)
Impact of environmental allergens on “one airway one disease”	M. Nagata	(11)
Is it possible in future, the society without any allergic diseases?	S. Suzuki	(17)
House Dust Mite Allergens Avoidance in Japan	K. Nishioka	(27)
Effect of environmental factors on immune function -Evaluation of both beneficial and harmful effects-	Q. Li, et al.	(35)
Application of in-air micro-PIXE analysis on the pathological correlation of particle-induced lung injury	Y. Shimizu, et al.	(49)

ORIGINALS :

A case of hypersensitive pneumonitis associated with home ultrasonic humidifier (humidifier lung)	S. Higuchi, et al.	(57)
An electronic microscopic study of the eosinophilia and its degranulation in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis by difference of gender and age	J. Ishii, et al.	(65)