

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol.20-2
2013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

(旧) 茶のしずく石鹼による小麦アレルギー問題からの教訓	福富 友馬	1
------------------------------	-------	---

総説

環境アレルゲンから見たアレルギー性鼻炎と気管支喘息 ～SACRA Questionnaireが教えてくれるもの～	放生 雅章	13
---	-------	----

総説

環境中の真菌分布と生活	高鳥 浩介、太田 利子 高橋 淳子、村松芳多子	21
-------------	----------------------------	----

総説

鼻茸中の真菌アレルゲン特異的IgE抗体の役割について	松脇 由典	31
----------------------------	-------	----

原著

福岡県北九州市における黄砂を含む越境性微量粒子が 健康に及ぼす影響調査 2010・2011年の症状日記を用いたSPM濃度上昇時 症状スコア変動の検討	岸川 禮子、今井 透 市瀬 孝道、嵐谷 奎一 樺田 尚樹、吉田 成一 西川 雅高、清水 厚 下田 照文、岩永 知秋	37
---	---	----

原著

当院で経験した加水分解コムギ含有石鹼の使用後に 発症した小麦アレルギー症例の臨床的特徴	鈴木慎太郎、田中 明彦 本間 哲也、平井 邦朗 宮田 祐人、神野 恵美 水間 紘子、山口 宗大 大田 進、山本 真弓 渡部 良雄、橋本 直方 横江 琢也、黒川 真嗣 大西 司、相良 博典 松倉 聡、廣瀬 敬 足立 満	51
--	---	----

原著

ゴキブリを含む昆虫アレルゲンの成人気管支喘息患者に おける重要性	大平 大介、志賀 守 桑原 和伸、伴 直昭 畑 秀治、那須 利憲 廣瀬 正裕、近藤りえ子 堀口 高彦	59
-------------------------------------	--	----

原著

フェレットが原因抗原と考えられた成人喘息の3例	伴 直昭、廣瀬 正裕 桑原 和伸、畑 秀治 那須 利憲、大平 大介 志賀 守、近藤りえ子 堀口 高彦	69
-------------------------	--	----

日本職業・環境アレルギー学会会則	75
日本職業・環境アレルギー学会役員	77
日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定	78

総 説

(旧) 茶のしずく石鹼による小麦アレルギー問題からの教訓

福富友馬

国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室

要 約

近年「(旧) 茶のしずく石鹼®」という洗顔石鹼を使用することによって、その添加成分であった「グルパール19S®」という製品名の加水分解小麦に対して、経皮経粘膜的に感作され、その結果、経口小麦アレルギーを発症するという疾患の流行が社会問題になっている。このような事件を繰り返さないためにも、なぜ、グルパール19Sを含有する洗顔石鹼でこのように多くの患者が出てしまったのか、明らかにすることが急務である。

本稿では、この問題の概要、当該疾患の臨床的特徴、加水分解小麦に対するアレルギーの literature review、グルパール19Sの抗原性に関する最新の知見について概説する。

キーワード：小麦アレルギー 小麦依存性運動誘発アナフィラキシー 加水分解小麦 脱アミド化

I. はじめに

近年「(旧) 茶のしずく石鹼®」(悠香, 福岡)という洗顔石鹼を使用することによって、その添加成分であった「グルパール19S®」(片山工業研究所, 大阪)という製品名の加水分解小麦 (hydrolyzed wheat protein, HWP) に対して、経皮経粘膜的に感作され、その結果経口小麦アレルギーを発症するという疾患の流行が社会問題になっている。本稿では、こ

の問題の概要、当該疾患の臨床的特徴、加水分解小麦に対するアレルギーの literature review、グルパール19Sの抗原性に関する最新の知見について概説する。

II. 茶のしずく事件の概要

小麦は成人の食物アレルギーの原因食物の中でも最も頻度の高いものの一つである。成人発症の小麦アレルギーの多くは、安静時に小麦摂取をすることはできるが、摂取後に運動したときのみアレルギー症状が誘発されるという病態、すなわち、食物依存性運動誘発アナフィラキシー (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA) として発症する¹⁾。さらに、成人発症の小麦によるFDEIA (Wheat-dependent exercise-

〒252-0392

神奈川県相模原市南区桜台18-1

国立病院機構相模原病院臨床研究センター

診断・治療薬開発研究室

福富 友馬

TEL : 042-742-8311

E-mail : y-fukutomi@sagamihara-hosp.gr.jp

induced anaphylaxis, WDEIA) は、感作プロファイルにおいても臨床症状においても比較的homogeneousな病態であることが指摘されている。すなわち、症例の約80%はω-5 gliadinに高いIgE反応性を示し²⁾、誘発される臨床症状は全身性の膨疹を主要症状とし、症状が進行したときにはショックに至るという特徴的な臨床症状を呈する患者が多い³⁾。

しかしながら2009年ごろから、眼瞼腫脹を主要な症状とするこれまでの臨床経験からすると非典型的な女性のWDEIA症例の発症が急に増加してきた^{4), 5)}。さらに、詳細な問診の結果、そのような非典型的な臨床症状を来す患者が皆同じ洗顔石鹼「(旧) 茶のしずく」(悠香) を使用しており、この石鹼の成分であるグルパール19Sという名称の加水分解小麦への経皮・経粘膜的感作の結果として食物アレルギーが発症していることが臨床的に疑われた、ということが事の発端である。

2010年秋ごろになって、このような症例の報告が、国立病院機構福岡病院、島根大学、国立病院機構相模原病院の3施設から合わせて20例近く報告されたため、2010年10月に厚生労働省から注意喚起がなされた⁶⁾。そ

の後、同様の報告が全国の医療機関からなされ⁷⁻⁹⁾、2011年5月同商品の自己回収が始まった¹⁰⁾。

日本アレルギー学会はこの問題に対処するため、2011年7月に「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」(委員長 松永佳世子教授(藤田保健衛生大学)) を設立し、同委員会は2011年11月にこの病態に関する診断基準を定めた¹¹⁾。2013年1月の時点で、この診断基準に基づく確定診断例は全国で1600例を超え、本邦のアレルギー史上の大問題に発展した¹²⁾。

Ⅲ. グルパール19Sへの経皮経粘膜感作で発症した小麦アレルギー症例の臨床的特徴と感作プロファイル

前述のように、当該疾患(本稿ではHWP-WDEIAと称す)は、通常の成人発症のWDEIA(本稿ではConventional WDEIA(CO-WDEIA)と称す)と異なった臨床症状を持つ女性の小麦アレルギー患者群が、同一の洗顔石鹼を使用していたという臨床的観察から見出された疾患概念である。表1にHWP-WDEIAとCO-WDEIAの臨床的特徴の差異を再度まとめた。

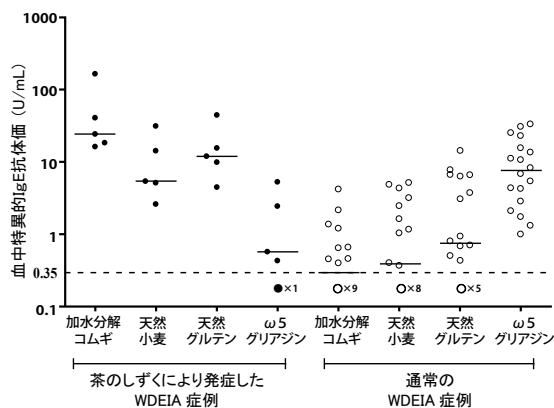
表1 HWP-WDEIAとCO-WDEIAの臨床的特徴の差異

	茶のしずく石鹼により 発症した 小麦アレルギー (HWP-WDEIA)	通常型の WDEIA (CO-WDEIA)
男女比	女性>>>男性	男性>女性
年齢	20-60代	若年~高齢
「(旧) 茶のしずく石鹼」の使用歴	+	-
“茶のしずく石鹼”使用時のアレルギー症状	眼の痒み くしゃみ 鼻みず 顔面皮膚の痒み	-
アナフィラキシーの初期症状	眼・顔面の痒み・腫脹	全身の痒みと膨疹
アナフィラキシー進行期の症状	消化器・呼吸器症状 血圧低下	血圧低下

また、両疾患群は、小麦アレルゲンに対する感作プロファイルも全く異なっており、HWP-WDEIA群は、CO-WDEIAに特徴的な ω -5 gliadinに対するIgE抗体価は、認められないか、極めて低値である(図1)。さらに、図2に示すように、両群ではグルパール19Sと天然小麦を用いたIgE抑制試験のパターンも全く異なっている。HWP-WDEIAの患者群は天然小麦には存在しないHWPに固有のアレルゲンエпитープに対して非常に強いIgE反応性を有しており、この現象は、HWP-

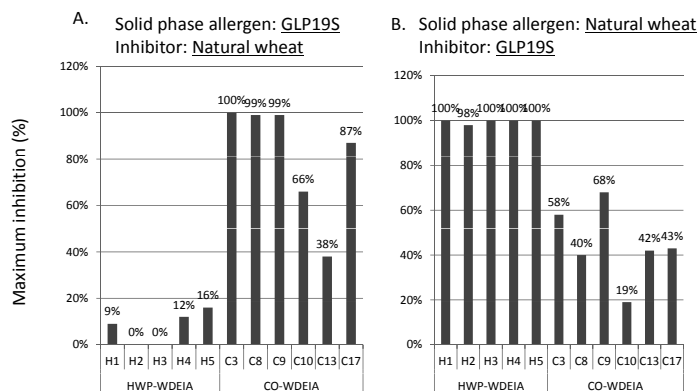
WDEIA症例が、間違いなくHWPで感作を受けていた証明となり、同時に、HWP-WDEIAが天然小麦で経口感作されて経口小麦アレルギーを発症したわけではなく、HWPへの感作が原因となり天然小麦アレルギーを発症していることを示している。

さらに、HWP-WDEIA症例の多くで、石鹼使用中止後数か月の経過で小麦、グルテンの特異的IgE抗体価の減少傾向が認められており^{13), 14)}、臨床的に小麦アレルギー症状も改善傾向に向かう患者が多いことも多くの施



文献4より引用改変

図1 “(旧) 茶のしずく石鹼”により発症したWDEIA (HWP-WDEIA) と通常のWDEIA (CO-WDEIA) の感作プロファイルの違い



GLP 19S: グルパール19S

文献4より引用改変

図2 “茶のしずく石鹼”により発症したWDEIA (HWP-WDEIA) と通常型のWDEIA (COWDEIA) とのIgE抑制試験のパターンの差異

設で指摘されている。一方、CO-WDEIAの長期予後に関してはこれまで報告はないが、通常は経年的なIgE抗体価の減少傾向は認められない。HWP-WDEIAの長期予後に関して結論を出すためには今後の長期の観察からの知見が待たれるが、このように発症機序の違う病態間で長期予後の差異が認められる可能性が示唆されている。この知見は、個々の食物アレルギー症例の発症原因と感作ルートの適切な把握とそれへの対策が、食物アレルギーの予後の改善に寄与する可能性を意味しており、他の食物アレルギー疾患の長期管理の在り方を考える上でも極めて教訓的なものである。

Ⅳ. グルパール19S以外の加水分解小麦に対するアレルギー；literature review

HWPに対するアレルギーの問題は、決して（旧）茶のしずく石鹼で特異的に起こったわけではない。文献上は、本邦で茶のしずく石鹼が問題になる以前から、主に欧州からHWPに対するアレルギーの報告がなされてきた。グルパール19Sは日本国内で生産・販売された製品であるので、欧州のHWPアレルギーの報告はグルパール19Sによるものではない。ここではグルパール19S以外のHWPによるアレルギーに関する文献を概説する。

1. 加水分解小麦とは何か？

アレルギー症例のreviewの前に、そもそも加水分解小麦とは何なのかについて言及する必要がある。加水分解小麦とは、酸・塩基・酵素等によって小麦や小麦グルテンを加水分解してその生化学的特性を修飾し、食品や食品添加物、化粧品添加物として使用される物質の総称である。このような処理により、親水性の向上や、乳化作用の向上等、天然の小麦やグルテンにはない付加価値が生まれ、工業的に大量生産され多くの食品や化粧品に国際的に現在でも多く使用されている。

加水分解小麦は国内外の色々なメーカーか

ら販売されており、その製造方法も使用用途も様々である。著者は、加水分解小麦の分類に関して、図3のような使用用途による分類が理解しやすいと考えている。詳細は後述するが、グルパール19Sは用途からすると化粧品用のHWPであるが、その生化学特性は食品改質剤として使用されるHWPに類似するものであった。また、他社製の化粧品添加用HWPの多くが平均分子量が数千Da以下であったことを考えると、グルパール19Sの平均分子量は5万Da程度あり、他に比べて高めであった。

2. 欧州における加水分解小麦に対する即時型アレルギー（表2）

文献上、HWPへのIgE機序の即時型アレルギーを記した最初の報告は、Varjonenらの、化粧クリームに含有されていたHWPにより接触蕁麻疹を発症した27歳女性例の報告である¹⁵⁾。このレポートには、当該患者の食物アレルギーに関しては記述されていない。2002年にはPecquetらが、HWP含有アイクリーム・保湿クリームで接触蕁麻疹を発症し、HWP含有食品で食物アレルギーを発症した46歳女性の症例を報告している¹⁶⁾。2006年にはLaurièreらは9例の化粧品HWPへ接触蕁麻疹をきたす患者のうち、6例が食品用HWPを経口摂取した場合に即時型アレルギー症状を来すことを報告し¹⁷⁾、後にこのような病態をImmediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat protein (IHHWP) と称して、その患者群の感作プロファイルが通常的小麦アレルギーのそれと異なっていることを示している^{18), 19)}。注意すべきこととして、本邦のグルパール19Sで発症した症例（HWP-WDEIA）は、食品中の通常的小麦製品で（も）食物アレルギー症状を来すが、IHHWPは通常的小麦は摂取できるが食品中のHWPにのみ特異的にアレルギー症状をきたす病態である。

その他、欧州から、HWPへの経皮感作の可能性の言及なしに、上述のような経口的に

表2 国内外におけるグルバール 19S以外の加水分解小麦へのアレルギーに関する文献の要約

Author (year)	No.	Age	Sex (M/F)	Location	Clinical presentation/ Clinical relevance of the study	History of skin/rhinoconjunctival exposure to HWP	Food allergy to HWP/normal wheat
A. 化粧品中の加水分解小麦へ接触性皮膚炎/蕁麻疹							
Sanchez-Perez et al. (2000) ³³	1	64	(0/1)	Spain	非アトピー患者:HWP 含有美容クリームに対する接触性皮膚炎	経皮感作	言及なし
Varjonen et al. (2000) ¹⁵	1	27	(0/1)	Finland	非アトピー患者:HWP 含有ボディークリームで接触蕁麻疹	経皮感作	言及なし
Hann et al. (2007) ³⁴	1	42	(0/1)	UK	非アトピー患者:HWP 含有保湿クリームで接触性皮膚炎	経皮感作	言及なし
B. 化粧品中加水分解小麦による感作の結果としての食物アレルギー							
Pecquet et al. (2002) ¹⁶	1	46	(0/1)	France	HWP 含有保湿クリームで接触性蕁麻疹発症後に HWP で経口アレルギーを発症	経皮感作	HWP への FA あり
Laurière et al. (2006) ¹⁷	9	21-53	(0/9)	France	HWP に対する接触性蕁麻疹症例の一部は、食品含有 HWP で経口食物アレルギーを起こす	経皮感作	HWP への FA あり
Laurière et al. (2007) ¹⁹	4	21-48	(0/4)	France	加水分解コムギ即時型アレルギー症例 (IHWP) と通常の WDEIA は ω グリアジンへの感作パターンが異なる	経皮感作	HWP への FA あり
C. 食品中の加水分解小麦への食物アレルギー							
Leduc et al. (2003) ²⁰	1	24	(0/1)	France	食品に含有された HWP に対する特異的食物アレルギー 通常小麦摂取可	言及なし	HWP への FA あり
Pelkonen et al. (2011) ²¹	2	11, 14	(2/0)	Finland	食品に含有された HWP に対する特異的食物アレルギー 通常小麦摂取可	言及なし	HWP への FA あり
Shinoda et al. (2012) ²²	1	30	(0/1)	Japan (横浜市立大学)	豚の角煮に含有されていた HWP によるアナフィラキシー 通常小麦摂取可	明らかではない	HWP への FA あり
小松ら (2010) ²³	45	平均 3.5	不明	Japan (藤田保健衛生大)	負荷試験で約半数が HWP でも症状が誘発された	言及なし※	HWP への FA あり
Akiyama et al. (2006) ²⁴	5	不明	不明	Japan (国立衛研)	IgE 抑制試験で天然小麦とHWPの交差反応性の検討:いくつかの酵素分解HWPはアレルギー反応を惹起する	言及なし※	N.A.

HWP; Hydrolyzed wheat protein ※ 著者注) 主に小児発症例が対象であるため経皮感作は否定的

摂取されたHWPへの特異的食物アレルギー症例も報告されている^{20), 21)}。本邦においても同様に、食品中のHWPに対する特異的食物アレルギーをきたす症例は報告されている²²⁾。この症例ではHWP含有化粧品等の使用歴がはっきりせず、化粧品のHWPによる感作が原因となったものか経口感作により発症したのかは不明であると考察している。なお、本邦では十年以上前から食品用のHWPは、食品添加成分として頻用されてきた。しかしながら、間違いなく経口感作発症と思われる食品HWPに対するアレルギー症例の報告はないことも明記しておく必要があると考える。

3. 本邦における調味料目的で使用する加水分解小麦に対するアレルギーの報告

本邦では、食品の調味料目的で使用するHWP（図3参照）の抗原性に関する報告もなされている。一般に調味料目的で使用するHWPは分子量が低めであるため、抗原性は低いと考えられていた。しかしながら、小松らは、小児の小麦アレルギー症例にこのようなHWPを経口負荷したとき、約半数の症例で食物アレルギー症状が誘発されたと報告し

ている²³⁾。またAkiyamaらは血清学的な検討で、いくつかの調味料目的で使用されるHWPであっても分解方法によっては小麦アレルギー患者血清中の小麦特異的IgE抗体価の抑制能があり臨床的なアレルギー反応を惹起しうると報告している²⁴⁾。

V. グルパール19Sの生化学的特徴とその抗原性

このように欧州からのグルパール19S以外のHWPへのアレルギーの報告は少なからず存在する。しかしながら、その被害の規模は本邦におけるそれと大きく異なる。また、本邦でもグルパール19S以外のHWPでのアレルギー症例は少ない。なぜ、グルパール19Sを含有する洗顔石鹼でこのように多くの患者が出てしまったのか？その原因を明らかにすることが急務である。その理由の一つとして、我々は前述したようなグルパール19Sの生化学的特性がその抗原性の上昇に強く関与していることを推定してきた。

1. グルパール19Sの製造法とその抗原性の獲得

グルパール19Sの抗原性を検討するにあ

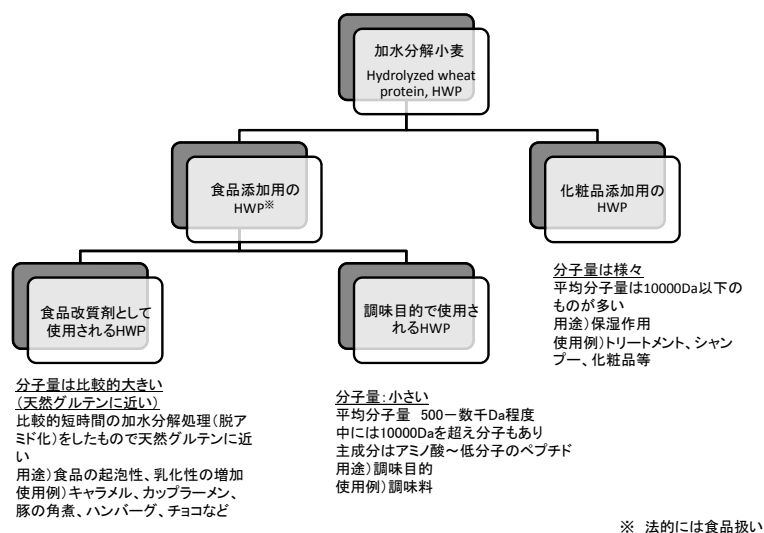


図3 加水分解小麦 (Hydrolyzed wheat protein, HWP) の用途による分類

たって、まずはその製法について確認する必要がある。グルパール19Sは生グルテンを原材料にして、酸分解、等電点沈殿、脱塩、中和、粉末化という工程を経て製造されていた。この工程の中でも特に、塩酸によりpHを1程度にし、95℃で40分間という条件の酸加熱分解の工程がその抗原性の獲得に最も重要であることが明らかになってきている。

酸加熱分解HWPの抗原性について検討するために、国立医薬品食品衛生研究所のNakamuraらは天然グルテンを塩酸加熱処理しその分解の程度(図4A)と抗原性の関係(図4B)について、HWP-WDEIA患者の血清を用いて詳細に検討した²⁵⁾。図4Bに示す通り天然のグルテンにはほとんどIgE反応の惹起能はないが、30分の酸加熱処理で強いIgE反応性を獲得し、12時間以上十分に酸加熱分解され低分子化すればIgE惹起能が減弱している。この知見はグルテンの酸加熱処理により新規の抗原が産生されていることを示しており、かつ、分解物の分子量もIgE惹起能に非常に重要な役割を果たしていることを示

している。

また、Chinukiらも同様に、HWP-WDEIA患者の好塩基球活性化試験の系で、HWPの惹起能に分子量の大きさが重要な因子であったと報告している²⁶⁾。

2. グルパール19Sの新規感作能

国立医薬品食品研究所のAdachiらは食品タンパク成分の経皮感作のマウスモデルを確立し、グルパール19Sの経皮的感作能を検討し結果を報告している²⁷⁾。グルパール19Sはグルテンと同等以上の経皮感作能を有し、グルテンよりも有意に高いアナフィラキシー惹起能を有していることが明らかになった。さらに、界面活性剤(SDS)が経皮感作のアジュバントとして重要であることも示されており、グルパール19Sが石鹼に含有されていたことにより感作能が増していた可能性が示唆された。しかし、“茶のしずく石鹼”に含有されていた界面活性剤はSDSではないため、どのような界面活性剤にも同様のアジュバント作用があるかどうかに関しては今後検討してゆく必要がある。また、グルパール19Sの暴

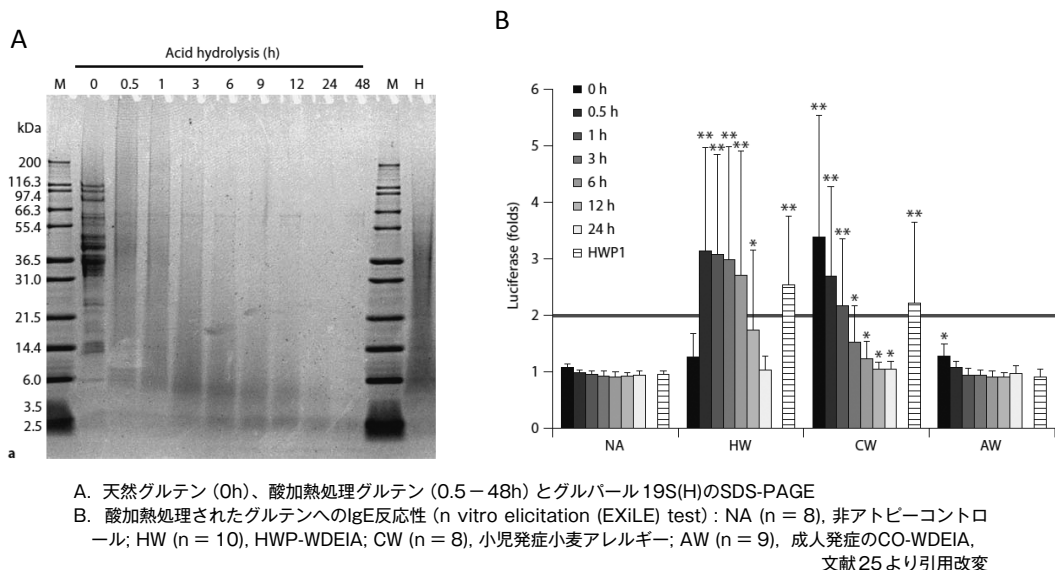


図4 グルテンの酸加熱処理の時間とIgE反応惹起能の関係

露濃度と感作に量反応関係も示されており、高濃度の添加の危険性も示されている。

3. グルテンの脱アミド化と抗原性

近年、酸加水分解の工程で起こるグルテンの脱アミド化がHWPの抗原性の獲得に重要である可能性が報告されてきている。

実際、グルテンは酸加熱処理で脱アミド化という現象が生じることは古くから記述されてきた²⁸⁾。グルテンの構成蛋白のアミノ酸残基である、グルタミンやアスパラギンが酸加熱処理を受けてグルタミン酸、アスパラギン酸に変化し(脱アミド化)、これによりグルテンの親水性・乳化性が増す。この生化学的特性は食品添加成分としての付加価値を生み、実際にこの技術が用いられて食品改質剤としてHWPが使用されてきた。ここで再度図4Aをご確認頂きたい。グルパール19SのSDS-PAGEのパターンと類似している30-60分加水分解物は、“加水分解”といっても実際は“分解(ペプチド結合の開裂)”すなわち、低分子化、はほとんど進行しておらず、天然グルテンのバンドのスメア化(脱アミド化を反映)のみ生じている。すなわち、30-60分の酸加熱処理は、ペプチド結合の開裂は進行しないものの、脱アミド化のみ適度に進行した、グルテンの親水性・乳化性の向上という付加価値の付与に最も適した反応時間であることが窺い知れる。

最近になって欧州からのグルテンの脱アミド化による抗原性の上昇を直接的に示す知見も報告されてきている。Denery-Papiniらは欧州のHWPアレルギー症例の血清学的検討にて、種々の小麦タンパクの分画の脱アミド化によってIgE反応性が顕著に増加すること、さらには、グリアジン由来アレルゲンのIgEエピトープ中のグルタミンをグルタミン酸に置換することにより、IgE反応性が増強するとしている²⁹⁾。さらに、同研究グループは、グルテンと脱アミド化グルテンのマウスの腹腔内投与による感作能を評価しており、

脱アミド化グルテンの感作能が有意に増加していると報告している³⁰⁾。この結果は上述のAdachiらの経皮感作モデルの結果と類似している。

このように脱アミド化グルテンの感作能の高さが動物実験における経皮感作モデルと腹腔内投与での感作のモデルで示唆されているが、経口的に摂取された食品用HWP(脱アミド化グルテン)の感作能について検討された報告はまだない。むしろ、Kumagaiらは、食品用脱アミド化グルテンは、その脱アミド化のために、消化酵素に対してグルテンよりも脆弱であることを報告しており、天然小麦で感作されて発症した通常的小麦アレルギー症例において、IgE反応性は低いことを報告している³¹⁾。前述のとおり、本邦で、経皮感作ルートの可能性が完全に除外された、食品用HWPに対する経口感作発症食物アレルギーの報告はない。食品用HWPの経口感作能については今後の重要な検討課題であるが、現状で経口摂取されたHWPに顕著な感作能があると考えるべきではないと、著者は考えている。

VI. 最後に

これらの知見から考察すると、グルパール19S含有製品、特に「(旧)茶のしずく石鹼」でこれだけ大きな事故になった原因には、含有されていたグルパール19Sの分子量の高さとその含有濃度の高さが関与していたと考えられる。さらに、界面活性剤がアジュバントとして機能していた可能性、グルテンの脱アミド化による抗原性の上昇が関与していた可能性が示唆されている。一方、現状では本邦で、明らかに経口摂取で感作された、改質グルテンの食物アレルギー症例が報告されていないことから、洗顔石鹼として使用したための「眼球・鼻粘膜への大量暴露」が疾患の流行に強く関与していたと著者は考えている。成人食物アレルギーの発症における腸管外感

作ルートの重要性が近年強調されてきており³²⁾、化粧品添加物は、眼球・鼻粘膜等ヒトが最も免疫学的に敏感な組織に大量に接触するため、抗原性に関しては食品以上に注意を払う必要があると考える。

文献

- 1) Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. Dec 2009;58 (4) :493-498.
- 2) Matsuo H, Dahlstrom J, Tanaka A, et al. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. Feb 2008;63 (2) :233-236.
- 3) Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. May 1999;103 (5 Pt 1) :912-917.
- 4) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, et al. Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2011;127 (2) :531-533 e531-533.
- 5) Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K et al. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. *Contact Dermatitis*. Jul 2011;65 (1) :55-57.
- 6) 厚生労働省ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200000uauu.html>.
- 7) 杉山 晃子, 岸川 禮子, 西江 温子 ほか. お茶石鹸使用開始後に発症した小麦によるアナフィラキシーおよび小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの12例. *アレルギー*. 2011/11/30 2011;60 (11) :1532-1542.
- 8) 平郡 真記子, 石井 香, 平郡 隆明ほか. 茶のしずく以外の加水分解コムギ含有石けん使用後に発症した小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの1例 (Letter to the Editor). *アレルギー*. 2011/12/30 2011;60 (12) :1646-1647.
- 9) 小林 美和, 大倉 理沙, 吉岡 はるな ほか. 洗顔石鹸に含まれる加水分解小麦が感作原と考えられる小麦依存性運動誘発アナフィラキシー. *産業医科大学雑誌*. 2012/03/01 2012;34 (1) :85-89.
- 10) 厚生労働省ホームページ. http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/cyanoshizuku/index.html.
- 11) 日本アレルギー学会ホームページ. http://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?page=article&storyid=114.
- 12) 茶のしずく石鹸等による小麦アレルギー情報サイト. <http://jsall-web.sharepoint.com/Pages/1gatsu2013.aspx>.
- 13) Ishii K, Hiragun M, Matsuo H, et al. Remission of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis after the cessation of hydrolysed wheat-containing soap usage. *Acta dermato-venereologica*. Sep 2012;92 (5) :490-491.
- 14) Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, et al. [The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap]. *Arerugi*. Dec 2011;60 (12) :1630-1640.
- 15) Varjonen E, Petman L, Makinen-Kiljunen S. Immediate contact allergy from hydrolyzed wheat in a cosmetic cream. *Allergy*. Mar 2000;55 (3) :294-296.
- 16) Pecquet C, Lauriere M, Huet S, et al. Is the application of cosmetics containing protein-derived products safe? *Contact Dermatitis*. Feb 2002;46 (2) :123.
- 17) Lauriere M, Pecquet C, Bouchez-Mahiout I, et al. Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis*. May 2006;54 (5) :283-289.
- 18) Snegaroff J, Bouchez-Mahiout I, Pecquet C, et al. Study of IgE antigenic relationships in hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;139 (3) :201-208.

- 19) Lauriere M, Pecquet C, Boulenc E, et al. Genetic differences in omega-gliadins involved in two different immediate food hypersensitivities to wheat. *Allergy*. Aug 2007;62 (8) :890-896.
- 20) Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Guerin L, et al. Anaphylaxis to wheat isolates: immunochemical study of a case proved by means of double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2003;111 (4) :897-899.
- 21) Pelkonen AS, Makinen-Kiljunen S, Hilvo S, et al. Severe allergic reaction to gluten hydrolysate without reaction to wheat. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Apr 2011;106 (4) :343-344.
- 22) Shinoda J, Inomata N, Chinuki Y, et al. Case of allergy due to hydrolyzed wheat proteins in commercial boiled pork. *The Journal of dermatology*. Aug 2012;39 (8) :724-726.
- 23) 小松原 亮, 成瀬 徳彦, 平田 典子, ほか. P5-4-6 小麦アレルギー児に対する加水分解小麦経口負荷試験の検討 (P5-4 食物アレルギー2, 一般演題, 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会). *アレルギー*. 2010/04/10 2010;59 (3) :453.
- 24) Akiyama H, Sakata K, Yoshioka Y, et al. Profile analysis and immunoglobulin E reactivity of wheat protein hydrolysates. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 140 (1) :36-42.
- 25) Nakamura R, Nakamura R, Adachi R et al. Evaluation of Allergenicity of Acid-Hydrolyzed Wheat Protein Using an in vitro Elicitation Test. *Int Arch Allergy Immunol*. Oct 17 2012;160 (3) :259-264.
- 26) Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, et al. Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis*. Feb 2013;68 (2) :86-93.
- 27) Adachi R, Nakamura R, Sakai S, et al. Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten. *Allergy*. Nov 2012;67 (11) :1392-1399.
- 28) 松富 直利, 金子 しげる, 加藤 昭夫, ほか. 脱アミド化グルテンの食品機能特性. *日本農芸化学会誌*. 1981 1981;55 (10) :983-989.
- 29) Denery-Papini S, Bodinier M, Larre C, et al. Allergy to deamidated gluten in patients tolerant to wheat: specific epitopes linked to deamidation. *Allergy*. Aug 2012;67 (8) :1023-1032.
- 30) Gourbeyre P, Denery-Papini S, Larre C, et al. Wheat gliadins modified by deamidation are more efficient than native gliadins in inducing a Th2 response in Balb/c mice experimentally sensitized to wheat allergens. *Molecular nutrition & food research*. Feb 2012;56 (2) :336-344.
- 31) Kumagai H, Suda A, Sakurai H, et al. Improvement of digestibility, reduction in allergenicity, and induction of oral tolerance of wheat gliadin by deamidation. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. Apr 2007;71 (4) :977-985.
- 32) Asero R, Antonicelli L. Does sensitization to foods in adults occur always in the gut? *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154 (1) :6-14.
- 33) Sanchez-Perez J, Sanz T, Garcia-Diez A. Allergic contact dermatitis from hydrolyzed wheat protein in cosmetic cream. *Contact Dermatitis*. Jun 2000;42 (6) :360.
- 34) Hann S, Hughes M, Stone N. Allergic contact dermatitis to hydrolyzed wheat protein in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis*. Feb 2007;56 (2) :119-120.

A lesson from the problem of wheat allergy induced by the “Cha no shizuku” soap

YUMA FUKUTOMI, M.D., Ph.D.

Department of Diagnostic and Therapeutic Research
Clinical Research Center for Allergology and Rheumatology Sagamihara National Hospital

Abstract

An increasing number of studies have shown that hydrolyzed wheat protein (HWP) can induce IgE-mediated allergy through skin contact and/or food ingestion. In Japan, most of the patients with such an allergy used the same facial soap named “Cha no shizuku”, which included HWP named Glupearl 19S. This facial soap has been sold since 2004. To date, the number of patients who developed HWP-induced allergy after using this facial soap has reached more than 1600. Therefore, allergy to HWP has become an important public health concern in Japan. In this review article, we provide a brief overview of this allergy problem, including the clinical features of patients with allergy induced by HWP in this facial soap, a literature review of allergy to HWP, and recent findings on the allergenicity of HWP.

Key words :

Wheat allergy, Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, hydrolyzed wheat protein, Deamidation

総 説

環境アレルゲンから見たアレルギー性鼻炎と気管支喘息 ～SACRA Questionnaireが教えてくれるもの～

ほうじょうまさゆき
放生雅章

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

抄 録

従来、喘息とアレルギー性鼻炎は合併することが多く、合併例ではコントロールが悪化しやすいことが知られているが、実地臨床の間ではこの両疾患の併存の重要性はまだ浸透しているとは言い難い。その状況を改善し、より質の高い喘息治療を行うことを目的に、GINAおよびARIA日本委員会が喘息診療支援ツールとして2011年に開発したものがSACRA質問票である。我々は外来治療中の喘息患者を対象にSACRA質問票を施行し、IgE RAST、理学所見などとあわせアレルギー性鼻炎を診断することで、SACRAの臨床的有用性を検討した。対象の420例中、患者自己申告のみではアレルギー性鼻炎有病率は60%だが、SACRAを用いたスクリーニングにより有病率は66%と算定され、自己評価で合併なしと回答した患者の19%で鼻炎合併が確認された。また喘息VASとACTスコアは強い相関関係を認め、その喘息コントロール評価ツールとしての有用性が示された。以上より、SACRA質問票は喘息患者におけるアレルギー性鼻炎合併のスクリーニングを行う上で臨床上極めて有用なツールと考える。

キーワード：アレルギー性鼻炎、気管支喘息、喘息コントロール、ビジュアル・アナログ・スケール

はじめに

日本においては過去15年間、気管支喘息による死亡者数減少という点で、世界に誇るべき成果を上げてきた。それにはGINA¹⁾を

始めとするガイドラインの普及と、吸入ステロイド(ICS)と抗ロイコトリエン受容体拮抗薬の広く、かつ適切な使用が大きな役割を果たしてきたことは言うまでもない²⁾。しかしAIR-J2011などのインターネット調査の結果などからはコントロール不良患者が未だ約半数残ると考えられ³⁾、成人喘息治療に関しては多くの課題が残されている。一方、我が国においてアレルギー性鼻炎は非常に罹患率が高い疾患として知られ、室内塵やダニなどによる通年性アレルギー性鼻炎と、主にスギ花

〒162-8655
東京都新宿区戸山1-21-1
国立国際医療研究センター病院呼吸器内科
放生 雅章
TEL: 03-3202-7181
FAX: 03-3207-1038
E-mail: mhojo@hosp.ncgm.go.jp

粉による季節性アレルギー性鼻炎の一般人口における有病率はそれぞれ13%、40%と報告されている⁴⁾。従来、喘息とアレルギー性鼻炎は合併することが多い疾患であることが知られていたが、近年の多くの臨床データの集積^{5)~7)}から上気道と下気道の好酸球性炎症の密接な関係が明確になり、「One Airway, One Disease」という概念へと発展した。この概念を推進するためのガイドラインであるARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) の世界的な認知度も高まりつつある⁸⁾。これらの現状を踏まえて、我が国において喘息と鼻炎との関係を検討した横断的疫学調査がSACRAサーベイである⁹⁾。

SACRAサーベイ

State of the Impact of Allergic Rhinitis on Asthma Control (SACRAサーベイ) は、大田健先生を中心に2009年に実施された、気管支喘息患者29,518例を対象に喘息と鼻炎との関係を検討した我が国初の全国規模の横断的調査である。本試験では、ガイドラインに基づく2つの質問票を使用し、ARIA鼻炎質問票は鼻炎の診断・評価を、GINA喘息コントロール質問票では喘息コントロールレベルを評価している。同様の我が国における成人喘息患者のアレルギー性鼻炎有病率に関する検討としては、2006年に行われた全国10か所での一般成人を対象とする厚生労働科学研究の疫学調査⁷⁾がある。本研究はECRHS (European Community Respiratory Health Survey) 問診票を使用した調査で、母集団が一般住民の中での成人喘息であることから、医療機関を受診していない軽症患者も対象に含まれていると考えられるが、喘息患者におけるアレルギー性鼻炎有病率は1027名中659名で64.2%と報告している。一方、医療機関受診中の喘息患者を対象に行われたSACRAサーベイにおける有病率は67.3%であり、これは対象がやや重症な患者に傾くと

いう条件を差し引いたとしても、前述の疫学調査の結果と矛盾しない数字であり、我が国における有病率を確定させる報告であったと言える。本試験においてはその他にもいくつかの重要な臨床的な知見が示されている。鼻炎合併者で明らかに喘息コントロールが低下するとの報告は、その両疾患合併の臨床的な重要性を再認識させるものであった。また鼻炎有病率は60歳未満で約75%と高齢者と比較し有意に高いという結果や、ARIA・GINAのガイドラインに則った質問票自体が感度89.2%、特異度76.7%と優れたものであることを確認しえたことなども臨床的な意義は高い。しかしながら実地臨床の場では、この2つの疾患の併存の重要性に関する認識はまだ浸透しているとは言い難いのが現実である¹⁰⁾。

SACRA質問票

SACRA (Self Assessment of Allergic Rhinitis and Asthma) 質問票はその状況を改善し、より質の高い喘息治療を行うことを目的に、2011年にGINAおよびARIA日本委員会が開発し、大田健委員長が監修した質問票で、実地臨床の場で喘息患者の喘息コントロールの評価、並びにアレルギー性鼻炎の有無・分類を評価することを可能にするものである。SACRAサーベイでも使用されたARIA・GINAのガイドラインに則った質問票は優れたもののものであるが、ARIA鼻炎質問票は16問、GINA喘息コントロール質問票は17問で構成され、日常臨床で使用するにはやや煩雑との印象は否めなかった。それをA4サイズ1枚に収まる合計17問にまとめたものがSACRA質問票であり、日本アレルギー学会もその使用を推奨している。

まず喘息コントロール質問票は、GINAが規定する喘息コントロールレベルを検討するための最近1週間の症状に関する4つ質問(定性的)と、Visual Analogue Scale (VAS)

(定量的)で構成される。VASは長さ10cmの線上に「まったく気にならない」(0cm)から「極めてわずらわしい」(10cm)まで、印をつけることにより患者が自分の症状を定量的に表現するものである。一方、アレルギー性鼻炎質問票は医師が患者のアレルギー性鼻炎をスクリーニングすることを目的に開発されたものである。ARIAガイドラインに示された分類に従ってそれぞれ、i) 患者のアレルギー性鼻炎罹患の可能性、ii) 症状の持続性、iii) 症状の重症度(定性的)を評価する。鼻炎に対してVASにより症状の定量的な評価を行う。

今回我々は、SACRA質問票の臨床的有用性を検討する前向き多施設共同観察研究を行った¹¹⁾。鼻炎質問票による、喘息患者におけるアレルギー性鼻炎の合併診断率、すなわちスクリーニング・ツールとして鼻炎合併なしと自己評価している患者から、どれだけ合併症例を診断しうるか、その他に喘息質問票により評価されるGINA喘息コントロールレベルやVASスケール値をACT (Asthma Control Test) スコアなどと比較し、その相関も合わせて検討した。本臨床試験におけるSACRA質問票の使用については2011年10月19日付でGINAおよびARIA日本委員会の

許可を得た。

方法と対象

対象は独立行政法人国立国際医療研究センター病院と同国府台病院の呼吸器外来において、ICSによる継続治療を半年以上受けている20歳以上の気管支喘息患者。試験実施期間は日本で多いスギ花粉症の影響を排除するため、2011年10月より2012年1月までとした。まず通常の喘息患者診療を行い、ACTを患者に記入してもらう。引き続き通年性または季節性アレルギー性鼻炎(花粉症)や副鼻腔炎などの他の鼻疾患の有無を確認する。鼻疾患合併ありと申告した患者に対してはあわせて鼻炎治療の有無やその内容も合わせて問診する。その後にSACRAを医師の面前で患者に記入してもらう。あわせて血液検査(好酸球数、総IgE値、IgE RAST)、Spirometryを実施する。アレルギー性鼻炎の診断は我が国のアレルギー性鼻炎の診断基準に則り^{4) 12)}、主にSACRAによる鼻炎の症状、血清中アレルギー特異的IgEに基づいて診断した。疑わしい症例については耳鼻科専門医の理学的診断により最終診断とした。

433名の患者に対し調査を実施し、420名から有効回答を得た。患者背景を表1に示す。

表1 鼻炎合併の有無と背景因子

	症例数	全症例 420	鼻炎合併あり 277	鼻炎合併なし 143	p 値
年齢					
平均年齢 (才)		57.8±16.5 (16~89)	55.8±16.3	61.6±16.5	<0.01
60才以上		216	130 (61.0%)	86	
60歳未満		204	147 (72.1%)	57	0.02
性別					
男性		185	110 (59.4%)	75	
女性		235	167 (71.1%)	68	0.01
罹病期間 (年)		14.5±13.5	15.5±13.7	12.9±12.9	0.07
1秒量 (L)		2.18±0.79	2.21±0.76	2.11±0.85	0.02
1秒率 (%)		71.5±12.7	72.8±12.7	69.3±12.5	0.01
GINA治療ステップ					
ステップ2		62	41	21	
ステップ3		99	61	38	
ステップ4		228	151	77	0.05
ステップ5		31	24	7	
喘息治療					
ICS/LABA配合剤		281 (66.9%)	185 (66.7%)	96 (67.1%)	0.88
LTRA		169 (40.2%)	123 (44.4%)	46 (32.2%)	0.03

42

男女比は男性185名、女性235名で、平均年齢は 57.8 ± 16.5 歳であった。喘息治療薬としては66.9%がICS/LABA配合剤の投与を、40.2%が喘息治療薬として抗ロイコトリエン受容体拮抗薬が投与されていた。経口薬、点鼻薬を問わず何らかのアレルギー性鼻炎に対する治療を既に受けている患者が41.7%いた。

喘息患者におけるアレルギー性鼻炎合併率と鼻炎の病型

患者自己申告のみによるアレルギー性鼻炎合併率は60% (252/420) であった。医師による最終診断の結果、277例 (66.0%) でアレルギー性鼻炎合併あり、143例で合併なしであった。患者申告では168例が合併なしと回答していたが、そのうち76例がSACRA質問票で何らかの症状ありと回答、最終的には32例で鼻炎ありと診断された。すなわちSACRAによるスクリーニングで、自己評価で合併なしと回答した患者の19%で鼻炎合併が確認されたことになる。鼻炎ありと診断された32例のうちSACRAで2項目以上ありの症例が25例、7例で1項目のみありと回答している。自己申告で合併なしと申告しながら

らSACRAで1項目のみありと回答した患者は41例いたが、34例で鼻炎なしと診断されている。一方、患者申告では252例が合併ありと回答していたが、うち7例のみが最終診断での鼻炎合併を否定されている。また23例がSACRA質問表で症状なしと回答していたが、そのうち17例がすでにアレルギー性鼻炎の治療を受けており良好なコントロールが得られていた (図1参照)。今回の検討により算定された喘息患者におけるアレルギー性鼻炎の有病率66%という数字は、先の厚生労働科学研究の疫学調査⁷⁾での64.2%、SACRAサーベイ⁹⁾における67.3%と比較しても、対象は異なるもののほぼ等しいことから、SACRA質問票の診断ツールとしての妥当性が示唆されたと考える。

以上の結果よりSACRA質問票の鼻炎診断ツールとしての感度、特異度を検討した。有効回答全症例 (420例) での解析し、Cut-off値を該当項目の有無とした時は、感度92.4%、特異度65.7%、有効度83.3%であるが、Cut-off値を該当1項目以下とした場合、感度78.7%、特異度93.0%、有効度83.6%となった。一方、偽陰性の重要な要素となりうる、すでにアレルギー性鼻炎に対する治療を受け

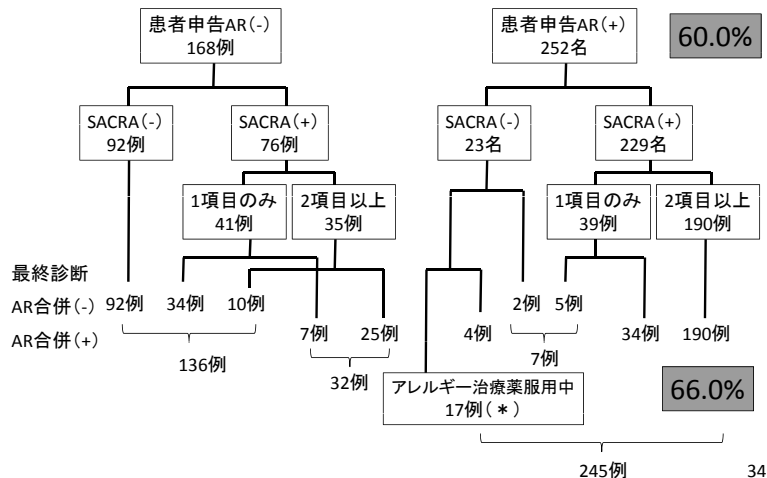


図1 SACRA回答結果と鼻炎合併の有無

ている175例を除いた(245例)解析を行うと、Cut-off値を該当項目の有無としても、感度96.1%、特異度93.0%、有効度94.3%となった。すなわち、鼻炎治療の有無や副鼻腔炎合併などに関する質問を加えるとSACRAの診断ツールとしての有用性はさらに高まると考えられた。

ARIA分類によるアレルギー性鼻炎の内訳を表2に示す。軽症間欠型が54例(19.5%)、軽症持続型は5例のみだが、中等症/重症間欠型136例(49.1%)、中等症/重症持続型は82例(29.6%)であった。鼻炎VASで評価する症状の重症度は、軽症と中等症/重症で、また間欠型と持続型で有意な差を認めた。

表2 ARIA分類によるアレルギー性鼻炎の内訳

	n (%)	鼻炎VAS	喘息VAS
軽症間欠型	54 (19.5)	1.01±1.67*	1.44±1.92*
軽症持続型	5 (1.8)	2.24±1.32	0.10±0.09
中等症/重症間欠型	136 (49.1)	4.17±2.57#	2.31±2.49
中等症/重症持続型	82 (29.6)	7.19±2.41	2.14±2.55

*: p<0.01 vs中等症/重症間欠型ならびに持続型, #: p<0.01 vs中等症/重症持続型
Cochran and Cox analysis

鼻炎に関するARIA分類の有用性に関する報告は多く、欧米では広く使用されている。我々の検討では持続型に分類された87症例のうち、自己申告では季節性52例、通年性31例と回答していた。これは我が国に特有で、かつ最も有病率の高いスギ花粉症がほぼ連日最長3ヶ月間持続するという特徴を有し、SACRAの基準では持続型に分類されることが原因と推察される。これについては国際的な分類を使用するよりも、スギ花粉症の存在を念頭に、我が国独自の分類をも可能にする質問項目も考慮していくことが今後の課題なのかもしれない。

SACRA質問票による喘息コントロール評価とACTスコアとの相関

SACRA質問票における、GINA基準での喘息コントロール不十分(1, 2点)の患者は60

名、コントロール不良(3, 4点)患者は19名で両者の合計79名(18.8%)。一方、ACTスコア20点未満のコントロール不良患者は66名(15.7%)であった。GINA基準でのコントロール評価とACTによる評価は $r=0.681$ 、 $p<0.01$ で有意な相関を認めた。GINA基準喘息コントロール不良患者は全てACTスコアが16点以下であった。また25点満点のACT総スコアと、10点満点の喘息VAS値は $r=-0.7001$ 、 $P<0.01$ で強い相関を認めた。

現在、多くの疾患でVASは使用されているが、鼻炎VASは代表的なQOL質問表であるRhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)¹³⁾と相関するなどその臨床的有用性はすでに確立されつつある^{14) 15)}。しかしながら喘息コントロールにおけるVASはまだその妥当性は証明されておらず、SACRAサーベイにおいてもあくまで探索的評価項目として使用されているのみであった。それに対しACTは喘息コントロールを評価する上で有用な評価指標としての評価は確立されており^{16) 17)}、GINAコントロールレベルとも相関すると報告されている¹⁸⁾。今回その喘息VASが、ACTスコアと強い相関を示したことから、喘息コントロール評価をする上でのVAS使用の妥当性が示唆された。鼻炎VASと同様に喘息VASも今後、臨床的に有用な評価指標になりうると考える。

鼻炎治療と喘息コントロール

我々の検討における喘息コントロール不十分・不良患者の割合は、前述したとおり基準により異なるが、15.7~22.0%あった。これは我が国における最新のインターネット調査(AIRJ 2011)での過去1カ月の喘息有症状者61%、ACTスコア20未満が34%とする報告³⁾と比較すると、我々の喘息患者のコントロールは良好であったと考えられる。また喘息VAS値はアレルギー性鼻炎合併なし群(143名)で 1.71 ± 2.27 、合併あり群(277

名)で 2.06 ± 2.42 と有意差は無かったが、SACRAサーベイでは合併なし群で平均2.90、あり群で4.75と有意な差を認めており、この点からも我々の患者の喘息コントロールは比較的良好と評価出来る。コントロールが良好な理由としてはいくつかの理由が考えられる。まず今回の臨床試験に参加した患者の担当医は合計8名であるが、うち4名が日本アレルギー学会専門医であり、SACRAサーベイではその対象の86%がプライマリーケア医が診察している状況と比較すると、より専門的な診断・治療が予め行われていたことがあげられる。次に、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬はアレルギー性鼻炎合併喘息患者においてより高い臨床効果が報告されているが¹⁹⁾、我々の患者の40.2%で抗ロイコトリエン受容体拮抗薬が既に処方されていたことも要因としてあげられる。最後に、エントリーされた時点で175例(41.7%)が抗ヒスタミン薬内服や点鼻ステロイド薬などの何らかの鼻炎治療を受けていたことも、鼻炎に対するステロイド点鼻治療のみで喘息コントロールは改善するとした報告²⁰⁾などもあり、良好な喘息コントロールが得られていた大きな要因になるものと考えられた。喘息コントロールにおけるアレルギー性鼻炎の合併ならびにそれに対する治療の重要性を示唆する事実と考える。

まとめ

我々は今回、世界中で最も使用されている鼻炎と喘息のガイドライン（ARIAおよびGINA）に基づき、それを簡便化し新たに作成されたSACRA質問票の妥当性を検証することを目的に、気管支喘息患者における検討を行い、この集団におけるアレルギー性鼻炎の有病率を検討した。本研究はSACRA質問票のvalidation studyではないものの、鼻炎の診断および喘息・鼻炎の重症度の評価ツールとしての臨床的有用性ならびに妥当性は示し得たものと考え。実地臨床において、重症

難治例のみならず軽症例に対してもSACRA質問表を積極的に活用し、アレルギー性鼻炎を診断・治療していくことは、喘息診療の質を高め、喘息患者のQOLを向上させていく上で多に資するものと考え。

参考文献

- 1) Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop report: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, updated 2011 Available from <http://www.ginasthma.com/>
- 2) Suissa S, Ernst P. Use of anti-inflammatory therapy and asthma mortality in Japan. *Eur Respir J*. 2003; 21 (1) : 101-4.
- 3) 足立満、大田健、東田有智、ほか Asthma Insights and Reality in Japan 2011; AIR-J 2100. アレルギー・免疫2012; 19 (10) : 1652-70.
- 4) Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, et al. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis. *Allergology International*. 2011; 60; 171-89.
- 5) Magnan A, Meunier JP, Sagnac C, et al. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy*. 2008; 63 (3) : 292-8.
- 6) de Marco R, Cappa V, Accordini S, et al for the GEIRD study group. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J*. 2012; 39 (4) : 883-92.
- 7) Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, et al. The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy*. 2012; 67 (5) : 653-60.
- 8) Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (3) : 466-76.
- 9) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study

- in Japan. *Allergy* 2011; 66: 1287-95.
- 10) Sazonov V, Ambegaonkar BM, Bolge SC, et al. Frequency of diagnosis and treatment of allergic rhinitis among adults with asthma in Germany, France, and the UK: National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (7) : 1721-6.
 - 11) Hojo M, Ohta K, Sugiyama H et al. Clinical usefulness of a guideline-based screening tool for the diagnosis of allergic rhinitis among asthmatics: the SACRA (Self Assessment of Allergic Rhinitis and Asthma) Questionnaire. *Respirology* 2013 in press.
 - 12) Fujieda S, Kurono Y, Okubo K, et al. Examination, diagnosis and classification for Japanese allergic rhinitis: Japanese guideline. *Auris Nasus Larynx* 2012 ; 39 (6) :553-6.
 - 13) Juniper EF, Ståhl E, Doty RL, et al. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: S390-413.
 - 14) Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 1349-54.
 - 15) Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy.* 2007; 62 (4) : 367-72.
 - 16) Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (1) : 59 - 65.
 - 17) Scatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma control test; reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (3) : 549-56.
 - 18) Miedinger D, Neukomm E, Chhajed PN, et al. The use of the Asthma Control Test in general practice and its correlation with asthma control according to the GINA guidelines. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27 (12) : 2301-8.
 - 19) Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, et al.; MONICA study group. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir Med.* 2010; 104 (5) : 644-51.
 - 20) de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, et al. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax.* 2012; 67 (7) : 582-7.

Allergic rhinitis and asthma; the clinical usefulness of SACRA (Self Assessment of Allergic Rhinitis and Asthma) Questionnaire.

Masayuki Hojo.

Division of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine.

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is a common complication in asthmatics and could impair asthma control. However this co-morbidity may be missed frequently. A simple test is needed to enable physicians to diagnose and evaluate the severity of both diseases. SACRA (Self Assessment of Allergic Rhinitis and Asthma) Questionnaire, which GINA and ARIA Japan Committees developed in 2011, consists of either questionnaires for diagnosis and severity of AR and asthma based on GINA and ARIA guidelines, or a visual analog scale (VAS) to evaluate the severity of both diseases. We investigated the clinical usefulness of SACRA as a patient-based screening tool for identifying patients with AR among asthmatics. 420 asthmatics were enrolled. Among 168 subjects who self-reported no concomitant AR, 76 asthmatics scored one or more symptoms in SACRA. Finally, 32 subjects out of 76 could be diagnosed as AR by physicians. Therefore the sensitivity and specificity of SACRA for the diagnosis of AR was 92% and 66% respectively. The estimated prevalence of AR among asthmatics was 66%, almost identical to that of the previous nation-wide study in Japan. The level of asthma control assessed by the VAS in SACRA and the ACT score showed a strong correlation ($r=-0.700$, $p < 0.001$). We concluded that SACRA is a clinically useful tool for identifying patients with AR among patients with bronchial asthma.

Key words;

allergic rhinitis- bronchial asthma - asthma control – questionnaire - visual analogue scale

総 説

環境中の真菌分布と生活

高鳥浩介¹⁾ 太田利子²⁾ 高橋淳子³⁾ 村松芳多子⁴⁾

¹⁾ NPO法人カビ相談センター

²⁾ 相模女子大学

³⁾ 桐生大学

⁴⁾ 新潟県立大学

抄 録

室内環境には無数に近い真菌が生息している。真菌は、自己を維持するための環境や基質を選びながら生活を保ち、付着し、環境条件が整うことによって発育、汚染を続ける。真菌は微生物の中であって、高等かつ複雑な生物群であり、適した環境を求めながら分布生息している。

生活環境の中での室内空気、ダスト、衣類、寝具、床などをとりあげ、真菌分布を紹介する。

室内環境に付着、発生する真菌は分布する室内環境やものに強く影響をうける。その主要な因子として湿度または水分活性 (A_w)、温度、酸素、光、素材などがあり、発生と制御では重要な因子となる。

真菌による被害は、環境と健康に影響を及ぼす。特に前者について各々の室内環境での真菌被害を述べ、室内環境での具体的な防御についてまとめた。

キーワード：真菌、分布、室内環境

はじめに

室内微生物として話題となる真菌は、目視では確認できないが極めて多くの種が生息分布している^{1, 2)}。その真菌は生物である限り、自己の生命を維持するための環境や基質を選

びながら生活を保ち、付着し、環境条件が整うことによって発育、汚染を続ける。真菌は微生物の中であって、高等かつ複雑な生物群であり、自然界において、適在適所とする環境を求めながら分布している。

そこで、本稿では室内環境にみる真菌の分布と室内環境での生態や生物としての特性に焦点を当てながらまとめてみたい。

1. 室内環境にみる真菌とは

真菌は、葉状体植物、菌類に属し、自然界

〒145-0067

東京都大田区雪谷大塚町13-1

NPO法人カビ相談センター

高鳥 浩介

TEL&FAX : 03-5499-2631

E-mail : takatori@kabisoudan.com

での分布は著しく広い。真菌の分類をみると、接合菌類、子囊菌類、担子菌類、不完全菌類＝有糸分裂無性胞子菌、酵母に分けることが出来る。

真菌の基本形態は、胞子、菌糸、特殊器官より構成される。菌糸には隔壁のあるもの（有隔壁）とないもの（無隔壁）があり、隔壁のタイプによって分類が二分される。また真菌は生殖細胞の胞子によって発育するが、その様式は有性的あるいは無性的に形成され、子実体を形成しながらふたたび胞子形成する。真菌はこの胞子形成法が分類の基本である^{3,4)}。

2. 真菌の発育

真菌は従属栄養型の生物で、先端生長する菌糸先端の細胞壁を通じてかなり低分子の物質を吸収し、養分のうち糖分の多くをエネルギー源として細胞内に取り入れる⁵⁾。

真菌を直接観察できるのは、純培養することによる。純培養を行う目的で用いる培地には、栄養物を水に溶かした液体培地、寒天を加えて固めた固体培地がある。真菌、特にカビの培養では固体培地を用いることが多い。これは真菌は好氣的性質をもち、液体中よりは基質の表面上での発育が良好となり胞子産生しやすい性質であることによる。液体培地の場合、静置培養では嫌氣的になり発育が遅く、一般に菌糸状となり胞子産生することはない。

真菌の発育を生活環（ライフサイクル）として眺めることができる。すなわち、生殖細胞の胞子が発育に適した条件下にあると、発芽し菌糸形成する。さらに菌糸のエージングが進むと、菌糸からさらに生殖細胞を産生するようになる。

子のう菌の*Eurotium*（カワキコウジカビ）は、有性世代と無性世代を有し、それぞれ環境や基質によって産生する細胞も異なる。前者は子のう果に子のうを、さらに子のう胞子

を内生し、後者は無性世代である*Aspergillus*形態をとり、分生子柄上に頂のう、フィアライドさらに生殖細胞の分生子を多数産生する。*Eurotium*は生理的特性として好稠性であることから、そのような環境下において有性世代を特異的に形成する傾向がある。

不完全菌である*Cladosporium*（クロカビ）は胞子、菌糸ともに明褐色の細胞で、分生子はやや球形からこん棒形となる。発芽により菌糸を伸ばし、さらに分生子形成細胞とその先端に連鎖状の分生子を産生する。分生子連鎖は弱く、容易に空中へと飛散する。

3. 室内環境真菌の分布

自然界にみる真菌の多くは、発生源を土壌とし、土壌を介して空気中に飛散し植物、食品やヒトの生活環境である室内環境へと分布するようになる。

近年の住構造は、快適な室内環境を得るために適温性が重視され、それを維持するために気密性を高めている。ところが、気密性・高断熱とすることによって逆に高湿な環境を生じ、住宅設備で真菌による汚染が一層早まる。住宅に発生する真菌の多くは、こうした高湿さに加え気温が深く関係する。

住宅の中で真菌の発生しやすい環境は、浴室、洗面所、トイレ、台所、押入れなど湿度の高い場所に集中する。こうした環境で発生する真菌の多くは、*Cladosporium*, *Alternaria*（ススカビ）, *Fusarium*（アカカビ）などである。つまり、この種の真菌は湿ったところに発生する代表的な真菌である。また玄関の靴箱、押入れ、タタミなど一見したところ湿っていないような場所にも真菌の発生をみる。たとえば、*Aspergillus*（コウジカビ）, *Penicillium*（アオカビ）がその一群である。さらに書籍、ガラス、プラスチック、皮革などに発生する*Eurotium*は、乾いた環境下で長期にわたって活性を維持する。

a) ダスト

掃除機から回収したダスト中の真菌を測定すると、掃除機回収あるいは掃除できない個所のたまったダストの真菌みるとダスト1g中には $10^5 \sim 10^7$ 個の真菌が生息している(図1)。その多くは*Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*などである。

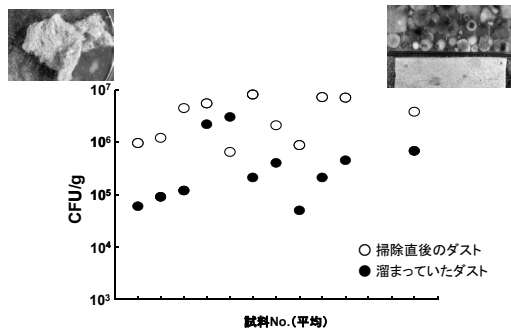


図1 ダスト中の真菌数

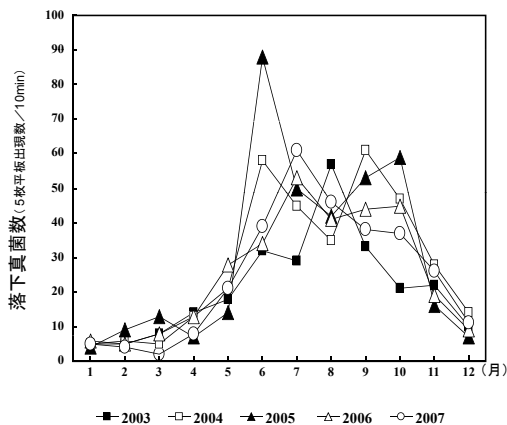


図2 室内空中真菌

b) 室内空気

室内に浮遊する真菌を測定すると平板(9cm径)で生菌数は5~30個/10分である。この数値の幅は季節により異なり、わが国の場合共通して初夏の梅雨時6月、7月や秋ぐちの9月、10月に多くなり、冬期に減少する傾向がある(図2)。また梅雨時の真菌は、量的にも多くなるのと同時に多様な菌種が検出

され、特に*Mycelia*が多くなる。

c) ジュータン、カーペット

100cm²あたりの真菌量は $10^2 \sim 10^5$ 個であり、こうした材質での真菌の存在はダニ同様に問題になる。耐乾性あるいは好乾性の*Penicillium*, *Aspergillus*, *Eurotium*が多い。

d) タタミ

100cm²あたりでの真菌量は $10^1 \sim 10^3$ 個であり、ジュータン、カーペットより少ない。耐乾性、好乾性の*Penicillium*, *Eurotium*が多い。ただし湿ってくると*Cladosporium*, *Trichoderma*, *Chaetomium*が多くなる。

e) フローリング

100cm²あたりでの真菌量は $10^1 \sim 10^2$ 個であり、タタミよりさらに少ない傾向にある。真菌はダストにみる種とほぼ同じである。

4. 室内環境に多い真菌

室内に主要な菌種及び健康とのかかわりから述べる。

1) アスペルギルス：コウジカビ

アスペルギルス (*Aspergillus*) 属は室内環境に広く分布する代表的な真菌である。中でも室内環境などとの関連から主だった菌種は以下の通りである。

A. clavatus, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. ochraceus*, *A. restrictus*, *A. terreus*, *A. versicolor*。

*Aspergillus*で、問題視される理由は、劣化に限らずアレルギー、感染症および中毒性である。

アスペルギルス フミガタス (*Aspergillus fumigatus*) は、重要な真菌であり概説したい。集落の大きさは中~大であり、表面性状はビロード状、粉状、乾性、平坦となる。濃緑色を呈し、裏面は無色~淡紫色となる。色素産生する場合淡紫色である⁶⁾。

有隔壁、無色の菌糸。胞子は分生子で単細胞、球形、粗面、無色~緑色である。分生子頭は円柱状、緑色であり、頂のうはフラスコ状でフィアライドは1段である(図3)。

*Aspergillus*属の中でも典型的な高温性真菌である。



図3 *Aspergillus fumigatus*

ダスト以外に土壌、空中、食品（乾燥穀類）、体表、発酵性基質、堆肥、肥料、サイレージ、飼料などに分布する。

有害性ではアレルゲンとして重視される。また病原性が強く、肺感染症をおこす。さらにけいれん性真菌毒フミトレモルゲンを産生する株がある。

2) ペニシリウム：アオカビ

ペニシリウム (*Penicillium*) 属はアスペルギルス属同様に自然界での分布や、生物性状が比較的類似しており共通点が多い。しかし、基本的相違は温度抵抗性であり、ペニシリウム属の多くは30℃以上で発育不良のいわゆる中温性である。アスペルギルスは感染性を有すが、ペニシリウムのほとんどにはそれがない。室内環境とペニシリウムの関係をみた場合、多くはアレルギーの観点から重視される。

3) ユーロチウム：カワキコウジカビ

ユーロチウム (*Eurotium*) 属は子のう菌であり、乾燥基質や環境で長期にわたり生存できる好乾性真菌である。

乾燥性の基質、環境に多い。ハウスダスト、畳、繊維、紙、木材、皮革、土壌、植物、空中、食品（乾燥穀類）、体表、飼料、乾草など分

布は広い。

有害性では皮革、衣類などの劣化をおこす。

4) フザリウム：アカカビ

フザリウム (*Fusarium*) 属の多くは好湿性であり、湿っぽい環境で発生すると汚わいがかかる。植物病原性を示すことが知られている。本属はアレルゲンとなり、またマイコトキシンや日和見感染などの有害性を示す菌種が多い。

5) クラドスポリウム：クロカビ

クラドスポリウム (*Cladosporium*) 属の中で分布の広い菌種は *C.cladosporioides*, *C.sphaerospermum* の2種である。いずれも汚染性強く、湿性基質では最も多く検出される。

中温性、好湿性であり、湿性、水系の環境に多く、土壌、植物、空中、繊維、紙、木材、皮革、体表、ハウスダスト、飼料、油剤、河川、目地、工業材料（プラスチック）、食品（乾燥穀類）、乾草など著しく広い分布をとる。熱、薬剤にやや抵抗性を示す。

有害性として汚染、劣化が主であり、生体に対しアレルゲンとなる。本菌による感染、中毒は知られていない。

5. 真菌の生物学的性状

室内環境に付着、発育する真菌は分布する室内環境や基質に強く影響をうける。その主要な因子として湿度または水分活性 (A_w)、温度、酸素、水素イオン濃度 (pH)、素材の成分などが挙げられる。

1) 湿度・水分活性 (A_w)

真菌を含めた微生物は全細胞の75~90%が水分であり、細胞の活性を維持している。その真菌の機能的特性から、次のような分類がされる。(1) 高湿な環境で活性の強い好湿性真菌、(2) ほどほどの水分を要求する耐乾性(中湿性)真菌、(3) さらに低 A_w で細胞活性を有する好乾性真菌に分けられる(図4)。これら真菌の分類は、湿度、 A_w を中心としており、ヒトの生活環境にみる真菌は、こ

のいずれかの分類基準に含まれる。例えば、好湿性真菌として接合菌類のムーコリ目、*Cladosporium*, *Alternaria*, *Fusarium*のように環境汚染性の強い真菌、耐乾性真菌として*Aspergillus*, *Penicillium*の多く、さらに好乾性真菌として*Aspergillus restrictus*, *Eurotium* (*A.glaucus*の有性世代) などがある。

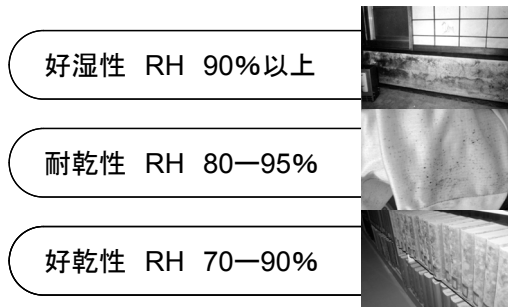


図4 真菌(カビ)の性質

2) 温度

温度に対する反応も真菌の特徴の1つである。最適温度は20～30℃であり、このような性質を有した真菌は一般に腐生性の中温性真菌である(図5)。種類により最低、最適、最高発育温度はそれぞれ異なる。しかし、一般に最適温度より低温側で発育可能温度範囲が広く、最適温度を越えると急に発育が低下する。

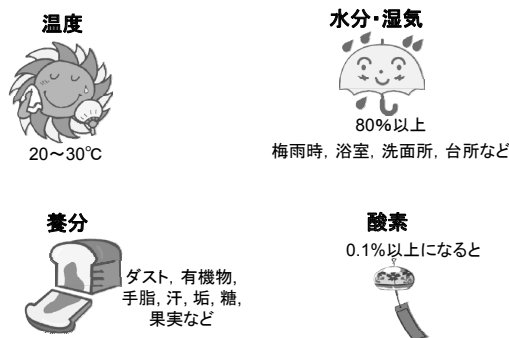


図5 真菌にとって発生しやすい条件

微生物のうち細菌、ウイルスは体温に近い35～37℃を適温とし、同じ真菌である酵母も比較的30℃台でよく発育する。しかし、真菌の中でもいわゆるカビの多くは腐生性であり、そのため30℃あたりを上限とする種類が多い。生活環境中に最も多い*Cladosporium*, *Penicillium*などは、30℃以上になると著しく細胞活性が低下する。

真菌の細胞を低温下に放置することにより、長期休眠状態に保つことができる。しかし反対に高温維持は、細胞活性を著しく低下させ、容易に死滅する。

3) 酸素

真菌の発育にとって酸素の供給は必要不可欠であり、特にカビは著しく好氣的性質を持つ(図5)。

真菌細胞は酸素存在下で水分を取り込み、さらに微量の養分を補いながら活性を維持する。真菌の発生は基質表面、つまり好気下で細胞代謝が盛んとなる。発育方向も酸素と強く関係しており、表面で発育した真菌は、基質から水分、養分を補いながら基質に対し水平方向へと拡大する。さらに酸素の存在は、真菌の生殖細胞形成にも重要であり、逆に微好気性の状態では菌糸形成のままで孢子産生することは少ない。このように酸素の有無、さらに酸素量により真菌の細胞活性は強く影響を受けやすい。

4) 水素イオン濃度

多くの真菌では水素イオン濃度(pH)3～9の広い範囲で発育する。最適pHは7より酸性側にあり、多くはpH5.5～6.5である。pHと真菌の関係は、一般に弱酸性のpH5～6あたりが細胞活性に適しているとされる。このpH域での発育を至適とする真菌は多い。しかし、そのpH域からはずれた場合での細胞の活性をみると、pH3～10範囲域で活性は低下することなく、むしろ細胞機能を亢進させてくる真菌もある。

5) 養分 (成分)

培地成分として要求するものは炭素源、窒素源、適量の無機化合物およびある種の生長促進物質である。炭素源としてはほとんどすべての真菌がブドウ糖を利用するが、ショ糖、麦芽糖もほぼ同様に利用する。窒素源として、ペプトンを培地に加えると良好な発育がみられる。また、アンモニウム塩、硝酸塩のような無機窒素化合物を利用する。無機塩の形で窒素化合物を利用できるのは真菌の特徴の1つであって、動物においては有機態窒素しか利用できない。無機化合物としてはカリウム、リン酸、マグネシウム、イオウなど必要であるが、カルシウムやナトリウムはさほど必須としない。微量元素として鉄、亜鉛、銅、マンガン、モリブデン等が必要であるが、腐生真菌を対象とする場合培地成分が植物由来であったり、有機物組成である場合には、添加しなくても良好な発育がみられる。

エネルギー源として重要な炭素源は、単糖類のブドウ糖である。真菌による汚染事故をみても、食品では糖を含むものほどよく発生する。しかし糖が必要不可欠となると必ずしもそうとは限らない。自然界にある基質には無機、有機物が含まれ、この微量の物質を消化吸収しながら、細胞活性を維持している。ちなみにダスト、手指、汗なども養分となる(図5)。

6) 光

光は真菌の発育に必ずしも必要とはしない。そのため培養時には遮光して培養するのが一般的である。ただし一部の真菌で光との関係を見ると向光性を有することもあるが際だった特徴であるとはいえない。光照射によって発育が低下する場合もある。

6. 真菌による害

真菌による被害を最も身近にみる環境は室内環境である。ここでは各々の室内環境について真菌汚染被害をまとめてみる。

浴室：真菌の中でもカビによる害は著しく多い。しかも構造的に木質、コンクリートのようカビにより汚染を受けやすい材質が多い。また吸水しやすい目地、塩ビもカビにとって都合のよい基質である。浴室には付属品として、ゴムホース、プラスチック、石けん類などがあり、このいずれも湿性環境が長く続いた場合、汚染を受けやすい。排水溝周辺は、水がたまりやすく、その汚水には好湿性の酵母、カビが多い。

台所：水系環境であることから、真菌が発生しやすい。特にシンク、棚、床下収納、床、流し周辺、天井壁面、換気窓周辺などに認める。

洗面所：洗面台周辺には真菌が発生しやすい。マット類の乾燥不十分な場合にカビ汚染を受ける。またタオル、歯ブラシ、石けんなどの洗面用品やその周辺にもカビを認める。

トイレ：高湿となりやすい環境である。そのため時間をかけて真菌の発生を認め、床、壁面にみる。

居間 (洋間)：真菌による汚染は強いものではない。ただし空室であったり、閉鎖型空間であると、壁面に結露をみることがあり、また床がカーペットやジュータンの場合、水を含んだり食べかすにより真菌の発生をみる場合がある。

和室：タタミを敷き、押入れを持つ場合が多い。位置的には、不定であり必ずしも真菌の発生を認めるとは限らないが、高層住宅であったり、気密性の高い環境あるいは、北側に位置するとタタミ、押入れ、漆喰にカビをみる。

室内環境では上記の通りであるが、害として健康被害が重視される。真菌でもアレルギー⁷⁾として重視される。例えば、臭気の問題があり、その真菌の産生する臭気を表1にまとめる。

また真菌は活性があっても、不活性であっ

表1 室内環境にみる主要真菌(カビ)の臭気成分

主要カビ	臭気成分
コウジカビ	ジオスミン、2-メチルイソボルネオール、テルペン、2-エチルヘキサノール、3-メチルフラン、3-オクタノンなど
ケトミウム	ジオスミン、2-メチルイソボルネオール
アオカビ	ジオスミン、キシレン、2-メチルイソボルネオール、テルペン、3-メチルフラン、リモン、ジメチルベンゼンなど
クロカビ	エーテル、テルペン、3-メチルフランなど
ツチアオカビ	ジオスミン、2-メチルイソボルネオール、フェニルアセトアルデヒドなど
放線菌	ジオスミン、2-メチルイソボルネオール、カラメン、 δ -エレメンなど

でも重要なアレルゲンであり、二重蛍光染色をすることで確認できる。

室内環境において真菌が問題となるケースは、さまざまである。真菌は環境に適応しやすい生物であり、発育が始まるととどまることなく伸長する。伸長すると、汚染から微粒子、臭気、空気質などが低下し、異常な室内環境となる。

7. 真菌の防御

室内環境にみる真菌の分布および主要真菌の生理性状をみてきたが、生態をみていく場合、真菌発生の防御を忘れてはならない。一般的な真菌防御は、物理的・化学的対応は総論として理解できるが、ここでは具体的な防御についてまとめた。

1) 通気・乾燥

衣・食・住に有効。真菌を発生させないためには、まず第一に通気と乾燥に心がける必要がある。晴れた日などは日中なるべく通気し乾燥させる。また押し入れなど閉め切らずに通風できる工夫をする。

2) 低温・高温

食品保持に有効。真菌の生えやすい温度は20～30℃であり、低温にすればするほど生えにくくなる。しかし、真菌は低温では決して死滅せず、例えば冷蔵庫では緩慢ながら生え続けることができ、冷凍することで発生を抑えることができる。一方、高温下では

30℃より40℃と高温になるにつれ、真菌の活性は著しく低下する。例えば、*Penicillium*, *Cladosporium*などは60℃以下の湿熱に対し5分以内でほとんど死滅する。

3) 日光・紫外線

衣・食・住すべてに有効。太陽から発散される紫外線は、強い殺菌作用があり、多くの真菌は紫外線照射量が100mW・秒/cm²で死滅する。晴れた日に洗濯物を干すということで、紫外線と乾燥により死滅させることができる。

4) 清掃・清拭

衣・食・住いずれにも有効。建物の汚れは真菌発生の要因となる。ハウスダスト中に生息する大量の真菌は、清掃することにより除去できる。

5) 空気清浄化

空気中には多くの真菌が分布しており、こうした真菌の除去に空気清浄器が用いられている。高性能フィルターによる除去効果は高く、花粉に限らず真菌などを効率よく制御する。

6) 消毒薬

衣・食・住に有効。消毒薬としてのアルコールは効果が大きい。ただしアルコールは気化しやすいので効果は長続きしない。建物の真菌による汚れでは塩素系の次亜塩素酸ソーダなどもかなり有効である。

7) 防黴剤

室内環境に有効。主に建物内部(壁)に生える真菌を制御することを目的としているものが多い。防黴剤は有効ではあるが、真菌が生えたところに用いた場合、いつまでも発生しないという保証はない。そのためには、予防として真菌の発生しやすい場所には定期的に塗るように心掛けることが重要である。

文献

- 1) 高鳥浩介 編：図説かび検査・操作マニュアル，テクノシステム(2009)

環境中の真菌分布と生活

- 2) Samson, R. A., Houbraken, J., Thrane, U., Frisvad, J.C. and Andersen, B: Food and Indoor Fungi CBS (2010)
- 3) 椿啓介：カビの不思議、筑摩書房 (1998)
- 4) 中野政弘：カビへの招待、研成社 (1997)
- 5) 小沢正昭：カビと植物の科学、研成社 (1998)
- 6) 渡部一仁、土戸哲明、坂上吉一編：微生物胞子 サイエンスフォーラム (2011)
- 7) 小屋二六、永倉俊和編：気管支ぜん息に関わる家庭内吸入性アレルゲン 独法環境再生保全機構 (2006)

Fungal Distribution in Indoor Environments

Kosuke Takatori¹⁾ Toshiko Ota²⁾ Atsuko Takahashi³⁾ Kanako Muramatsu⁴⁾

¹⁾ NPO Center for Fungal Consultation Japan

²⁾ Sagami Womens University

³⁾ Kiryu University

⁴⁾ Niigata Prefectural University

Abstract

The environmental fungi are distributed in indoor. Several kinds of fungi are normally attached on indoor materials and widely distribute in air. Generally, the fungi are originated from soil as saprophytic microbes. They are scattered in air, and then attached or contaminated in plants, animals, human beings and some materials. The fungal problems in indoor environment are shown as human health hazards such as fungal allergen, toxic dust and infectious microbes. On the contrary, they are known as the harmful ones such as biodeterioration, color change, biodegradation, damage and so on.

In indoor environments, the fungi are paid attention in dust and air.

In this review, it explains on the ecological point of environmental fungi, the biological characteristics, hazardous problems of environment and human beings and control points.

Key words :

Fungi, Distribution, Indoor Environments

総 説

鼻茸中の真菌アレルゲン特異的IgE抗体の役割について

松脇由典

東京慈恵会医科大学 医学部 耳鼻咽喉科学教室

抄 録

これまで好酸球性鼻副鼻腔炎 (ECRS) におけるIgEの役割は不明で、臨床的には鼻アレルギー (I型アレルギー) の関与が少なく、IgE値 (特異的、非特異的) は様々と評価されていた。最近の我々の検討では、ECRSにおいて血清中の総IgE値はこれまでの報告通り様々で、正常者や非好酸球性鼻副鼻腔炎 (NECRS) と差はないが、鼻ポリープ中の総IgE量 (IU/1g polyp) は正常者やNECRSと比較して有意に高値を示した。鼻ポリープ中のIgE陽性細胞数も同様の傾向であった。またこの鼻ポリープ内総IgE量は、鼻ポリープ内ECP量に有意さをもって相関しており、好酸球炎症に関与している可能性が示唆された。ECRSでは局所産生したIgEが病態に関与している可能性が示唆された。これまで黄色ブドウ球菌スーパー抗原 (SEB, SEA) に対する局所の抗原特異的IgEが好酸球炎症に関与していることが指摘されてきたが、それらよりも真菌類やダニ類に対する局所抗原特異的IgE量の方がより強く好酸球炎症に関与している可能性が示唆された。またアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎ではECRSよりもよりIgEに依存した病態であり、以上の傾向がより強かった。

キーワード：慢性鼻副鼻腔炎、好酸球性鼻副鼻腔炎、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎、局所産生IgE、好酸球、真菌、スーパー抗原

I. 真菌と気道アレルギー

真菌は未知の菌種も含めるとその総数は150万種にも及ぶと推定される巨大な微生物群である。生活環境中に広く生息している

が、病原真菌はこれらの一部であり感染症、中毒症、アレルギーを引き起こす。

カビの胞子は小さく (3~10 μm)、気道の奥にまで進入する。真菌による気道アレルギー疾患としては、空中飛散真菌に対するIgE抗体が関与するI型アレルギー疾患としてアレルギー性鼻炎、気管支喘息が挙げられる¹⁾。生後早期の真菌暴露は5才までのアレルギー性鼻炎発症のリスクを上昇させる²⁾。また真菌暴露による喘息発症のオッズ比は2.06と高い³⁾。真菌の胞子数は喘息患者の入院の増加

〒105-8461

東京都港区西新橋3-25-8

東京慈恵会医科大学 医学部 耳鼻咽喉科学教室

松脇 由典

TEL : 03-3433-1111 (ext. 3601-2)

FAX : 03-3578-9208

E-Mail : matuwaki@jikei.ac.jp

と有意な関連を示し⁴⁾、真菌孢子1000個/m³以上の日は、喘息死がでるオッズ比が有意に上昇する⁵⁾。このように真菌は鼻炎のほか、喘息も誘発、増悪させるが、真菌の中で喘息の原因アレルゲンであることが証明されているのは*Alternaria alternata*などの一部の真菌のみである⁶⁾。

また真菌に対するI型+III型アレルギーによると考えられるアレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFRS) とアレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) は、両者とも易再発性で難治性の好酸球炎症性疾患で臨床上前問題となっている。AFRSの副鼻腔内には好酸球ムチンが貯留し、そのムチン中に真菌が混在している特徴的な病理像を示す⁷⁾。好酸球性ムチンは認められるものの真菌が証明されず、通常両側に嗅裂・篩骨洞を中心に発症する好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) も難治性であるが、真菌の病態への関与はAFRSより低いと考えられている。AFRSの診断基準の1つに真菌に対するI型アレルギーの証明が挙げられている。

一方、真菌はアレルゲンに対する獲得免疫だけではなく、真菌由来のプロテアーゼがTh2反応系を促進し、自然免疫の範囲で気道アレルギーを発症、増悪させる可能性が示されている。真菌*Alternaria*は慢性副鼻腔炎患者の末梢血単核球 (PBMC) に対し有意にIL-5, IL-13, IFN γ の産生を誘導するが、正常者のPBMCに対してはこれらの反応は認められない⁸⁾。また気道上皮細胞に対して*Alternaria*はGM-CSF, IL-6, IL-8の産生⁹⁾、IL-33, TSLPの産生^{10) 11)}を誘導し、Th2反応系を促進し好酸球炎症を誘導する。また*Alternaria*はヒト分離好酸球に対しても活性化および脱顆粒を直接誘導し、この反応は正常者由来の好酸球より何らかのアレルギー疾患を有する患者からの好酸球の方が強い¹²⁾。これらの反応は*Alternaria*が分泌するAspartate proteaseがこの起因物質の1つであり、好酸球、気道

上皮細胞表面に発現するProtease-Activated Receptor-2 (PAR-2) を介して自然免疫反応が惹起されている^{13) 14)}。PAR-2の発現は気管支喘息、好酸球性鼻副鼻腔炎の気道上皮や局所浸潤した好酸球において上昇していることが報告され、真菌をはじめとする環境微生物が分泌するプロテアーゼに対し、より過敏に反応する病態となっていることが分かる^{15) 16)}。

以上のことから真菌はIgEを介した獲得免疫とプロテアーゼを介した自然免疫で気道アレルギーを誘導し増悪させていると考えられる。

II. 気道における局所産生IgE

IgE抗体は抗原の粘膜内侵入により、鼻粘膜内や所属リンパ節組織などで産生される。アレルギー性鼻炎において鼻粘膜内局所においても抗原特異的なIgEへのクラススイッチが起こること、肥満細胞や好塩基球がB細胞へのIgE産生を誘導することなどが証明されている^{17) 18)}。Th17細胞とIL-17は直接B細胞を活性化しIgE産生を強力に誘導し¹⁹⁾、IL-17は気管支喘息や好酸球性鼻副鼻腔炎において発現が上昇している^{20) 21)}。つまり血清中IgEが上昇していなくても、局所鼻粘膜内において抗原特異的IgE産生が誘導されることにより、I型アレルギーが発症し得ると考えられる。

鼻ポリープを有する慢性鼻副鼻腔炎 (CRSwNP) においては、好酸球浸潤の高度な鼻茸を有する症例の50%では罹患副鼻腔粘膜において黄色ブドウ球菌由来スーパー抗原 (SEA, SEB) に対する特異的IgE抗体が証明され²²⁾、SEA, SEB自体が検出できた例では、検出できなかった症例に比して好酸球浸潤が高い傾向にあるとの報告がある²³⁾。以上の知見よりSEA, SEBは、ECRSの発症メカニズムあるいは少なくとも増悪因子の1つであると考えられ、ECRSにおいても抗原特異的

IgEが局所でも産生され病態に関与している可能性が示唆される。

これまでECRSにおけるIgEの役割は不明で、臨床的には鼻アレルギー（I型アレルギー）の関与が少なく、IgE値（特異的、非特異的）は様々と評価されていた²⁴⁾。しかし最近の我々の検討では、ECRSにおいて血清中の総IgE値はこれまでの報告通り様々で、正常者や非好酸球性鼻副鼻腔炎（NECRS）と有意差はないが、鼻ポリープ中の総IgE量（IU/1g polyp）は正常者やNECRSと比較して有意に高値を示した。AFRSは血清中、鼻ポリープ中とも有意差をもって高値を示した。また鼻ポリープ中のIgE陽性細胞数はAFRS、ECRSにおいて多く、鼻ポリープ中の総IgE量と同様の傾向であった。またこのIgE陽性細胞のほとんどは肥満細胞と形質細胞（B細胞）であった。以上のことよりAFRS、ECRSの鼻ポリープ内においてもIgE産生が行われていること、AFRSはECRSよりもよりIgEに依存した病態であること、ECRSは全身的なIgEは病態に関与していないが、局所産生したIgEが病態に関与している可能性が示唆された。またこの鼻ポリープ内総IgE量は、鼻ポリープ内ECP量に有意さをもって相関（AFRS: $r_s=.833$, CRSwNP: $r_s=.529$ ）しており、好酸球炎症に関与している可能性が示唆される²⁵⁾。

Ⅲ. 鼻茸中の真菌アレルギー特異的IgE抗体の役割

さらに鼻副鼻腔粘膜局所の好酸球炎症（局所ECP量）に浮遊中吸入アレルギー特異的IgEが関与しているかその相関を比較検討した。CRSwNPにおいて鼻ポリープ中抗原特異的IgE量（UA/polyp 1g）で局所ECP量との有意差を認め相関が高い順にアルテルナリア、ヤケヒョウヒダニ、アスペルギルス、SEB、ペニシリウム、コナヒョウヒダニであった。スギ、ブタクサなどの花粉吸入抗原には相関

は認められなかった。一方AFRSにおいてはペニシリウム、アルテルナリア、コナヒョウヒダニが非常に強い相関を示した。血清中の抗原特異的IgEはいずれも局所ECP量との相関は認められなかった。これまでSEB、SEAに対する局所のIgEが好酸球炎症に関与していることが指摘されてきたが、それらよりも真菌類やダニ類に対する局所IgE量の方がより強く好酸球炎症に関与している可能性が示唆された²⁵⁾。

難治性喘息に合併した好酸球性副鼻腔炎に対し抗IgE療法が有効との報告もあり²⁶⁾、これらECRSやAFRSに対し局所産生IgEをターゲットとした治療が期待される。

参考文献

- 1) 坂本 龍：専門医のためのアレルギー学講座 アレルゲンから見たアレルギー疾患 真菌アレルギーの免疫生物学とアレルギー疾患. アレルギー 2008;57:949-959.
- 2) Stark PC, Celedon JC, Chew GL, Ryan LM, Burge HA, Mulienberg ML, Gold DR: Fungal levels in the home and allergic rhinitis by 5 years of age. *Environmental health perspectives* 2005;113:1405-1409.
- 3) Salo PM, Arbes SJ, Jr., Crockett PW, Thorne PS, Cohn RD, Zeldin DC: Exposure to multiple indoor allergens in us homes and its relationship to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:678-684 e672.
- 4) O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW: Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC pulmonary medicine* 2005;5:4.
- 5) Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V: Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:955-961.
- 6) Bush RK, Prochnau JJ: Alternaria-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:227-234.
- 7) 松脇由典：【アレルギー疾患の病理像 その共通点と相違点】好酸球性副鼻腔炎・アレルギー

- 一性真菌性副鼻腔炎の病理像. アレルギー・免疫 2010;17:822-831.
- 8) Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, Swanson MC, Gleich GJ, Kita H: Chronic rhinosinusitis: An enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1369-1375.
- 9) Matsuwaki Y, Wada K, White T, Moriyama H, Kita H: *Alternaria* fungus induces the production of gm-csf, interleukin-6 and interleukin-8 and calcium signaling in human airway epithelium through protease-activated receptor 2: *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 158 Suppl 1, pp 19-29.
- 10) Kouzaki H, Iijima K, Kobayashi T, O'Grady SM, Kita H: The danger signal, extracellular atp, is a sensor for an airborne allergen and triggers il-33 release and innate th2-type responses. *J Immunol* 2011;186:4375-4387.
- 11) Kouzaki H, O'Grady SM, Lawrence CB, Kita H: Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2009;183:1427-1434.
- 12) Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H: Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol* 2005;175:5439-5447.
- 13) Matsuwaki Y, Wada K, White TA, Benson LM, Charlesworth MC, Checkel JL, Inoue Y, Hotta K, Ponikau JU, Lawrence CB, Kita H: Recognition of fungal protease activities induces cellular activation and eosinophil-derived neurotoxin release in human eosinophils. *J Immunol* 2009;183:6708-6716.
- 14) Matsuwaki Y, Wada K, Moriyama H, Kita H: Human eosinophil innate response to *alternaria* fungus through protease-activated receptor-2. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155 Suppl 1:123-128.
- 15) Knight DA, Lim S, Scaffidi AK, Roche N, Chung KF, Stewart GA, Thompson PJ: Protease-activated receptors in human airways: Upregulation of par-2 in respiratory epithelium from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:797-803.
- 16) Yoshida T, Matsuwaki Y, Asaka D, Moriyama H: The role of protease-activated receptors (PARS) in chronic rhinosinusitis (CRS). *Int Arch Allergy Immunol* 2013, in press.
- 17) Coker HA, Durham SR, Gould HJ: Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J Immunol* 2003;171:5602-5610.
- 18) Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, Fear DJ, Banfield GK, Carr VA, Durham SR, Gould HJ: Allergen drives class switching to ige in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol* 2005;174:5024-5032.
- 19) Milovanovic M, Drozdenko G, Weise C, Babina M, Worm M: Interleukin-17a promotes ige production in human b cells. *The Journal of investigative dermatology* 2010;130:2621-2628.
- 20) Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M: Increased serum il-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med* 2010;104:1131-1137.
- 21) Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, Onoda J, Yokoi H, Ikeda K: Role of interleukin-17a in the eosinophil accumulation and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:8-16.
- 22) Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P: Total and specific ige in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-614.
- 23) Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, Grammer LC, Shuh L, Haines GK, 3rd, Schleimer R, Kern RC: Superantigens and chronic rhinosinusitis: Detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *Laryngoscope* 2005;115:1580-1585.
- 24) 春名 眞, 鴻 信, 柳 清, 森山 寛: 好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic sinusitis). *耳鼻咽喉科展望* 2001;44:195-201.
- 25) Matsuwaki Y, Uno M, Okushi T, Otori

- N, Moriyama H: Local total IgE and antigen (fungi, mites and staphylococcal enterotoxins) -specific IgEs in nasal polyps are related to local eosinophilic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 2013, in press..
- 26) Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, Brehler R: Anti-ige (omalizumab) : A new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:257-258.

Role of Local fungi-specific IgE in nasal polyps

Yoshinori Matsuwaki

Department of Otorhinolaryngology, The JIKEI University School of Medicine

Abstract

The roles of local IgE production against staphylococcal superantigens in the pathogenesis of CRS with NPs (CRSwNP) have been particularly noted so far. However, it remains unclear which antigens cause stronger accumulation of eosinophils in the local sinus mucosa. Recently, we found that local total IgE and antigen (fungi>mites>SEs)-specific IgEs in nasal polyps correlated significantly with local eosinophilic inflammation of CRSwNP and AFRS. Our present findings indicate that fungi and Mites are more important allergens causing eosinophilic inflammation, not only in Allergic fungal rhinosinusitis, but also CRSwNP.

Key words :

Chronic rhinosinusitis (CRS), Eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS), allergic fungal rhinosinusitis (AFRS), fungi, superantigen, eosinophilia, immunoglobulin E (IgE), local IgE production, nasal polyps

原 著

福岡県北九州市における黄砂を含む越境性微量粒子が 健康に及ぼす影響調査

2010・2011年の症状日記を用いたSPM濃度上昇時症状スコア変動の検討

岸川禮子¹⁾、今井 透²⁾、市瀬孝道³⁾、嵐谷奎一⁴⁾、樺田尚樹⁴⁾
吉田成一³⁾、西川雅高⁵⁾、清水 厚⁵⁾、下田照文¹⁾、岩永知秋¹⁾

- 1) 国立病院機構福岡病院 2) メディカルプラザ平和台病院
3) 大分県立看護科学大学 4) 産業医科大学産業保健学部
5) 国立環境研究所

要 旨

背景：黄砂は中国大陆の砂漠地帯より発生して風下地域に拡大している。風下のわが国では黄砂とともに越境性粒子状物質が飛来している。大陸に近い福岡県に在住する人々の健康影響を調査した。

対象と方法：同意を得た看護大学生と中高年家族を対象とした。2010年、2011年の黄砂飛来頻度が高い2～5月に毎日症状日記をスコアで記入し、スギ花粉の飛散状況を考慮して黄砂の影響を問診表で花粉症、アレルギー性鼻炎などのアレルギー有（A群）、無（B群）に分けて検討した。気象情報、長崎ライダーと北九州市SPM積算濃度（ $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{日}$ ）から強い黄砂を特定した。黄砂飛来前後に上昇する光化学オキシダント（OX ppb/日）についても検討した。

結果：平均症状スコアは軽度で、A群がB群より高く推移した（ $p<0.0001$ ）。2010年は学生、中高年ともに鼻症状が最も高く経過し、学生は黄砂飛来時に有意にスコアが上昇した（ $p<0.05$ ）。2011年、B群の咽喉頭・下気道症状スコア上昇が目立った。OX濃度上昇時は中高年の咽喉等症状スコアが上昇した（ $p<0.01$ ）。

結論：黄砂を含む越境性飛来粒子は年齢やアレルギーの有無を問わず上下気道に影響する因子であることが示唆された。

キーワード：黄砂、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、越境性飛来粒子

〒811-1934

福岡市南区屋形原4-39-1

国立病院機構福岡病院

岸川 禮子

TEL：092-565-5534

FAX：092-566-0702

e-mail: kishi@mfukuoka2.hosp.go.jp

緒 言

タクラマカン砂漠やゴビ砂漠などを発生源とする黄砂現象は、近年その発生地が拡大傾向で、発生源から風下側に位置する日本列島は、黄砂現象の発現日数が年々変動の幅を超えて増加傾向を示していると言われている。

黄砂の主成分はシリカであり¹⁻⁵⁾、基礎的な研究では黄砂に含まれるシリカがアレルギー反応を増強する作用が明らかにされた。さらに微生物や大気汚染物質などに汚染されていることが明らかにされ、いわゆる汚れた黄砂はさらにアレルギー反応を増強させることが報告されている⁷⁻⁹⁾。我が国では飛来時期がスギ・ヒノキ科花粉飛散時期と重なっているため、花粉症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー症状を増悪させる¹⁰⁻¹²⁾他、黄砂粒子は2~5 μm であり^{4, 5, 13)}、上気道だけでなく下気道に達するため、気管支や肺胞レベルに直接接触する刺激を受けて症状が出現・悪化する可能性がある。

臨床的に気管支喘息やアレルギー性鼻炎・花粉症患者が悪化したと訴えており、黄砂による健康影響が明らかにされ、喘息児の発作入院が強い黄砂現象により有意に増している事が報告された¹⁴⁻¹⁶⁾。黄砂粒子は大気汚染物質を付着して同時に飛来する可能性が高いことから、黄砂以外の越境性大気汚染物質の人への健康影響が強く危惧されている。

今回、2010年と2011年に通常の生活を送っている大学生とその家族で40歳以上の中高年を対象に鼻・眼アレルギー症状の有無を黄砂飛来日における症状の変化の有無について症状日記から検討した。

対 象

福岡県北九州市及び宗像市にある看護大学2施設において通常の学生生活を過ごしている大学生とその家族を対象とした。調査期間は2010年、2011年の2月1日~5月31日で黄砂飛来の頻度が高く、特に2月~4月初めはスギ・ヒノキ科花粉飛散時期である。

方 法

黄砂飛来日は気象情報より目視法による黄砂日と長崎に設置されたLight Detection and Ranging (LIDAR) 装置 (以下長崎ライ

ダー)^{1, 3, 4, 5, 13)}と北九州市環境局環境監視部環境保全課大気騒音係が測定したSuspended Particle Material (以下SPM) の積算濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{日}$) のデータから特定した¹⁷⁾。SPMは10 μ 以下の浮遊状粒子状物質を指している。スギ花粉、ヒノキ科花粉は福岡県医師会花粉情報網の宗像市の調査結果を代表して引用した (重力法: 花粉数/ $\text{cm}^2/\text{日}$)。さらに黄砂飛来前後に上昇する光化学オキシダント (以下OX) について黄砂関連物質として調査し積算OX濃度 (ppb/日) を示した。

看護大学と連携して調査希望者を募集した。2月1日~5月31日までの4ヶ月間症状日記を配布し、Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (以下JRQLQ) のNO 1¹⁸⁾を参考にして作成した症状日記は各症状や生活行動について自己評価し、スコア化で表現した (表1)。

症状日記、JRQLQを参考にして作成したアレルギーの症状や家族歴に関するアンケート用紙 (表2) を配布後、郵送で1か月毎に回収した。鼻炎・花粉症などのアレルギー性疾患の有無はアンケートで判断した。即ち、最近1年間の健康状態で鼻・眼症状について症状の種類、頻度、関連症状、生活への支障度、下気道症状、夜間症状、過去または現在治療中の疾患で鼻炎、副鼻腔炎、花粉症、気管支喘息既往歴と治療歴、家族歴などを調査し、症状の有無を含めて総合して判断した。症状の有無は日記で各人の日誌の症状点数ありの人を症状有りとした。

2~5月の日誌では2週間毎の症状が記入された。黄砂飛来日前、黄砂日、黄砂飛来後の鼻症状総スコア (0~12)、眼症状総スコア (0~12)、咽頭・喉頭・下気道・口腔内症状総スコア (0~28) および、皮膚症状 (0~4)・日常生活支障度 (0~4) スコアについて調べた。また黄砂飛来日から以後の対象となった日数のうち症状スコアが記入されている場合を症状有りとして有症状者の頻度を調べ、各

表1. 症状日記と記入例

2月1日～5月31日までの期間、学生に配布した症状日記で、鼻・眼症状各3項目、咽喉頭・下気道症状7項目のほか、皮膚、夜間症状、息苦しさ、日常生活支障の4項目について各々0～4のスコアで記載するようにした。さらに薬剤については項目別に使用した(○:1点)、しない(×:0点)とした。

日付	入る数字・記号	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
くしゃみ	0～4	2	くしゃみなし:「0」 1～5回:「1」 6～10回:「2」 11～20回:「3」 21回以上:「4」を記入												
水っぽさ	0～4	1	鼻かみ回数なし:「0」 1～5回:「1」 6～10回:「2」 11～20回:「3」 21回以上:「4」を記入												
鼻づまり	0～4	0													
涙目(なみだめ)	0～4	3													
目のかゆみ	0～4	3													
目が痛い・ごろごろする	0～4	2													
せきが出る	0～4	2	0:なし (鼻症状JROLQによる)												
痰が出る	0～4	0	1:軽い												
声がかれる	0～4	0	2:やや強い												
のどがぜいぜいする	0～4	0	3:強い												
のどが痛い	0～4	0	4:非常に強い												
のどがかゆい	0～4	1													
口が渇く	0～4	0													
皮膚がかゆい	0～4	0													
夜に咳・痰症状が強い	0～4	0													
息が苦しい	0～4	0	支障なし:「0」 少し苦しい:「1」 苦しい:「2」 かなり苦しい:「3」												
日常生活に支障ある	0～4	2	勉強等が手に付かない:「4」を記入												
鼻炎薬の服用	○か×	×													
点鼻薬の使用	○か×	×													
点眼薬の使用	○か×	○	薬を使用したら「○」 使用しなかったら「×」を記入(○を1点、×を0点とした)												
ぜん息のお薬の使用	○か×	×													
その他のお薬の使用	○か×	×													

ここ2週間の具合に○をして下さい:「非常に良かった」「良かった」「少し良かった」「変わらなかった」「悪かった」

表2. アレルギー疾患の有無に関する問診表

対象の学生に配布した問診表で上記の設問の解答からアレルギー有(A群)、無(B群)、不明に分別した。

A あなたの健康状態(最近1年)						
1.鼻がつまる	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
2.鼻みずがでる	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
3.濃い鼻汁がでる	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
4.透明な鼻汁がでる	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
5.鼻汁がのどにまわる	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
6.くしゃみがでる	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
7.鼻の中がかゆい	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
8.鼻血がでやすい	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
9.目がかゆい	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
10.なみだが出やすい	いいえ	はい	→	いつも	春だけ	その他
11.上記の症状は程度の差はあってもほぼ1年中						
12.その他の症状 頭痛・頭重、のどがいがいが、ぜいぜい、皮膚症状など						
13.鼻・眼症状が出たとき 症状なし、医療機関へ、市販薬、何もなし						
14.症状の程度 なし、ほとんど気にならない、仕事・生活影響なし、影響あり						
15.咳・痰ありますか いいえ はい						
16.安静時や労作時の息切れ(ぜいぜい) いいえ はい						
17.息切れやぜいぜいは明け方につよい いいえ はい						
B.あなたの過去または現在治療中の病気について						
鼻:	ちくのう症(副鼻腔炎)	いいえ	はい			
	鼻炎	いいえ	はい			
	「かぜ」をひきやすい	いいえ	はい			
	最近1年間に何回かぜをひいたか	回				
アレルギー:	花粉症と医師から診断された	いいえ	はい			
	花粉症の症状はいつから	いいえ	はい			
	毎年起こる	いいえ	はい			
	現在、花粉症の治療中	いいえ	はい			
喘息:	喘息と医師から診断された	いいえ	はい			
	喘息症状はいつから	年	前			
	季節性に悪化する	いいえ	はい			
	年中症状がある	いいえ	はい			
	現在、喘息治療中	いいえ	はい			
Aトピー疾患既往の有無、治療歴の有無、原因検査の有無						
家族歴(アトピー疾患)に関する質問 喫煙に関する質問						

症状スコアで黄砂飛来日前と飛来後の対応するすべての症状スコアの日毎変動についての有意差と。薬剤使用頻度について検討した。統計はWilcoxonの符号和順位検定を用いた¹⁹⁾。

この調査は大分県立看護科学大学、産業医科大学、国立病院機構福岡病院の各倫理規定委員会にて審議・承認され、ヘルシンキ宣言に則って行った。

結 果

1) 黄砂飛来日

黄砂飛来日は長崎ライダーが観測した不整形土壌粒子のデータ、SPM濃度の上昇および視程距離の低下で判断する気象情報から特定し、とくに積算 $2400\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{日}$ （平均毎時 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）以上の強い黄砂飛来日を調査対象日と特定した。

2010年は写真1. に示すように3月20・21日が強い黄砂飛来日であったが、気象情報は3月13日、16日も黄砂日と報告されていた。今回長崎ライダーのデータから20・21日を特定した。13・16日は長崎ライダーでは観測されておらず、大気汚染物質によるSPM上昇であった^{5, 13)}。また3月7日から積算 $1000\text{ppb}/\text{日}$ 以上のOXが測定され、黄砂飛来前の19日にヒノキ科花粉の捕集数が $500\text{ 個}/\text{cm}^2/\text{日}$ を超えるピークを示した。

2011年は写真2. に示すように5月1日～5日にかけて非常に強い大規模黄砂飛来日があり、12日も黄砂飛来が長崎ライダーで観測された。黄砂飛来日の前後の4月末と5月半ばにOXが $1500\sim 2000\text{ppb}/\text{日}$ に上昇した日が観測された。スギ・ヒノキ科花粉飛散時期は過ぎており、少数の樹木花粉、イネ科花粉が捕集されていた。

2) 日記を回収できた学生とその家族の背景

2010年は300名（男57名、女243名）が募集に応じ、表3. に示すように学生220名、40歳以上の中高年家族61名の日記を回収で

きた。大学生の平均年齢は19.9歳、家族は49.8歳であった。問診表を評価して花粉症・アレルギー性鼻炎有りのA群と無しのB群に分けると学生220名中92名（42%）、家族61名中51名（84%）がA群であった。大学生8名、家族10名が定期的に治療していた。2011年は250名（男67名、女183名）が募集に応じ、そのうち学生102名、40歳以上の家族は89名の日記を回収できた。学生の平均年齢は19.3歳、家族は54.7歳で、学生102名中A群は49名（48%）、B群は48名でほぼ同数を示した。家族89名中A群は29名（33%）、B群56名（63%）であった。大学生5名、家族4名が定期治療を行っていた。今回、定期治療を行っている例を含めて黄砂飛来時前後の解析を行った。

3) 有症状率

対象者の黄砂飛来後の有症状率を調査した。2010年は3月20・21日の黄砂飛来後で表4. に学生、中高年の家族A・B群の有症状率を示した。学生においてA群がB群より高い頻度で症状が出現していた。学生のB群では日常生活の支障度が最も低く、家族のA群は学生のA群より症状出現率が低くて日常生活の支障度が高い結果であった。

2011年における学生のA・B群は表5に示すように有症率がわずかにA群で高いが、鼻症状の出現率はほぼ同程度で、日常生活の支障度はB群がA群に比べて低頻度であった。中高年においても同じくA群有症状率がB群より高い頻度で見られた。

2010年、2011年における黄砂飛来後はA・B群ともに鼻症状の出現頻度が最も高く、A群では眼症状、B群では咽喉頭・下気道症状の順に頻度が高く見られた。

4) 平均症状・薬剤スコアの推移2010年

写真3. に示すように2010年大学生の症状スコア日記をA群（92名）、B群（102名）の鼻と眼の総合症状、咽喉頭・下気道総合症状と薬剤平均スコアを表した。上段はA群、下

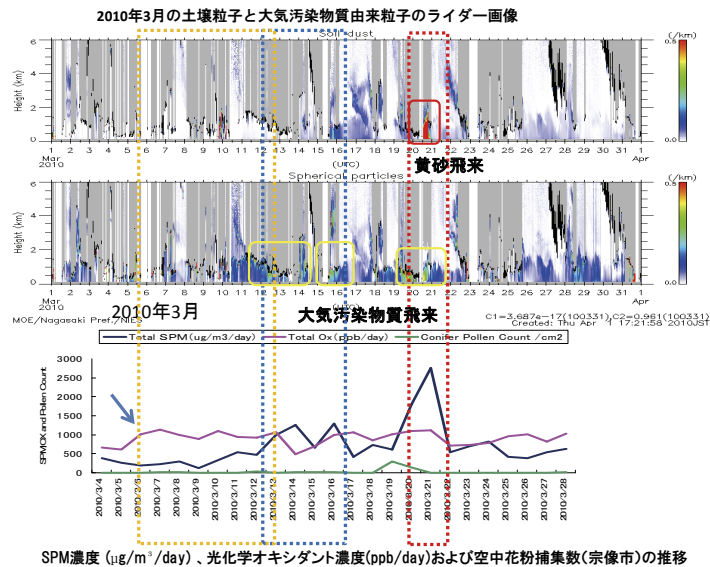


写真1. 2010年3月長崎ライダーによる黄砂・大気汚染物質飛来と黄砂飛来前後における福岡県北九州市のSPM濃度、光化学オキシダント (OX) および花粉捕集数

国立環境研究所が設置したLIDAR装置は信号特性から黄砂と大気汚染物質を分離し、清水 厚らが分かり易く表した。横軸は時間軸、黄砂、大気汚染物質由来球形粒子を縦軸に示す地上からの高さでエアロゾルの色別濃度で表した。2010年3月は強い黄砂と大気汚染物質が飛来した。最下段は地上SPM濃度とOX及び花粉捕集数を縦軸に、日付を横軸に示した。時間軸を並べて黄砂は赤色、大気汚染物質を青色、OXをオレンジ色で囲んだ。地上のSPM濃度は黄砂・大気汚染物質飛来時に一致して上昇し、黄砂飛来時は積算2400μg/m³/日以上を示した。

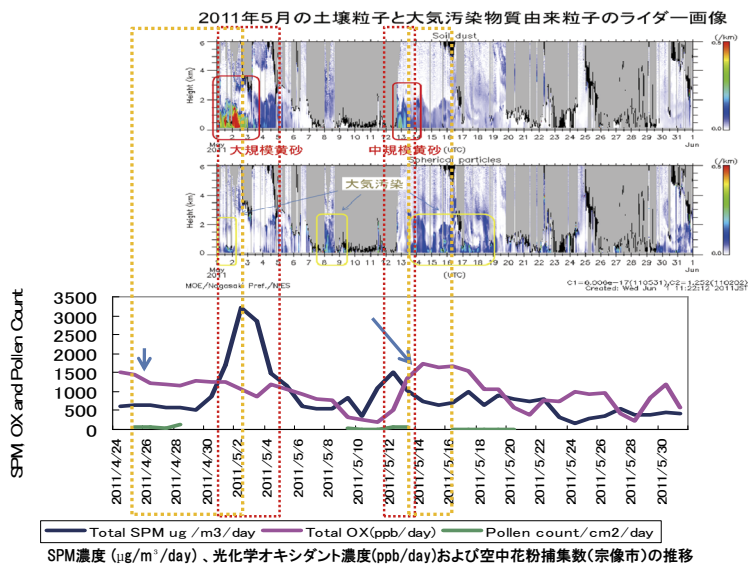


写真2. 2011年5月長崎ライダーによる黄砂・大気汚染物質飛来(清水ら)と黄砂飛来前後における福岡県北九州市のSPM濃度、光化学オキシダント (OX) および花粉捕集数

最上段は黄砂、中段は大気汚染物質で、各縦軸は地上からの高さでエアロゾルの色別濃度で表された。2011年5月は赤い円で囲んだ5月1～5日中心に大規模黄砂、12～14日に中規模黄砂が飛来した。最下段のSPMは大規模黄砂飛来時に3000μg/m³/日以上を呈し、黄砂飛来前よりOXが1500ppb/m³/日、中規模黄砂飛来後も上昇した(→)。

福岡県北九州市における黄砂を含む越境性微量粒子が健康に及ぼす影響調査

段はB群で横軸は2010年3月の日付を表し、縦軸は症状と薬剤の平均スコアである。A群は0～3.0、B群は0～1.4でA群が高いスコアで経過していた ($p<0.0001$)。グラフに示す鼻 (Nasal Symptoms)・眼 (Eye Symptoms) および下気道を含む咽喉頭症状 (Pharyngeal symptoms) のうち両群ともに鼻症状が最も

高く、次いでA群では眼症状が高い。黄砂日はSPM濃度上昇とともに咽喉頭・下気道症状が眼症状より上昇し、SPM濃度の低下によりスコアも低下した。各症状を黄砂が無くSPM濃度の低い2010年3月5日、9日とSPM濃度が高い黄砂飛来日3月20・21日と各々平均スコアを比較検討した結果、A群では鼻水、

表3. 2010年・2011年における大学生と中高年家族の背景

2010年の大学生は平均年齢19.9歳、女性が80%以上を占めた。問診表でアレルギー有りのA群は41%、無しのB群は58%、中高年家族は平均年齢49.8歳、女性62%であった。A群84%、B群16%であった。2011年は大学生、平均年齢19.2歳、女性は89%、A群48%であった。中高年は平均年齢54.7歳、女性62%、A群33%であった。

2010年	平均年齢	男/女/不明	A群	B群	不明	総数
大学生(青年)	19.9歳	42/178	92	126	2	220
家族(中高年)	49.8歳	21/38/2	51	10	0	61

大学生8名、家族10名が定期治療を行っていた

2011年	平均年齢	男/女/不明	A群	B群	不明	総数
大学生(青年)	19.3歳	11/91	49	48	5	102
家族(中高年)	54.7歳	34/55	29	56	4	89

大学生5名、家族4名が定期治療を行っていた

A群：花粉症・アレルギー性鼻炎有のアレルギー有群
B群：花粉症・アレルギー性鼻炎無のアレルギー無群

表4. 2010年3月における大学生と中高年家族の黄砂飛来後有症状率

2010年の大学生の有症状率は鼻症状率の頻度が最も高く、日常生活支障度を有した率はA群で高く39%であった。中高年家族は鼻、眼、咽喉頭・下気道症状すべて80%以上症状を有していた。生活支障度は学生よりやや高い頻度であった。

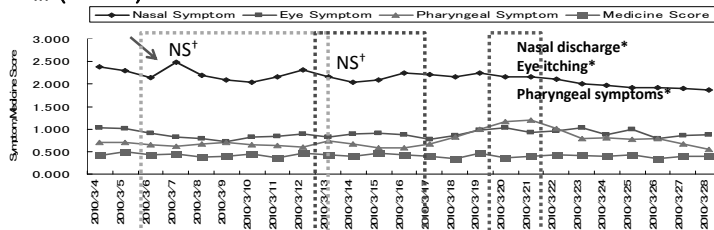
学生(青年)	A群(N=92)	%	B群(N=126)	%
鼻症状	91	99	111	88
眼症状	84	91	94	75
咽喉頭・下気道症状	81	88	101	80
日常生活支障度	36	39	24	19
家族(中高年)	A群(N=51)	%	B群(N=10)	%
鼻症状	49	96	10	100
眼症状	43	84	8	80
咽喉頭・下気道症状	44	86	9	90
日常生活支障度	22	43	3	30

表5. 2011年5月における大学生と中高年家族の黄砂飛来後有症状率

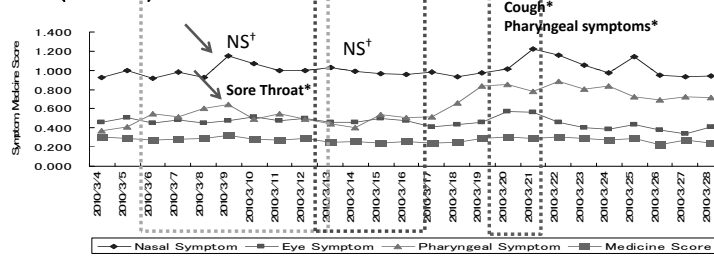
2011年、大学生の有症状率は鼻症状の頻度が最も高く、全症状両群ともに2010年より低かった。中高年家族は両群ともに鼻症状の有症状率が最も高かった。A群はB群に比べて眼、咽喉頭・下気道症状の有症状率が高く、生活支障度も高く見られた。

学生(青年)	A群(N=49)	%	B群(N=48)	%
鼻症状	41	84	40	83
眼症状	32	65	24	50
咽喉頭・下気道症状	31	63	29	60
日常生活支障度	11	22	6	13
家族(中高年)	A群(N=27)	%	B群(N=55)	%
鼻症状	24	89	38	71
眼症状	22	81	27	49
咽喉頭・下気道症状	21	78	31	56
日常生活支障度	10	37	3	5

大学生A群 (N=92)



大学生B群 (N=102)



2010年 大学生

* p<0.05, NS†: not significant

写真3. 2010年3月の黄砂・大気汚染物質由来粒子の飛来によるSPM濃度上昇、光化学オキシダント濃度 (OX) および大学生の症状スコア推移

大学生の症状スコアと黄砂、大気汚染物質粒子飛来時、OX上昇時との関係を検じた。縦軸は症状スコアを表し、上段はA群の鼻、眼、咽喉頭・下気道症状と薬剤平均スコアの推移を示し、横軸は日付を示した。下段はB群を示した。A,B両群ともに鼻症状スコアが最も高く、A群はB群より全てが有意に高く経過した ($p<0.0001$)。3月20, 21日の黄砂飛来によりA群では鼻水、眼の痒み、咽喉頭・下気道症状スコア上昇し ($p<0.05$)、黄砂飛来前のOX上昇時にB群の咳スコアが上昇した ($p<0.05$)。

眼の痒みと咽喉頭・下気道総合スコアが有意に上昇した ($p<0.05$)。B群は咳症状と咳症状が含まれる咽喉頭・下気道症状総合が有意に上昇した ($p<0.05$)。グラフ中の→ (矢印) は黄砂飛来日ではないのに症状スコアの上昇が認められ、OX上昇時に一致していた。

写真4. は家族の中高年における黄砂日前後の各症状の平均スコアを示している。

2010年のA群は学生と同じく鼻症状が最も平均スコアが高く、眼症状が高く経過しながら3月13日にSPM濃度が上昇した時点で咽喉頭・下気道症状スコアが眼症状より上昇した ($p<0.01$)。鼻症状は13日のSPM濃度上昇に伴い、グラフ中の→に示すようにスコアが上昇し、20・21日の黄砂飛来日に有意差をもってスコアが上昇は見られなかった。B

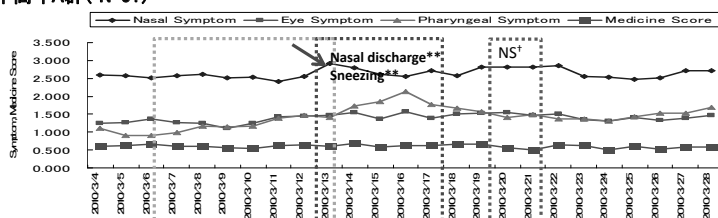
群は10例のため今回検討はできなかった。

5) 平均症状・薬剤スコアの推移2011年

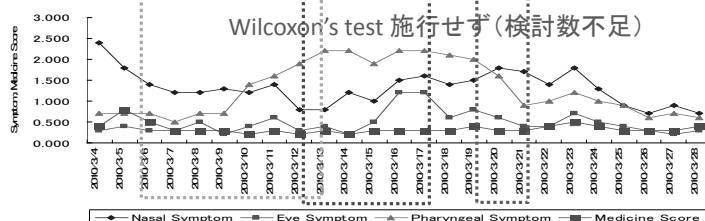
2011年は気象情報と長崎ライダーでは強い黄砂飛来日は5月1日～5日で、写真5. は大学生の各症状の平均スコアの推移を示した。A, B群ともに黄砂飛来が報告された前の4月28日から鼻症状、咽喉頭・下気道スコアがSPM濃度漸増とともに上昇し始めていた。またA群は鼻症状スコアが最も高く推移し、B群では鼻症状は黄砂飛来前からスコアが上昇しているが、咽喉頭・下気道症状スコアが鼻症状を超えて上昇し、黄砂後まで続いているのが認められた。一方、写真6. に示すように40歳以上の中高年のA群では4月24日から、咽喉頭・下気道スコアが鼻症状より高く推移して、スコアも黄砂飛来前から

福岡県北九州市における黄砂を含む越境性微量粒子が健康に及ぼす影響調査

中高年A群 (N=51)



中高年B群 (N=10)



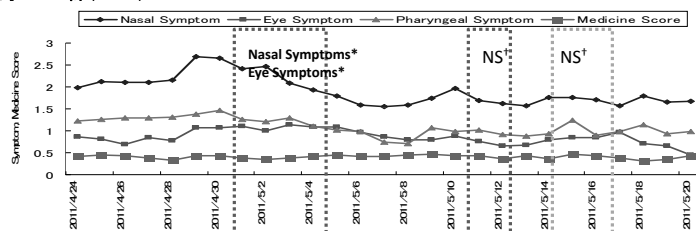
2010年中高年

** $p < 0.01$, NS†: not significant

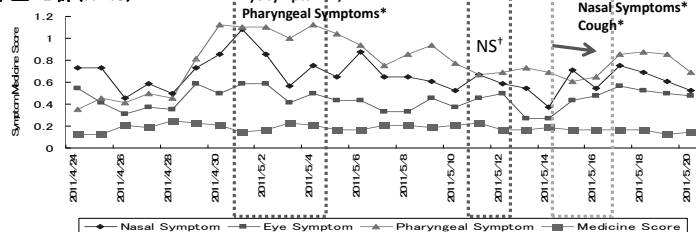
写真4. 2010年3月の黄砂・大気汚染物質由来粒子の飛来によるSPM濃度上昇、光化学オキシダント濃度(OX)と中高年の症状スコア推移

中高年家族を検討した。A群は学生と同様に鼻症状スコアが最も高く推移した。3月13日からの大気汚染物質粒子飛来後に鼻総合症状・くしゃみ症状スコアが有意に上昇した($p < 0.01$)が、黄砂飛来後は、症状・薬剤スコアの推移は特変なく推移した。

大学生 A群 (N=49)



大学生 B群 (N=48)



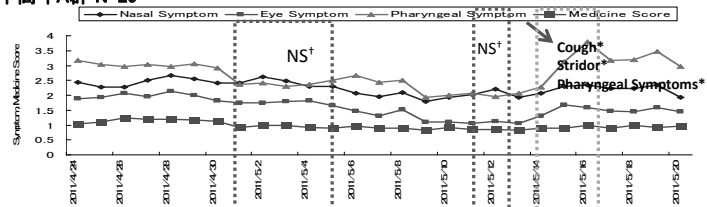
2011年 大学生

* $p < 0.05$, NS†: not significant

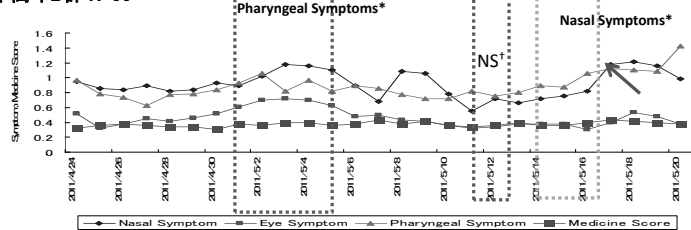
写真5. 2011年5月の黄砂・大気汚染物質由来粒子の飛来によるSPM濃度上昇、光化学オキシダント濃度(OX)と大学生の症状スコア推移

大学生の症状スコアと黄砂・大気汚染物質飛来時、OX上昇時との関係を検討した。A群はB群より全てのスコアが高く経過した($p < 0.0001$)。A群は鼻症状が最も高く推移し、黄砂飛来前の4月28日からSPM濃度の上昇に反応して鼻症状、眼症状が上昇し($p < 0.05$)、B群も咽喉頭・下気道症状鼻症状、眼症状が上昇した($p < 0.05$)。B群は5月14日からのOX上昇後に鼻と咳症状スコアが上昇した($p < 0.05$)。

中高年A群 N=29



中高年B群 N=56



2011年中高年

*p<0.05, NS†: not significant

写真6. 2011年5月の黄砂・大気汚染物質飛来によるSPM濃度上昇、光化学オキシダント濃度(OX)と中高年の症状スコア推移

中高年家族を検討した。A群は平均薬剤スコアが最も高く経過し、黄砂飛来後の各症状スコアは有意に上昇しなかったが、14日からのOX上昇時に咽咳、喘鳴症状が上昇した ($p<0.05$)。B群は5月1日からの大規模黄砂飛来でSPMの上昇とともに症状スコアが漸増し、鼻・眼・咽喉頭・下気道症状スコア上昇した ($p<0.05$)。またOX上昇後に鼻症状が上昇を示した ($p<0.05$)。

3点以上に上昇していた。中高年ではSPM濃度と症状スコアの変化が一致せず低めに経過しており、薬剤スコアが1点以上と最も高く経過していた。B群はSPM上昇につれて各症状スコアはA群より有意に低い ($p<0.0001$) がその中では鼻症状が最も高く、咽喉頭・下気道症状、眼症状の順に推移し、黄砂飛来前から徐々に各症状スコアが有意に上昇していた ($p<0.05$)。12日も黄砂が飛来したが、とくに両群ともに症状スコアは影響を受けていなかった。さらにA群は5月15・16日にかけて、黄砂飛来日ではないが咽喉頭・下気道症状が、眼症状とともに急に上昇 ($p<0.05$) し、B群でも鼻、咽喉頭・下気道症状が上昇し ($p<0.05$)、OX濃度上昇に一致していた。

考 察

日本に飛来する黄砂現象の頻度が高くなって黄砂による健康への影響が次々に報告さ

れている。現在国立環境研究所が設立した長崎ライダーの情報が徐々に一般化され、我々もWeb上で黄砂飛来を知ることができるようになった。黄砂粒子はPM_{2.5}濃度とよく相関していることが報告されており、今後はさらに黄砂や越境性浮遊粒子状物質の飛来と臨床症状との関係が検討し易くなると考えられる¹³⁾。

北京ではSPMの健康への影響が調査されているが¹⁹⁾、2013年1月、車の排気ガスや工場から排出されたPM_{2.5}(大きさ2.5ミクロンの浮遊状粒子)の濃度が毎時500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の非常に高い濃度で停滞する気象条件に由来する現象が起こり、人への健康被害が大きなニュースとなった。またそれらの影響が風下にある日本に及び、黄砂を含めて越境性PM_{2.5}による人の健康被害が心配されて一時、ややパニック状態となり、急速にその対応策を取るための対策が始められ、越境飛来粒子

物質の情報提供や日常生活における行動指針等が発表されるなど極めて強い社会的な関心が高まっている^{20, 21)}。

2008年と2009年に20歳前後の大学生を対象に強い黄砂飛来時の健康への影響を同じ方法で調査し、アレルギーの有無にかかわらず軽微な鼻・眼症状、皮膚症状スコアが上昇し、アレルギー有りの群は無しの群より症状スコアが高いことを報告した^{22, 23)}。今回その継続調査で黄砂飛来時の影響が同様であるか、大気汚染物質飛来時での症状スコアの推移の検討、また若い世代のみでなく中高年への影響を検討した。

2008年、2009年調査時対象の学生は、アレルギー有りのA群は約40%であった。2010年も学生はほぼ同様な割合を示したが、2011年は約50%の割合を示し、募集時の学生の関心度も考慮する必要がある。家族はアレルギー有りの家族が多く協力参加している可能性が考えられた。

福岡県北九州市では2010年3月13・16日のSPM濃度上昇は気象情報では黄砂と報告されているが、長崎ライダーでは大気汚染物質によるSPM上昇と分析された。学生はA、B群ともに症状スコアの有意な上昇が見られており、13・16日のSPM濃度上昇時にまず反応し、さらに20・21日の黄砂飛来日のSPM上昇に反応して有意に鼻症状・咽喉頭症状スコアが上昇し、鋭敏にSPM濃度に反応している可能性があった。中高年A群は13・16日の大気汚染物質による積算 $1500 \mu\text{g}/\text{m}^3/\text{day}$ のSPM濃度でスコアが上昇した後、20・21日は黄砂飛来による $2400 \mu\text{g}/\text{m}^3/\text{day}$ 以上にSPM積算濃度の上昇が見られたがスコアは上昇しておらず、薬剤スコアの変動も認められなかった。黄砂物質と異なる粒子のためのSPM濃度上昇で症状スコアが上昇し、以後は症状を感じたかどうか今後、同じ状況になった場合を検討することが必要と考えられた。中高年のB群については10例のため今回のよ

うな検討はできなかった。

2011年は、学生A群においてSPM濃度が上昇する前の4月24日～30日までの黄砂飛来前6日間各日と大規模黄砂飛来の5月1日～5日との症状スコアの差を検討した結果、24日～28日は5月1日との間に有意に鼻・眼症状が上昇した結果が得られたが、28日から上昇し始めた症状スコアはSPM濃度が高いにも関わらず31日をピークに5月1日より低下しはじめた。学生B群は鼻・眼・咽喉頭・下気道症状が有意に上昇し、A群と同様にSPM濃度の上昇に伴い鋭敏に反応していた。A群は鼻症状に続いて咽喉頭・下気道症状、眼症状が上昇し、2010年と比較して咽喉頭・下気道の症状が高く推移した。

一方、中高年A群は4月24日から、咽喉頭・下気道症状が鼻症状より高く、スコア3点以上となっており、何らかの影響を受けている可能性がうかがわれた。積算OXの $1000 \sim 1500 \text{ppb}/\text{日}$ の濃度上昇の影響が強く疑われた。学生と異なり、中高年A群ではSPM濃度と症状スコアの変化が一致せず、その理由の一つとして薬剤スコアが1点以上と最も高く経過しており、既に治療しているためにスコアの変動が少ないことも考えられた。中高年B群の各症状はA群と異なり、鼻症状が最も高く推移していた。黄砂飛来前から徐々にスコアが上昇し、鋭敏さに欠けるが有意に上昇しており、A群と合わせて薬剤使用との関係がスコア変動に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

学生のB群、中高年A・B群は咽頭・喉頭症状が鼻症状より高く推移し、大規模黄砂では下気道がより影響を受けていた可能性があった。12日に別の黄砂が飛来したが、とくに症状は影響を受けていなかったことも興味深い。さらに中高年A群は5月15・16日にかけて、咽喉頭・下気道症状が、眼症状とともに急上昇し、B群も鼻症状、咳・喘鳴などの咽喉頭・下気道症状が上昇し、OX濃度上昇

の影響が考えられた。また学生・中高年ともに常にA群、B群のスコアは有意にA群が高く、薬剤スコアも高いことからアレルギー有りの群は何らかの治療を行ってもアレルギー無しの群に比べて症状スコアが高く経過していた。2011年5月1日大規模黄砂飛来日前の4月25日からSPM濃度が上昇し始めた。黄砂飛来前の数日間と12日の中規模黄砂飛来後の数日間、OXが1500ppb/日以上の上昇が見られ、症状スコアの上昇に大きな影響を与えていることが考えられた。

今回の検討では黄砂飛来を含めて黄砂以外のSPM・OX濃度上昇時の症状スコアが何らかの影響を受けて上昇していることがわかった。福岡ではこれらが大陸からの越境性粒子に由来していることが問題として取り上げられる可能性が高い。また今回の検討ではほぼ全ての上昇した症状スコアは一時上昇するが、濃度依存性に低下しており、2011年における中高年のアレルギー有りの群では薬剤点数が高く、黄砂飛来前のOX濃度上昇時のスコア上昇時に薬剤を強化し、その後の大規模黄砂飛来時に影響を受けなかった可能性もあり、今後の治療・予防における検討課題と考えた。空中花粉飛散状況を見ると2010年はヒノキ科飛散ピーク時期が黄砂飛来前に見られ、学生A群は眼症状など影響を受けた可能性は強いが薬剤スコアの変動はなく、黄砂飛来の影響と区別することは困難であり、中高年A群で症状スコアは有意な変動がなかった。2011年5月はスギ・ヒノキ科花粉飛散終了後でイネ科花粉症の頻度は少なく、大規模黄砂を主に考えた。

2008年調査に続いて平均スコアを比較したが、今回も各人毎の症状の推移を検討しておらず、SPM濃度上昇に強く反応する例、ほとんど反応しない例の存在があるため花粉症との関係も含めて今後症状毎に検討して感受性の相違などを検討する必要がある。これら黄砂を含む越境性浮遊粒子状物質は人の健

康に影響する因子として、さらに大規模疫学調査が望まれる(MEXT No 19310026とGlobal Environmental Research (C-091)による)。

謝 辞

この調査を行い、論文作成にあたり測定値を引用させていただいた北九州市環境局環境監視部環境保全課大気騒音係の方々、福岡県医師会花粉情報網(宗像市のスギ・ヒノキ科花粉調査結果引用)の方々、統計に関する指導をいただきました大分看護科学大学公衆衛生学教室佐伯圭一郎先生、総合コメントをいただきました西間三馨先生、データ入力、環境調査結果に協力いただいた重岡優子氏、児塔栄子氏に深謝致します。

文 献

- 1) 西川雅高、森 育子、谷村俊史、ほか：東アジアにおける黄砂現象とその化学的特徴、地球環境Global Environmental Research 2002;2:181-186.
- 2) 矢吹貞代、金山晋司、本多将俊：黄土標準物質(CJ1)及び黄砂エアロゾル標準物質(CJ2)の鉱物組成、地球環境Global Environmental Research 2002;2:171-179.
- 3) Sugimoto N, Uno I, Nishikawa M, et al. : Record heavy Asian dust in Beijing in 2002: Observations and model analysis of recent events, GEOPHYCAL RESEARCH LETTERS 2003;30:1640-1644.
- 4) 杉本伸夫、清水 厚、松井一郎、ほか：連続運転偏光ライダーネットワークによる黄砂の動態把握、地球環境Global Environmental Research 2002;2:197-207.
- 5) Simizu A, Sugimoto N, Mtsui I, et al. : Relationship between Lidar-derived Dust Extinction Coefficients and Mass Concentrations in Japan, Scientific Online Letters on the Atmosphere (Special Edition: Typical Asian Dust) : 2007;74:1-4.
- 6) Ichinose T, Yoshisa S, Sadakane K, et al. : Effects of Asian sand dust, Arizona sand dust, amorphous silica and aluminum oxide

- on allergic inflammation in the murine lung, *Inhal Toxicol* 2008;20:685-694.
- 7) Ichinose T, Hiyoshi S, Yoshida S, et al. :Asian sand dust aggravates allergic rhinitis in guinea pigs induced by Japanese cedar pollen, *Inhal Toxicol* 2009;21:985-993.
 - 8) He M, Ichinose T, Yoshida S, et al. :Airborne Asian sand dust enhances murine lung eosinophilia. *Inhal Toxicol* 2010;22:1012-1025.
 - 9) 佐藤達明：黄砂現象時のアレルギー性鼻炎症状の変化、耳鼻臨床2009;102:831-839.
 - 10) 佐藤達明：島根県における黄砂現象に関するアンケート調査、耳鼻臨床2012;105:331-337.
 - 11) Shinji Otani, Kazunari Onishi and Haosheng Mu, et al. : The Relationship between Skin Symptoms and Allergic Reactions to Asian Dust, *Int J Environ Res Public Health*, 2012, 91:4606-4614.
 - 12) Nobuo Sugimoto, Yukari Hara and Atsushi Shimizu et al. :Comparison on Surface Observations and a Regional Dust Transport Model Assimilated with Lidar Network Data in Asian Dust Event of March 29 to April, 2007, *Scientific Online Letters on the Atmosphere*, 2011,7A:13-16.
 - 13) Kumiko T. Kanatani, Isao Ito, Wael K. Al-Delaimy, et al. : Desert Dust Exposure Is Associated with Increased Risk of Asthma Hospitalization in Children, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;182:1475-1481.
 - 14) Kayo Ueda, Hitoshi Nitta and Hiroshi Odajima: The effect of weather, air pollutants, and Asian dust on hospitalization for asthma in Fukuoka, *Environ Health Prev Med* 2010;15:350-357.
 - 15) Masanari Watanabe, Akira Yamasaki, Naoto Burioka, et al. : Correlation between Asian Dust Storms and Worsening Asthma in Western Japan, *Allergy International* 2011;60:267-275.
 - 16) 環境省：平成22年度黄砂飛来状況報告書－平成21年度における黄砂実態解明調査－、2011: p.9-12.
 - 17) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：第4章検査・診断法、鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－2013年版（改訂第7版）東京：ライフサイエンス、2009. 18-32.
 - 18) 中野正博著：看護・保健・医療のための楽しい統計学、神戸：ヘリシテイ出版、2003. P.136-143.
 - 19) Zhang X, Wang T, Zhao W, Zhang Z and Wang Q. :A survey of health effects on population exposure to a dust event in Beijing City: China *Wei Sheng Yan Jiu.* ; 2009;38:700-702.
 - 20) 福岡市：平成24年度福岡市黄砂影響検討委員会、第4回委員会資料、2013:1-19.
 - 21) 微小粒子状物質（PM2.5）に関する専門家会合：最近の微小粒子状物質（PM2.5）による大気汚染への対応、2013:1-9.
 - 22) 岸川禮子、今井 透、市瀬孝道、ほか、若い年齢層に及ぼす黄砂の影響－2008年調査結果－、アレルギー・免疫、医薬ジャーナル社、2012, 19:102-111.
 - 23) 今井 透、岸川禮子、市瀬孝道、ほか、黄砂が健康に及ぼす影響（第2報）、アレルギー、2010;59:1395

Effects of Asian Dust and Spherical Particles Exposure on Human Health and Allergic Symptom, Fukuoka, Japan

R. Kishikawa¹, T. Imai², T. Ichinose³, K. Arashidani⁴, N. Kunugida⁴, S. Yoshida³, M. Nishikawa⁵, A. Shimizu⁵, T. Shimoda¹ and T. Iwanaga¹

¹ The Fukuoka National Hospital, Fukuoka, JAPAN,

² Medical Plaza Heiwadai Hospital, Chiba, JAPAN,

³ Oita University of Nursing and Health Science, Oita, JAPAN,

⁴ University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, JAPAN,

⁵ National Institute for Environmental Studies, Ibaraki, JAPAN.

Abstract

RATIONALE: Asian dust events arise in desert areas of China and spread over large areas diminishing the particle size and coming in the lee area including Japan Island. People Asia region have been exposed to the particles which contained various chemical species and suffered from the potentially hazardous effect on respiratory symptoms. Moreover spherical particles including SO_4^{2-} and NO_3^- are transported too. We have investigated into effects of Asian dust and spherical particles on human health especially allergic symptom.

METHODS: The voluntary, informed consented 20-year-old average nurse students who have healthy campus life and their family aged more than 40-year-old adult with or without rhino/conjunctivitis are object from 2010 to 2011. They have kept symptoms score diary February to May, detected allergy by self-report and questionnaire. We detected the days of Asian dust and spherical particles coming to our region by Light Detecting and Ranging data, SPM ($\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{day}$), OX (ppb/day) and the weather report. The conifer pollen count is monitored by Fukuoka Medical Society network. We analyzed the symptoms score before, during and after the event days every year using Wilcoxon's test. **RESULTS:** Every year 220 and 102 students have performed their diary. The students with allergic rhino/conjunctivitis, about 40-50% of all, have mild but higher symptom score than that without allergy ($p<0.0001$). Just during the events they have become more increased nose and prolonged pharyngeal symptoms than before significantly ($p<0.05$) at not only Asian dust but also the higher sulfate mist and ozone days ($p<0.05$). The total adult people with rhino/conjunctivitis or without were 61 in 2010 and 89 in 2011 and the allergic adult people were observed higher allergic symptoms than that of without too ($p<0.0001$). All adult people have become more increased nose and eyes and pharyngeal and cough symptom score during or after the ambient particles days than that after Asian Dust events.

CONCLUSIONS: Exposure to the transported SPM from Asia-continent associated with increased symptoms score of allergic young and adult people not but also without allergic people, Fukuoka, Japan.

Key words :

Asian Dust Event, Allergic rhinitis, Allergic conjunctivitis, Pollinosis, Transported SPM

原 著

当院で経験した加水分解コムギ含有石鹼の使用後に発症した 小麦アレルギー症例の臨床的特徴

鈴木慎太郎¹⁾, 田中明彦¹⁾, 本間哲也¹⁾, 平井邦朗¹⁾, 宮田祐人¹⁾
神野恵美¹⁾, 水間紘子¹⁾, 山口宗大¹⁾, 大田 進¹⁾, 山本真弓¹⁾
渡部良雄¹⁾, 橋本直方¹⁾, 横江琢也¹⁾, 黒川真嗣¹⁾, 大西 司¹⁾
相良博典¹⁾, 松倉 聡²⁾, 廣瀬 敬³⁾, 足立 満⁴⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科

²⁾ 昭和大学 藤が丘病院 呼吸器内科

³⁾ 独立行政法人国立病院機構 東京病院 呼吸器センター

⁴⁾ 国際福祉医療大学 臨床医学研究センター

抄 録

【背景・目的】加水分解コムギを含有した石鹼で感作、発症する小麦アレルギーの症例が急増し、社会問題となっている。同病態は当該石鹼の使用で小麦に経皮・経粘膜感作され、小麦の経口摂取により発症する特殊な食物アレルギーである。

【方法】加水分解コムギ含有石鹼の使用後に何らかの症状を認め、当施設に受診した患者を対象とした。患者背景や問診内容、検査結果について調査・検討した。

【結果】診断例（確定+疑い）は殆どが香粧品を使用する機会の多い中高年女性だった。既存のアレルギー疾患と症状の重症度には関連が見られなかった。ペット飼育者が多かった。診断例の多くが小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを発症していたが、抗原特異的IgE検査では ω -5グリアジンは1例のみ陽性だった。経過を追跡している症例の大半は、摂取量に差があるものの小麦食品を摂取できるよう改善してきている。

【考察】小麦摂取に関連した原因不明のアナフィラキシーや眼瞼浮腫を診た際には、加水分解コムギを含有した製品について食料品以外にも香粧品などの使用歴がないか詳しい問診を要する。

キーワード：グルパール19S, 加水分解コムギ, 小麦アレルギー, アナフィラキシー, 眼瞼浮腫

緒言

従来、食物アレルギーは原因食物に含まれる抗原を経口感作・経口摂取（曝露）することで発症すると考えられてきた。近年、食物ではなく特定の食物と共通する抗原を含む香粧品の使用により経皮・経粘膜的に感作、発

〒142-8666

東京都品川区旗の台1-5-8

昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科医局

鈴木慎太郎

TEL : 03-3784-8532

E-Mail : szshintr@yahoo.co.jp

症する食物アレルギーが注目されている。本邦では、加水分解コムギ (Hydrolyzed wheat protein: HWP) を含有した石鹼で感作、発症した小麦アレルギーの症例が数多く報告され社会問題となっている^{1, 2, 3)}。

今回、当施設で経験したHWP含有石鹼の使用後に発症した小麦アレルギー症例の臨床的特徴について調査・検討し報告する。

方法

市販されていたHWP (グルパール19S) 含有石鹼の使用後に何らかの皮膚・粘膜症状もしくは全身性アレルギー症状を認め、平成23年11月から平成24年11月までの期間に精査の目的で当施設を受診した患者32例を対象とした。

ブリックテストには国立病院機構相模原病院臨床研究センター福富有馬先生から供与して頂いた「グルパール19S抗原液 (0.01%, 0.1%)」を用いて、社団法人日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」(以下、特別委員会) が定めた方法に則り施行した。診療、検査については患者の同意を取得したうえで施行し

た。以上の結果から、特別委員会が定めた診断基準 (表1)⁴⁾ に照らし合わせて、対象者を①確実診断、②疑い診断、③否定に分類した。主に患者の背景や問診内容、一部の検査結果などについて調査・検討した。

独立した2群間のデータの比較についてはStudent t-testで検定を行った。

結果

対象者の特徴としては、まず圧倒的に女性、とくに中高年層の主婦が多かった (表2)。大半は自らが通信販売で購入していたが、なかには友人や親戚から供与された者もいた。わずか2名の男性患者はいずれも同居者 (母、妻) が購入した石鹼を商品名など見知せず共用していた。

対象となった患者を上記した方法で診断・分類したところ、32例中9例は確実に診断が否定され、残りの18例が確実診断例、5例が疑い診断例だった。否定例の最終診断には湿疹、蕁麻疹、血管浮腫、身体化障害/心気症などが挙げられた。原因不明だった症例も2例あった。以下は、確実診断例と疑い診断例の計23例について検討した結果を示した。

表1 社団法人日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」の定めた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーの診断基準 (文献4) より改変)

【確実例】以下の1、2、3を全て満たす。

1. 加水分解コムギ (グルパール19S) を含有する茶のしずく石鹼等を使用したことがある。
2. 以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。
 - 2-1) 加水分解コムギ (グルパール19S) を含有する茶のしずく石鹼等を使用して数分後から30分以内に、痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、膨疹などが出現した。
 - 2-2) 小麦製品摂取後4時間以内に、痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状がでた。
3. 以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す。
 - 3-1) グルパール19S 0.1%溶液、あるいはそれより薄い溶液でブリックテストが陽性を示す。
 - 3-2) ドットブロット、ELISA、ウエスタンブロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的IgE抗体が存在することを証明できる。
 - 3-3) グルパール19Sを抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。

【否定できる基準】

4. グルパール19S 0.1%溶液でブリックテスト陰性

【疑い例】

- 1、2を満たすが3を満たさない場合でも、血液特異的IgE抗体価検査やブリックテストでコムギまたはグルテンに対する感作が証明され、かつω5グリアジンに対する過敏性がないか、コムギおよびグルテンに対する過敏症よりも低い場合には強く疑われる例としてよい。

既往のあるアレルギー疾患では、アレルギー性鼻炎・花粉症が6例と最も多かった（表2）。その他、喘息は1例、アトピー性皮膚炎は2例と、いずれのアレルギー疾患の既往も一般の有病率と比しても高い割合ではなかった。また、アレルギー性疾患の既往の有無は本病態による症状の重症度と関連は乏しかった（図1）。

ペットの飼育もしくは過去の飼育歴がある患者が計14例おり、とくにイヌの飼育者が多かった。

WDEIAの発症に至るまでの当該石鹸の使用期間は平均で 19.9 ± 3.4 か月だったが、わずか1年未満の使用期間でも39%の症例が発症していた（図2）。石鹸の使用頻度は今回の

対象者全員が毎日使用しており、使用部位については17例が洗顔用（顔と手掌）のみ、6例が全身洗浄用（顔、手掌を含む全身）として利用していた（表2）。

症状については石鹸を使用した洗顔後の接触性蕁麻疹や眼瞼浮腫だけでなく、全例で小麦を含む食品を摂取した後に何らかのアレルギー症状（皮膚のかゆみ、蕁麻疹、アナフィラキシーなど）を訴えていた。アナフィラキシーを発症した回数は2～4回が8例、5回以上が7例と複数回発症している患者が多かった。発症の病型は確定診断18例中15例で小麦食品の摂取後の運動中に生じた食餌依存性運動誘発アナフィラキシー（Food dependent exercise induced anaphylaxis: FDEIA）を呈

表2 対象症例の特徴・背景

◇全対象者数	32例（①確定診断18例、②疑い例診断5例、③否定例9例）
◇性別	女性30例 男性2例
◇平均年齢	52.2 ± 16.5 歳（最高85歳、最低15歳）
◇職業	主婦 14例、会社員（事務職） 11例、学生 2例、保育士 2例 ピアニスト、著述業、無職 各1例

以下は①確定診断18例＋②疑い診断5例の計23例について記載した。

◇石鹸の使用頻度 全対象者が毎日使用していた。
◇石鹸の使用部位 洗顔のみ 17例、全身洗浄 6例

◇アレルギー疾患の既往

鼻炎・花粉症	:6 / 23
喘息	:1 / 23
アトピー性皮膚炎	:2 / 23
金属アレルギー	:1 / 23
蕁麻疹	:2 / 23

◇ペットの飼育

現在飼育あり イヌ	:5 / 23
過去飼育歴ありイヌ	:7 / 23、ネコ :2 / 23

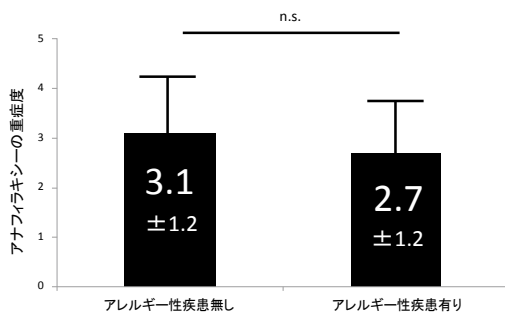
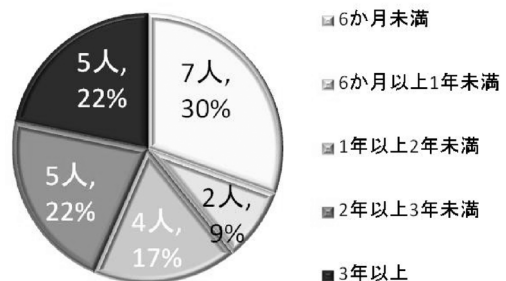


図1 アレルギー性疾患の既往の有無とアナフィラキシーの重症度



平均値 19.9 ± 3.4 か月

図2 加水分解コムギ含有石鹸の使用開始から発症までの期間

した(図3)。

また、アナフィラキシーの重症度では Sampsonらの重症度で分類すると⁵⁾、皮膚・粘膜など局所症状に局限したのは8例、呼吸器症状や循環器症状、あるいは意識障害など重篤な症状を呈したGrade 3以上が15例と全体の6割を占め(図4)、なかには3次救急救命センターに搬送された症例もあった。

検査結果についての特徴を簡潔に述べる。血清中の総IgE値は診断確定例で疑い例や否定例に比し高値を示す傾向にあったが、統計学的有意差はなかった(図5)。血清中の特異的IgE抗体に関しては、immuno CAP法で測定した小麦、グルテン特異的IgE陽性率はそれぞれ43.5%(10例/23例)、13%(3例/23例)であった。いずれの抗体価も小麦アレルギーの症状や重症度との相関は認めなかった。加水分解コムギの関係しない通常型の小

麦依存性運動誘発アナフィラキシー(Wheat dependent exercise induced anaphylaxis: WDEIA)の診断に有用な ω -5グリアジン特異的IgEが陽性だったのは確定診断例の1名のみだった。

治療予後について、当施設では、全例で当該石鹼の使用を中止し、少なくとも6か月間は小麦の摂取を制限した。万が一誤食に気付いた場合には、食後3時間以内は安静を保持するように指導した。調味料や保存料に含まれる小麦については厳格な除去基準を設けなかった。皮膚の痒みや皮疹が慢性的にあり、対症療法を望んだ患者や上記の食事制限を遵守することが困難な症例ではH1拮抗薬を投与した。1年間以上フォローアップしてきた12症例の経過・治療成績を図6に示した。1例を除き、症例間で摂取できる量に差があるものの小麦食品を摂取できるように改善して

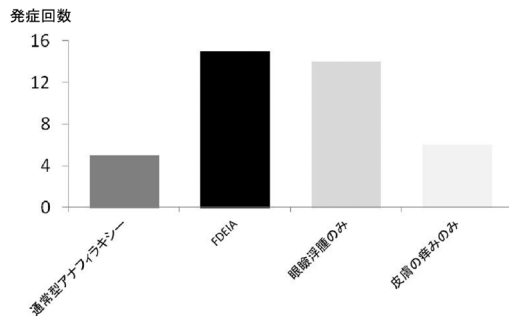


図3 診断例(確定診断+疑い診断)において認めたアレルギー症状の病型

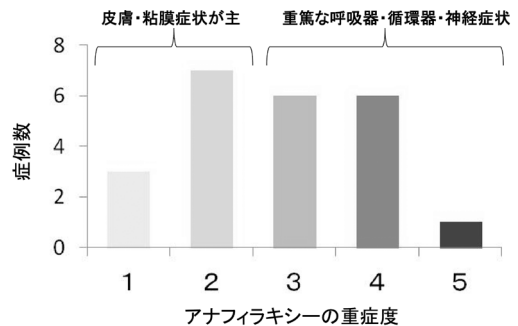


図4 発症したアナフィラキシーの重症度

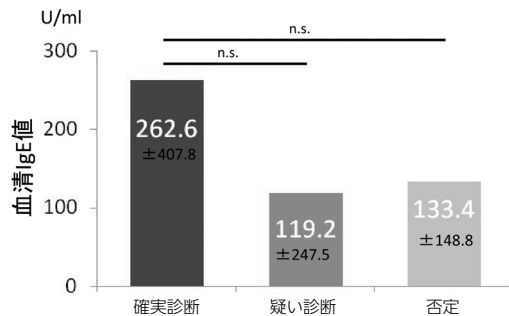


図5 確定診断、疑い診断、否定の各群における血清総IgE値の比較

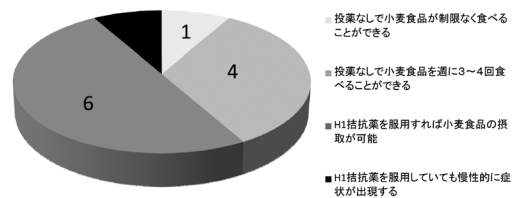


図6 診断後フォローアップ可能だった12例の治療経過

きている。

考察

HWPは小麦不溶性蛋白のグルテンを酵素や酸、アルカリなどで処理したものであり、その工程を経ることで親水性や気泡性、乳化性が増し香粧品の添加物として用いられてきた。石鹼には界面活性剤が含まれ、使用した部位の皮膚バリア機能が低下し、毎日の洗顔や身体の洗浄により曝露し、加水分解コムギの感作が成立しやすくなっているのではないかと推測されている。そのような背景から、これまでの報告と同様に診断例の殆どが女性で、とくにスキンケアに気を使い香粧品、美容製品を使用する機会の多い中高年層の患者だった。しかし、男性や若年者でも同居人や家族が購入した石鹼を使用し続け発症した症例を当施設で経験しており、性別や年齢を問わず食事以外の日常生活動作についても詳しく問診することが重要である。診断が否定された症例では問診の結果、使用していた石鹼の商品が異なっていたり、石鹼の使用や食事と関連のない時間帯での症状を訴えていたり、と一時期の過剰な報道を見聞きして心配になり慌てて受診した印象が強かった。

通常食物アレルギーによるアナフィラキシー（ショック）の場合、喘息やアトピー性皮膚炎を合併した患者では重症度が高いことを日常的に経験する。しかし、今回我々が経験した症例では、アレルギー疾患の既往の有無でアナフィラキシーの重症度には差がなく、逆にHWP感作により既存のアレルギー性疾患が増悪した症例も認めなかった。

患者の社会・生活背景としては、職業で専業主婦と会社員が多く、ペット飼育者とくにイヌの飼育者が多かったのも特徴であった。汎用されている洗顔石鹼やボディーソープと比べてやや高額な商品であり、今回は検討していないが患者の経済力や購買傾向と関わりがあるのかもしれない。

症状の特徴としては過去の報告通り、まず洗顔後に石鹼による接触性蕁麻疹や眼瞼浮腫が高率に生じ（18例/23例）、确实診断例の大半がFDEIAを発症していた。石鹼の使用開始からFDEIA発症までの期間は症例によって様々だったが、なかには石鹼使用後の即時型反応を頻回に認めていたにもかかわらず使用を継続していた症例や、報道や販売元による自己回収が開始した後も使用を継続していた症例も見受けられた。石鹼の使用を早期に中止していれば症状の重篤化を防ぐことが可能だった症例もあったのではないかと推測され、消費者に対する緊急情報の周知には更なる改善の余地があると思われる。

従来のWDEIAではグリアジンおよびグルテニンが中心のアレルゲンと考えられており、患者の80%で ω -5 グリアジンが主要な抗原とされ、 ω -5 グリアジン特異的IgE検査は通常型のWDEIAの診断には非常に有用な検査である⁶⁾。しかし、本検討でも ω -5 グリアジンが陽性を示したのはわずか1例のみで、小麦やグルテンの抗原特異的IgE抗体価も異常を示さない症例が多かった。今回示していないがプリックテストにおいても小麦に対する反応はグルパール19Sに比べると非常に鈍く、約半数で陰性～弱陽性であった。それが故に医療機関でWDEIAや類縁の病態が否定され、診断が未確定のまま小麦を摂取（誤食）するたびにアナフィラキシーを発症していた症例も少なくなかったのではないかと推察した。

グルパール19Sは他の商品にも幅広く使用されており、これだけの社会問題になったにも関わらず、その危険性に気付かず使用を続けている消費者が未だに多数存在することが推測される。診断が確定した後は当該石鹼の使用中止と一定期間の小麦除去により改善が見られることから、小麦摂取に関連した原因不明のアナフィラキシーや眼瞼浮腫を診た際には、早期診断のためにまずは同病態の可能

性を疑い、加水分解コムギを含有した製品について食料品以外にも香粧品などの使用歴がないか詳しい問診を要する。なお、小麦除去の適切な期間や、再発・再燃のリスクなどの予後評価については引き続き検討を行っている。

謝辞

当該症例の検査に必要な加水分解コムギのプリックテスト用検査試薬を提供して頂きました国立病院機構相模原病院福富有馬先生に感謝いたします。

文献

- 1) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M et al. Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:531-533.
- 2) Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K et al. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. Contact Dermatitis 2011; 65:55.
- 3) 杉山晃子, 岸川禮子, 西江温子, ほか. お茶石鹸使用開始後に発症した小麦によるアナフィラキシーおよび小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの12例. アレルギー 2011; 60:1532.
- 4) 日本アレルギー学会ホームページより：化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会 症例の疫学調査中間報告.
http://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?page=article&storyid=114
- 5) Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics 2003; 111: 1601-1608.
- 6) Morita E, Matsuo H, Chinuki Y et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Allergol Int 2009; 58:493-498.

Clinical characteristics of patients with wheat allergy sensitized by hydrolyzed wheat proteins in facial soap

Shintaro Suzuki¹⁾, Akihiko Tanaka¹⁾, Tetsuya Homma¹⁾, Kuniaki Hirai¹⁾
Yoshito Miyata¹⁾, Megumi Jinno¹⁾, Hiroko Mizuma¹⁾
Munehiro Yamaguchi¹⁾, Shin Ohta¹⁾, Mayumi Yamamoto¹⁾
Yoshio Watanabe¹⁾, Tadanori Hashimoto¹⁾, Takuya Yokoe¹⁾
Masatsugu Kurokawa¹⁾, Tsukasa Ohnishi¹⁾, Hironori Sagara¹⁾
Satoshi Matsukura²⁾, Takashi Hirose³⁾ and Mitsuru Adachi⁴⁾

¹⁾ Department of Medicine, Division of Allergology and Respiratory Medicine School of Medicine, Showa University

²⁾ Department of Respiratory Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital

³⁾ Department of Respiratory Diseases National Hospital Organization Tokyo Hospital

⁴⁾ Clinical Research Center for medicine, International University of Health and Welfare

Abstract

Backgrounds and Objectives. Hydrolyzed wheat (HW), called Glupearl 19S[®], is a component of a certain brand of facial soap in Japan. Recently, wheat allergy sensitized due to HW protein (HWP) in HWP-supplemented soap has become a social problem in Japan and has been identified as the cause of sensitization via a percutaneous or transmucosal route. We evaluated the clinical characteristics of patients who complained of symptoms after they used facial soaps containing HWP.

Methods. Of the 32 patients enrolled, 23 were diagnosed with wheat allergy sensitized with HWP-supplemented soap. We analyzed their lifestyles, past histories, clinical symptoms, and results of laboratory tests.

Results. Most patients were middle-to-old-age female patients who were more prone to use cosmetics than younger people. There was no significant difference in the severity of anaphylaxis between patients with allergic diseases and those without allergic diseases. Of the 23 patients, 14 were feeding or had been feeding companion animals in their homes. Most patients had experienced food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) after ingesting wheat products, whereas specific IgE for ω -5 gliadin was detected in the serum of only 1 of the 23 cases. We followed up 12 of the 23 patients for over a year. Most of them showed an improvement in tolerating wheat products.

Conclusion. Several cases of HWP allergy could not be diagnosed with conventional allergologic tests. HWP is still used as an additive in cosmetics and food products. We should pay careful attention to the ingredients of cosmetics used, when observing patients showing allergic symptoms, especially eyelid edema and FDEIA.

Keywords :

anaphylaxis, eyelid edema, Glupearl 19S[®], hydrolyzed wheat proteins, wheat allergy

原 著

ゴキブリを含む昆虫アレルギーの 成人気管支喘息患者における重要性

大平大介, 志賀 守, 桑原和伸, 伴 直昭, 畑 秀治
那須利憲, 廣瀬正裕, 近藤りえ子, 堀口高彦

藤田保健衛生大学医学部・呼吸器内科学Ⅱ講座

要 旨

今回著者らは成人気管支喘息患者におけるゴキブリを含む昆虫アレルギーの重要性を検討した。
【対象と方法】当院を受診した成人喘息患者161例(平均年齢 52.0 ± 18.3 歳, 男性70例, 女性91例)を対象に, 昆虫3種, 室内塵関連3種, 花粉3種, 真菌1種, 動物3種の特異IgE抗体を測定した。
【結果】特異IgE抗体保有率はゴキブリ16.1%, ガ31.1%, ユスリカ13.7%であった。スギが48.4%と最も高く, 次いで室内塵関連が高値で, ガは室内塵関連と同程度であった。年齢別の抗体保有率ではいずれの年齢においてもスギ, 室内塵関連, ガが高率に検出された。抗体保有率の順位では, 高齢者で昆虫アレルギーの順位が上昇した。

昆虫アレルギーと他のアレルギーの重複感作数の比率ではいずれの昆虫も単独感作例は少なく, ゴキブリ, ユスリカは6アレルギー以上に重複感作している症例を60%以上認めた。またゴキブリはガ, ハウスダストに高率に重複感作を認めた。

IgE抗体価の相関はゴキブリとユスリカ($R=0.905$, $P<0.001$), ゴキブリとガ($R=0.583$, $P<0.001$), ガとユスリカ($R=0.669$, $P<0.001$)のIgE抗体価に有意な相関関係を認め, 特にゴキブリとユスリカ間に強い相関関係を認めた。ゴキブリと室内塵関連のIgE抗体価に有意な関連性は認めなかった。

ゴキブリIgE抗体価と呼吸機能, 気道炎症パラメータに有意な関連性は認めなかった。

【考察】吸入性昆虫アレルギーは気道アレルギー疾患の感作アレルギーとして独立しており, さらに現代社会の環境変化にともない吸入アレルギーとしてのゴキブリがその重要性を増している。昆虫アレルギーの重要性を認識することは, 喘息症状の管理・予防に有用であると考えられた。

キーワード: 気管支喘息, ゴキブリ, 昆虫アレルギー

〒454-8509

愛知県名古屋市中川区尾頭橋3-6-10

藤田保健衛生大学医学部・呼吸器内科学Ⅱ講座

大平 大介

TEL (代表) 052-321-8171

TEL (医局) 052-323-5675

FAX (医局) 同上

E-Mail: banyukino@yahoo.co.jp

1. はじめに

アレルギー暴露は最も重要な気管支喘息(以下喘息)の原因とみなされており, 感作成立に重要な発病因子であるとともに, 増悪因子でもある。近年, アレルギー疾患において, 昆虫類は吸入アレルギーの中で室内塵, ダニ, ペット類, 真菌類とともに重要なアレ

ルゲンと考えられており、吸入性昆虫アレルゲンとして、チョウ・ガ、ユスリカ、トビケラによるアレルギーが報告されている^{1)~3)}。

さらにBernton⁴⁾らがゴキブリアレルギーを報告して以来、海外では多数の研究が報告され^{5), 6)}、喘息の主要アレルゲンの一つとされている。

そこで、今回著者らは成人喘息における環境因子としての吸入性昆虫アレルゲンとして、ガとユスリカ、および近年注目されているゴキブリの特異IgE (immunoglobulin E) 抗体保有率について検討し、さらにゴキブリIgE抗体価と肺機能および気道炎症の各パラメータとの関連性について検討した。

2. 対象と方法

2008年1月から2009年12月に当院を受診した成人気管支喘息患者を対象に、特異IgE抗体を測定した。測定アレルゲンは昆虫3種（ゴキブリ、ガ、ユスリカ）、室内塵関連3種（ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、ハウスダスト）、花粉3種（スギ、ハルガヤ、ブタクサ）、真菌1種（アスペルギルス）、動物3種（ネコ皮屑、イヌ皮屑、ハムスター上皮）で、ユニキャップ特異IgEキット（ファルマシア社）を用いて測定し、0.35UA/mL以上を陽性とした。ゴキブリはGerman cockroachに対する特異抗体を測定した。1項目でも特異IgE抗体が陽性であった症例を陽性群とした。次に昆虫特異IgE抗体価と呼吸機能および気道炎症の各パラメータとの関連性を検討した。呼吸機能のパラメータとして、スパイロメトリー（CHESTAC8800D型）を用いて肺機能（FEV1 (forced expiratory volume in one second)、FEV1%、V25/身長（V25/Ht））を測定し、Impulse oscillation system (IOS)（Master Screen-IOS, Jaeger社、ドイツ）を用いて、末梢気道病変を表すとされるR5-R20、X5、AXを測定した。気道炎症のパラメータとして、血清ECP (eosinophil

cationic protein) 値、喀痰ECP濃度、呼気中NO (nitric oxide) 濃度を測定した。血清および喀痰ECPはファルマシア社製ECP-RIAキットを用いて測定し、呼気中NO濃度はSievers社製NOA280iを用いて測定した。数値は平均±標準偏差で示し、統計学的解析は、独立2群間の検定はMann-WhitneyのU検定、独立多群間の検定はKruskal-WallisのH検定、相関関係をSpearmanの相関係数を用いて検討した。喘息の重症度は喘息予防・管理ガイドライン 2009⁷⁾に基づいて行った。

3. 結果

1) 患者背景 (表1)

対象は161例で、平均年齢 52.0 ± 18.3 歳（16~90歳）、男性70例、女性91例であった。重症度は、軽症間欠型37例、軽症持続型45例、中等症持続型48例、重症持続型31例で、喫煙は継続が22例、禁煙が53例、非喫煙が86例であった。161例中102例（63.4%）で特異IgE抗体が陽性であった。

背景因子と抗体価の検討では、喘息の性別（ゴキブリ $P=0.544$ 、ガ $P=0.495$ 、ユスリカ $P=0.273$ ）、重症度（ゴキブリ $P=0.093$ 、ガ $P=0.345$ 、ユスリカ $P=0.341$ ）、喫煙歴（ゴキブリ $P=0.543$ 、ガ $P=0.726$ 、ユスリカ $P=0.734$ ）と昆虫アレルゲンとに有意な関連は認めなかった。

2) 特異IgE抗体保有率 (図1a)

特異IgE抗体保有率はゴキブリ16.1%、ガ31.1%、ユスリカ13.7%であった。スギが48.4%と最も高く、次いで室内塵関連（ヤケヒョウヒダニ30.4%、コナヒョウヒダニ32.9%、ハウスダスト34.2%）が高値で、ガは室内塵関連と同程度であった。

3) 年齢別特異IgE抗体保有率 (図1b) と年齢別特異抗体保有率順位 (表2)

いずれの年齢においてもスギ、室内塵関連、ガが高率に検出された。高齢者で昆虫アレルゲンの順位が上昇した。

4) 昆虫アレルギーの単独感作と重複感作

昆虫アレルギー各々とのアレルギーの重複感作数の比率を図2に示す。単独感作例はゴキブリが2例(8%)、ガが5例(10%)、ユスリカが2例(9%)と少数であった。2~5アレルギーに重複感作している症例は、ゴキブリ8例(31%)、ガ29例(58%)、ユスリカ

5例(23%)で、6~9アレルギーに重複感作している症例は、ゴキブリ9例(34.6%)、ガ11例(22%)、ユスリカ9例(41%)であり、10アレルギー以上に重複感作している症例は、ゴキブリ7例(27%)、ガ5例(10%)、ユスリカ6例(27%)であった。ゴキブリとユスリカアレルギーでは、6アレルギー以上

表1. 患者背景

		全症例 161例	陽性群 102例 (63.4%)	陰性群 59例 (36.6%)	P値
年齢(歳)(平均±標準偏差)		52.0±18.3	49.8±17.8	55.9±18.5	n.s.
性別(男性/女性)		70/91	48/54	22/37	n.s.
重症度	軽症間欠型	37	22	15	n.s.
	軽症持続型	45	28	17	
	中等症持続型	48	32	16	
	重症持続型	31	20	11	
喫煙歴	継続	22	14	8	n.s.
	禁煙	53	31	22	
	非喫煙	86	57	29	

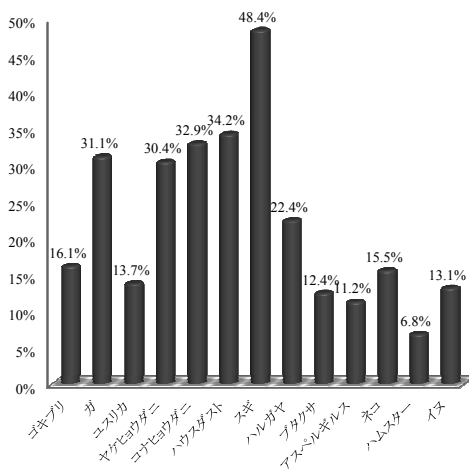


図1a. 特異IgE抗体保有率

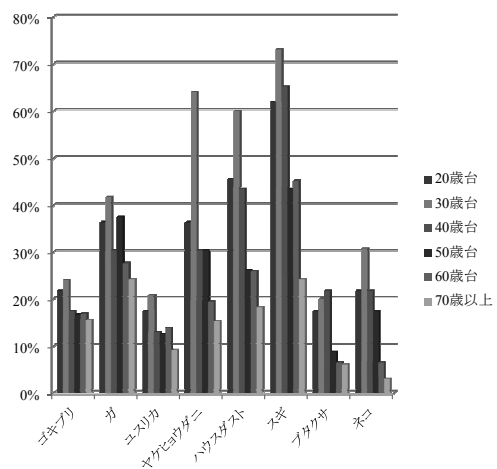


図1b. 年齢別特異IgE抗体保有率

図1. 成人気管支喘息患者における各種特異IgE抗体保有率と年齢別各種特異IgE抗体保有率

表2. 年齢別特異IgE抗体保有率順位

順位	20～39歳	40～69歳	70歳以上
1	スギ	スギ	スギ
2	ハウスダスト	ハウスダスト	ガ
3	コナヒョウヒダニ	ガ	ヤケヒョウヒダニ
4	ヤケヒョウヒダニ	ハルガヤ	ハウスダスト
5	ガ	コナヒョウヒダニ	コナヒョウヒダニ
6	ハルガヤ	ヤケヒョウヒダニ	ゴキブリ
7	ネコ	イヌ	ユスリカ
8	ゴキブリ	ゴキブリ	ハルガヤ
9	アスペルギルス	ネコ	ブタクサ
10	ユスリカ	ユスリカ	アスペルギルス
11	ブタクサ	ブタクサ	ネコ
12	イヌ	アスペルギルス	イヌ
13	ハムスター	ハムスター	ハムスター

に重複感作している症例を60%以上に認めた。

5) ゴキブリアレルゲンと他のアレルゲンの重複感作

ゴキブリアレルゲン陽性例が、他のアレルゲンと重複感作している割合を検討した。ゴキブリアレルゲンと他のアレルゲンの重複感作率を図3に示す。ゴキブリではガ23例(88.5%)、ハウスダスト22例(84.6%)に重複感作している例が多く、次いでスギ19例(73.1%)、ユスリカ18例(69.2%)、コナヒョウヒダニ18例(69.2%)、ヤケヒョウヒダニ15例(57.7%)に高率な重複感作を認めた。

6) IgE抗体価の相関

ゴキブリとユスリカ($R=0.905$, $P<0.001$)、ゴキブリとガ($R=0.583$, $P<0.001$)、ガとユスリカ($R=0.669$, $P<0.001$)のIgE抗体価に有意な相関関係を認め、特にゴキブリとユスリカ間に強い相関関係を認めた(図4)。ゴキブリと室内塵関連(コナヒョウヒダニ $R=0.204$, ヤケヒョウヒダニ $R=0.098$, ハウスダスト($R=0.092$)のIgE抗体価に有意な関連性は認めなかった。

7) ゴキブリアレルゲンと呼吸機能

ゴキブリIgE抗体価と肺機能の相関関係を図5に示す。ゴキブリIgE抗体価とFEV1, FEV1%, V25/Htに有意な相関は認めなかった($R=0.033$, $R=-0.173$, $R=-0.219$)。ゴキブリIgE抗体価とIOSパラメータの相関関係を図6に示す。ゴキブリIgE抗体価とR5-R20, X5, AXに有意な相関は認めなかった($R=-0.299$, $R=0.207$, $R=-0.031$)。

8) ゴキブリアレルゲンと気道炎症

ゴキブリIgE抗体価と気道炎症パラメータの相関関係を図7に示す。ゴキブリIgE抗体価と血清ECP値, 喀痰ECP値, 呼気中NO濃度に有意な相関は認めなかった($R=-0.031$, $R=0.155$, $R=0.206$)。

4. 考察

1929年Parlato¹⁾が、トビケラによる気管支喘息症例を報告して以来、吸入性昆虫アレルゲンと気管支喘息に関する研究が数多く報告され、昆虫は室内塵や花粉とともに普遍的な吸入アレルゲンとして認識されている。本研究で、成人喘息におけるガ、ユスリカのIgE抗体保有率は国内の他の報告⁸⁾と同等であり、

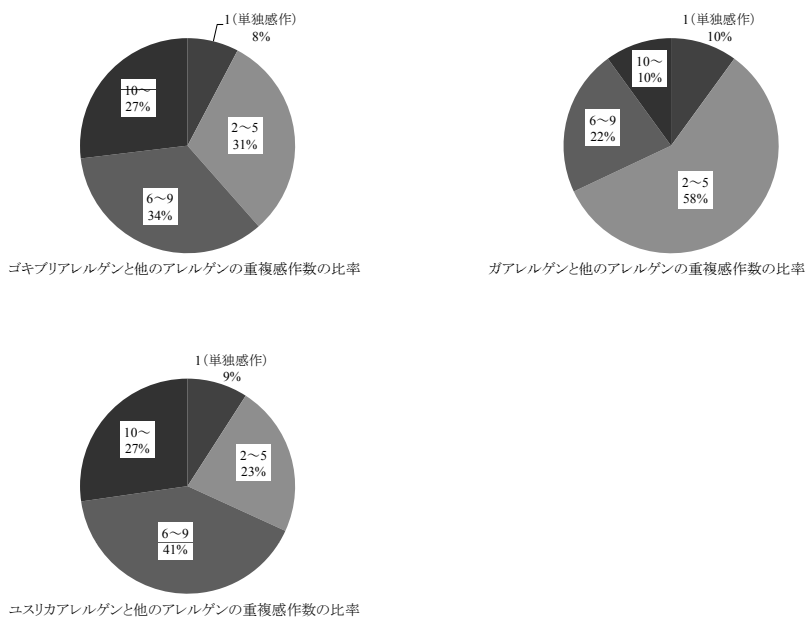


図2. 昆虫アレルギーと他のアレルギーの重複感作数の比率

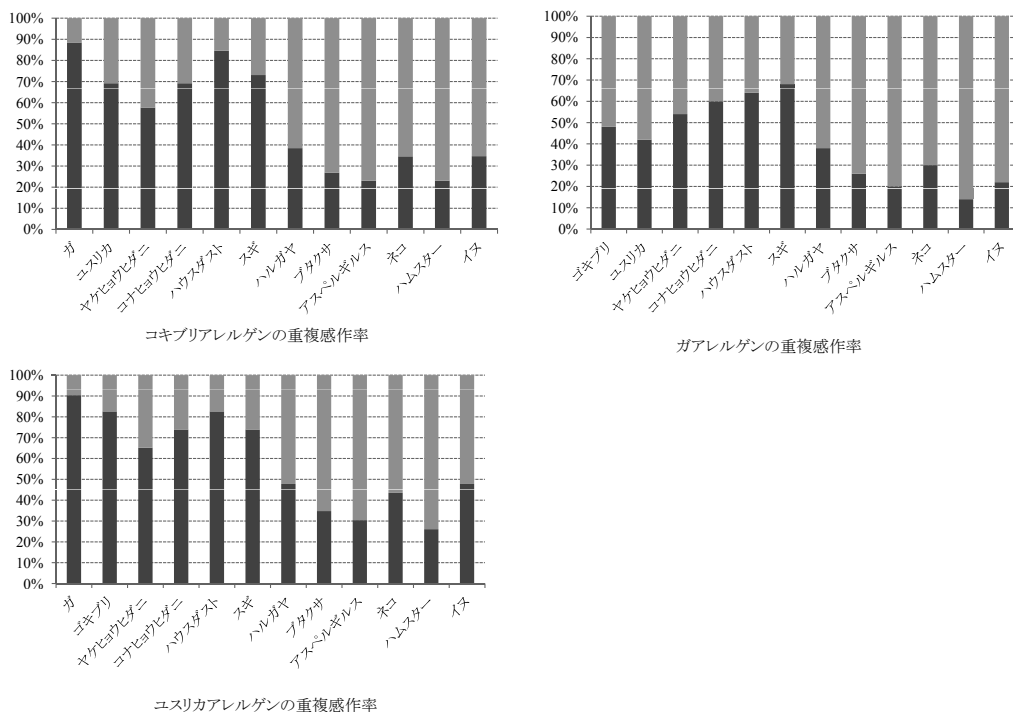


図3. 昆虫アレルギーと他のアレルギーの重複感作率

ゴキブリを含む昆虫アレルギーの成人気管支喘息患者における重要性

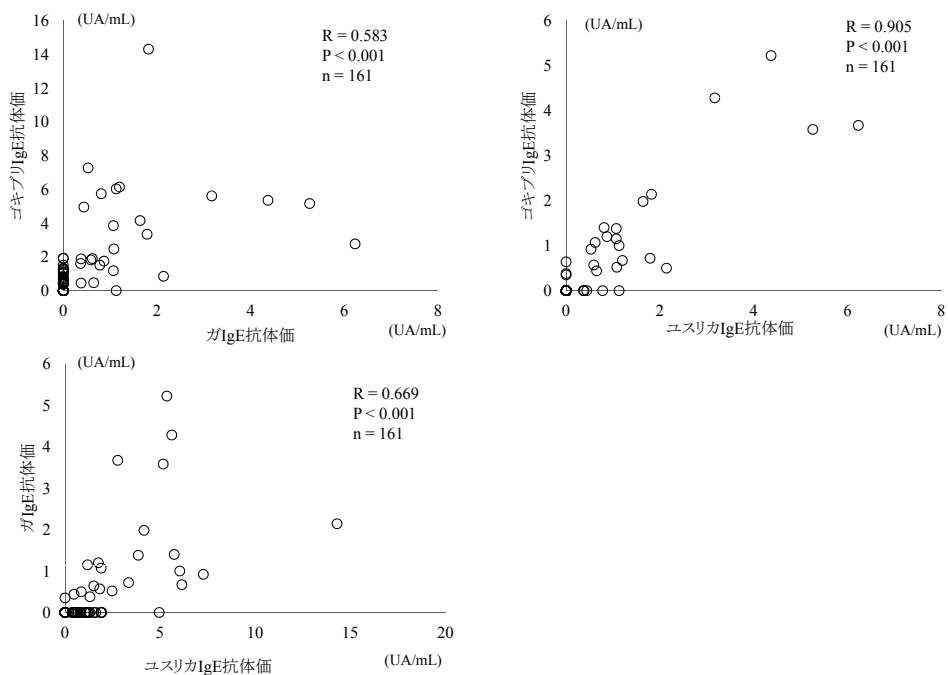


図4. ゴキブリとガ, ユスリカのIgE抗体価相関関係

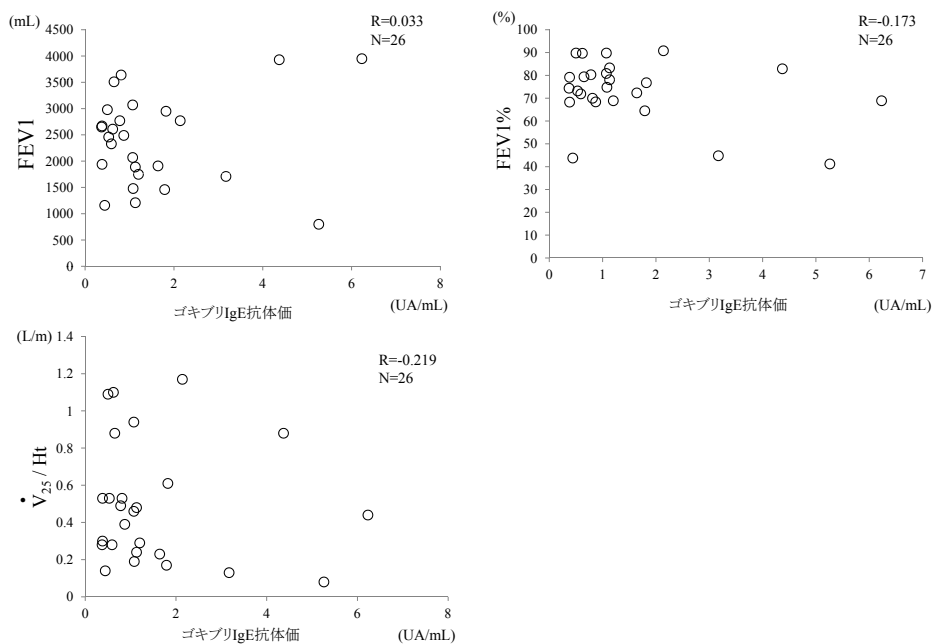


図5. ゴキブリIgE抗体価と肺機能の相関関係

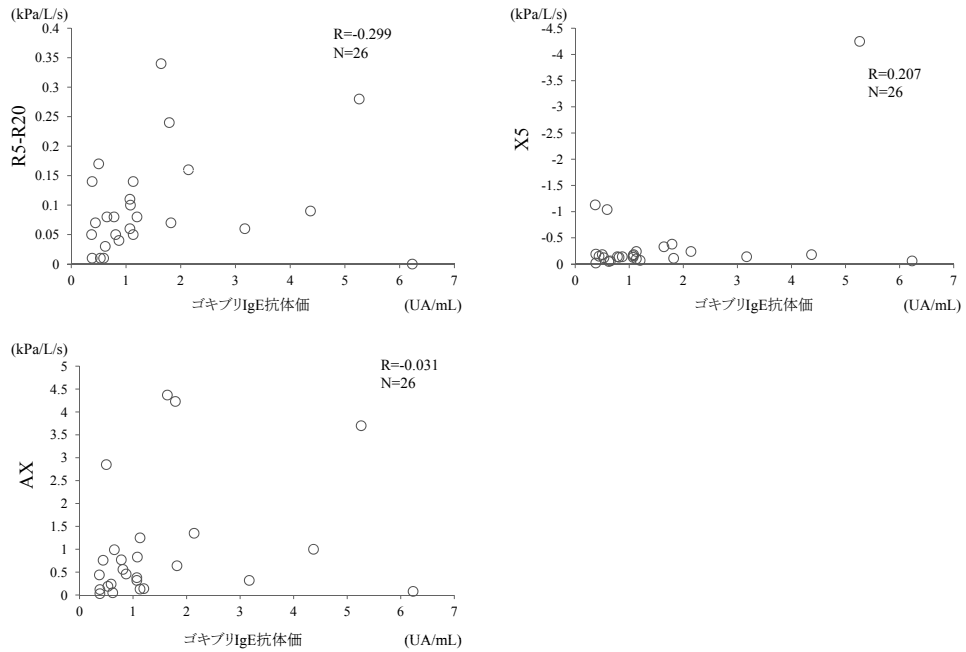


図6. ギキブリIgE抗体価とIOSパラメータの相関関係

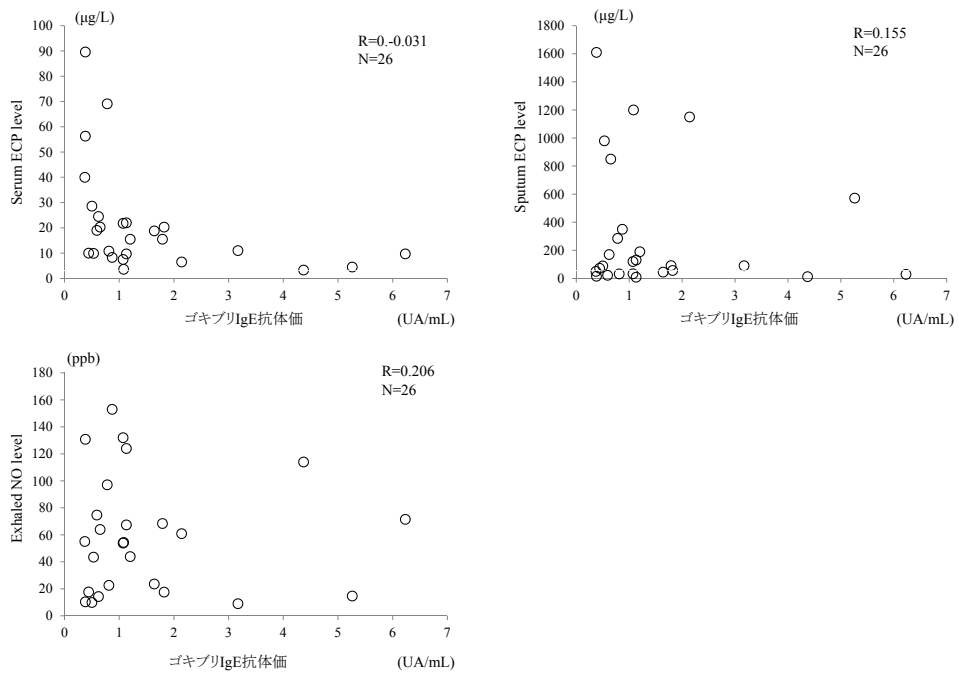


図7. ギキブリIgE抗体価と気道炎症パラメータの相関関係

特にガの特異的IgE抗体保有率はスギに次ぐ室内塵関連と同程度に高率で、足立らの報告⁹⁾と同様に普遍的な気道アレルギー疾患の感作アレルゲンであることが再確認された。本邦の気管支喘息患者におけるゴキブリIgE抗体価保有率は12.6～26.6%と報告^{9)～11)}されており、本検討でも同様の保有率であった。さらに足立ら⁸⁾は、主要感作アレルゲンであるヒョウヒダニ、花粉などの保有率は、高齢者で高率ではあるものの減少傾向であるが、ゴキブリの保有率は年齢によりほとんど差がなかったとしている。本研究でも同様の傾向がみられ、高齢者でゴキブリが重要なアレルゲンであると考えられた。喘息の重症度、性別、喫煙歴との有意な関係はみられなかったが、現在のアレルギー疾患罹患率の増加を考慮すると、種々の環境アレルゲンの検討は極めて重要と考えるため、今後さらなる詳細な検討が必要であると思われる。

さらに昆虫アレルゲンの単独感作は少なく、前田ら¹²⁾はゴキブリで222例中6例、2.7%、ユスリカで262例中11例、4.2%であり、また昆虫アレルゲンはハウスダストやダニ、スギアレルゲンとの重複感作例が多かったと報告している。本研究でもゴキブリ、ユスリカで8%、ガで10%と単独感作は少数であり、各昆虫アレルゲンと重複感作例が多かったのは、昆虫間以外ではハウスダストやダニ、スギであり同様の結果であった。

また昆虫アレルゲンのIgE抗体価の相関関係で、奥田ら²⁾は、鼻アレルギー560例の検討で、ガとユスリカ間に強い相関関係を認め、ガとゴキブリ、ユスリカとゴキブリの間に有意な相関は認めたものの強い相関は認めなかったとしている。本研究では各昆虫間に有意な相関関係を認め、特にゴキブリとユスリカ間に強い相関関係を認めた。しかし奥田ら²⁾の報告と同様に、それぞれの昆虫に単独に陽性を示す症例も認め、各昆虫種間には共通な抗原性と、それぞれの種に特異的な抗原

性が存在する可能性が示唆された。さらに昆虫、ダニ、甲殻類などが属する節足動物には広範な共通抗原の存在が報告¹³⁾されているが、奥田ら²⁾、富田ら¹⁰⁾は昆虫室内塵およびダニとのIgE抗体価で相関を認めなかったとし、川上ら¹⁴⁾は好塩基球脱顆粒反応とPCA (passive cutaneous anaphylaxis) 反応抑制試験で、尾上ら¹¹⁾はRAST (radioallergosorbent test) 抑制試験でゴキブリ抗原とコナヒョウヒダニ抗原に交叉抗原性を認めなかったとしている。本研究でもゴキブリと室内塵関連の抗体価に関連性は認めずゴキブリとダニは抗原性が異なると考えられた。

また昆虫アレルゲンと、呼吸機能や気道炎症パラメータに有意な関連性は認めなかったが、単独感作例が少なく重複感作の影響も考えられ、今後単独感作症例を増やして検討する必要があると思われる。

成人喘息における吸入性昆虫アレルゲンは、普遍的な環境因子として、発病・増悪に関与しているが、一般診療での認知度は高いとは言えない。しかし、吸入性昆虫アレルゲンは気道アレルギー疾患の感作アレルゲンとして独立しており、さらに現代社会の環境変化にともない吸入アレルゲンとしてのゴキブリがその重要性を増している。これら昆虫アレルゲンの重要性を認識することは、喘息症状のコントロールだけでなく、二次予防、三次予防に有用であると考えられた。

5. 結語

吸入性昆虫アレルゲンの重要性を認識することは、喘息の予防・管理に有用であると考えられた。

文献

- 1) Palato, S.J. (1929) A case of coryza and asthma due to sand flies (caddis flies). *J. Allergy*. 1, 35-42.
- 2) 奥田 稔, 宇佐神 篤, 伊藤博隆, 荻野 敏

- (2002) アレルギー性鼻炎における昆虫アレルギーの全国調査. 日鼻医 105. 1181-1188.
- 3) 木野稔也 (1991) 吸入性昆虫アレルギーと気管支喘息. *ASTHMA*. 4. 73-80.
- 4) Bernton, H.S., Brown, H. (1964) Insect allergy; Preliminary studies of the cockroach. *J. Allergy*. 35. 506-513.
- 5) Pollart S.M., Chapman M.D., Fiocco G.P., Rose G., Platts-Mills T.A.E. (1989) Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J. Allergy Clin. Immunol.* 83. 875-882.
- 6) Rosenstreich D.L., Eggleston P., Kattan M., Baker D., Slavin R.G., Gergen P., Mitchell H., McNiff-Mortimer K., Lynn H., Ownby D., Malveaux F. (1997) The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 336. 1356-1363.
- 7) 社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会 (監修) (2009). 喘息予防・管理ガイドライン 2009. pp6-8, 協和企画, 東京
- 8) 伊藤幸治, 赤坂 徹, 小林 仁 (1995) 気管支喘息におけるキャップRASTガ・ユスリカアレルギーの検討. アレルギーの臨床 15. 123-127.
- 9) 足立 満, 井上洋西, 田村 弦, 佐野靖之, 大田 健, 中川武正, 伊藤幸治, 馬場研二, 平田一人, 東田有智, 中島重徳, 高橋 清, 浅井貞宏, 宮本昭正 (2006) 成人気管支喘息における感作アレルギーの全国調査. アレルギー・免疫 13. 74-80.
- 10) 富田尚吾, 鈴木 一, 秋山一男 (2002) 成人気管支喘息患者におけるゴキブリアレルギーの検討. アレルギー 51. 430-438.
- 11) 尾上洋一, 村上巧啓, 高柳 幹, 岩谷雅子, 萱原昌子, 足立陽子, 松野正知, 足立雄一 (1995) 小児気管支喘息におけるゴキブリアレルギー陽性率とその抗原性の検討. アレルギー 44. 1270-1215.
- 12) 前田太郎, 宮本 元, 宇都宮彩子, 深堀貴世, 新谷幸弘, 相原浩輝, 山田至康 (1998) 都市部の喘息児のチャバネゴキブリに対するIgE特異抗体の検討. 日本小児科学会雑誌 102 巻 8 号. 866-869.
- 13) Witterman A.M., Akkerdaas J.H., van Leeuwen J., van der Zee J.S., Aalberse R.C. (1994) Identification of a cross-reactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 105. 56-61.
- 14) 川上敏興, 須藤千春, 熊田信夫 (1989) ゴキブリアレルギーに関する研究 2. チャバネゴキブリ抗原の性状とヒトおよび実験動物に対するアレルギー性. 衛生動物 40. 109-116.

Importance of insect inhalant allergens (including cockroach allergen) in adult bronchial asthma

Daisuke Ohira, Mamoru Siga, Kazunobu Kuwabara
Naoaki Ban, Hideharu Hata, Toshinori Nasu, Masahiro Hirose
Rieko Kondo, Takahiko Horiguchi

DEPARTMENT OF RESPIRATORY MEDICINE II,
FUJITA HEALTH UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

Abstract

Subjects and Methods

Subjects were 161 adult asthma patients under care at our hospital (70 men and 91 women, mean age 52.0 ± 18.3 years) who were tested for IgE antibodies specific to three types of insects, three types of house dust, three types of pollen, one type of fungus, and three types of animals.

Results

Specific IgE detection rates were 16.1% for cockroaches, 31.1% for moths, and 13.7% for Chironomidae. Detection rates were highest for cedar pollen at 48.4%, followed by house dust at about the same level as moths. Detection rates were highest for cedar pollen, house dust, and moths across all age groups, but insect-related allergens were detected at a higher frequency than other types particularly among elderly subjects.

Insect-related allergens were more likely than other types of allergens to be present in multiple sensitivities. Cockroach and Chironomidae allergens exhibited multiple sensitivities with six or more allergens in more than 60% of cases. Cockroach allergens were most often detected in multiple sensitivities with moth and house dust allergens.

Significant correlations between IgE antibody titers were observed for cockroach and Chironomidae ($R=0.905$, $P<0.001$), cockroach and moth ($R=0.583$, $P<0.001$), and moth and Chironomidae ($R=0.669$, $P<0.001$). The correlation between cockroach and Chironomidae allergen detection was particularly strong. No significant association was observed between cockroach and house dust IgE antibody titers.

No significant association was observed between cockroach IgE antibody titer and either respiratory function or airway inflammation parameters.

Discussion

Inhaled insect allergens causing airway allergy diseases are independent of other allergen types, and environmental changes have made inhaled cockroach allergens particularly prevalent. Awareness of these issues is crucial to management and prevention of asthma symptoms.

Key words :

asthma, cockroaches, insect allergens

原 著

フェレットが原因抗原と考えられた成人喘息の3例

伴 直昭, 廣瀬正裕, 桑原和伸, 畑 秀治, 那須利憲
大平大介, 志賀 守, 近藤りえ子, 堀口高彦

藤田保健衛生大学医学部・呼吸器内科学Ⅱ講座

要 旨

近年, ペット飼育の増加が喘息の増悪因子の一つと考えられている。核家族化, 少子化, 独身者の増加などの社会事情と結びつき, 動物がもつ癒しの力が今日のペットブームにつながっていると考えられるが, 時にはペットが人間の健康を脅かす事も認識する必要がある。原因抗原として最も重要なアレルゲンは吸入アレルゲンであり, ペットアレルゲンは, ダニなど他の吸入アレルゲンに比し粒子が小さく空気中に長く停滞するため回避することが難しい。今回我々はフェレットが喘息増悪の原因抗原と考えられた成人喘息3例を経験したので報告する。症例1: 40歳女性、主訴: 咳嗽、喫煙歴: なし、飼育歴: フェレット (オス1匹で屋内7年間)、現病歴: フェレット飼育開始2年後頃より咳嗽が出現し、徐々に増悪したため当院を受診した。病歴、検査所見などより成人気管支喘息 (Atopic type) と診断した。治療開始し一旦は改善するが症状が完全に消失することはなかった。定期受診が困難で、数ヶ月毎に発作を繰り返し救急外来受診を繰り返していた。症例2: 74歳女性: 主訴: 咳嗽, 喘鳴, 喫煙歴: なし、飼育歴: フェレット (オス1匹で屋内5年間)、現病歴: 約5年前フェレットとハムスター飼育後より咳嗽, 喘鳴が出現し、当院当科紹介受診となった。病歴, 検査所見などより成人気管支喘息 (atopic type) と診断した。治療開始するも症状が完全に消失することはなかった。症例3: 45歳女性、主訴: 咳嗽, 呼吸困難, 喫煙歴: 約20年×20本/日、飼育歴: フェレット (オス1匹で屋内3年間)、現病歴: 約3年前よりフェレット飼育。最近になり咳嗽, 呼吸困難, 喘鳴が出現し、近医受診し当科紹介受診となった。病歴, 検査所見などより成人気管支喘息 (atopic type) と診断した。治療開始し症状は一時軽快したが完全に消失することはなかった。

キーワード: フェレット、気管支喘息、ペット喘息

〒454-8509

愛知県名古屋市中川区尾頭橋3-6-10

藤田保健衛生大学医学部・呼吸器内科学Ⅱ講座

伴 直昭

TEL (代表) 052-321-8171

TEL (医局) 052-323-5675

FAX (医局) 同上

E-Mail: banyukino@yahoo.co.jp

目的

近年, ペット飼育の増加が喘息の増悪因子の一つと考えられている^{1) 2)}。核家族化, 少子化, 独身者の増加などの社会事情と結びつき, 動物がもつ癒しの力が今日のペットブームにつながっていると考えられるが, 時にはペットが人間の健康を脅かす事も認識する必

要がある³⁾。ペットアレルゲンは、ダニなど他の吸入アレルゲンに比し粒子が小さく空气中に長く停滞するため回避することが難しい。さらにペット飼育による湿度の上昇は、二次的なダニの増殖を促進する。今回我々はフェレットが喘息増悪の原因抗原と考えられた成人喘息3例を経験したので報告する。

症例1：40歳、女性

主訴：咳嗽，喘鳴

喫煙歴：なし

飼育歴：フェレット（オス1匹で屋内7年間）

現病歴：フェレット飼育開始2年後頃より咳嗽が出現し、徐々に増悪したため当院を受診した。病歴、検査所見などより成人気管支喘息（Atopic type）と診断した。治療開始し一旦は改善するが症状が完全に消失することはなかった。定期受診が困難で、数ヶ月毎に発作を繰り返し救急外来受診を繰り返していた。

検査所見：表1に示す

臨床経過：

アトピー型気管支喘息（ステップ4）と診断し、フルチカゾン800 μg /日、ツロブテロール貼付剤2mg/日、テオフィリン徐放剤200mg/日、トシル酸スプラタスト300mg/日を投与していたが、喘鳴は軽快せず救急外来受診を繰り返していた。喘息増悪にフェレットの飼育が関与している可能性があり、手放すように説得するも、聞き入れられずコントロールは不良であったが、フェレットが死亡し1週間後より喘鳴は改善し、2週間後にはほぼ消失した。現在も投薬なしで症状の増悪は認めていない。

症例2：74歳、女性

主訴：咳嗽，喘鳴

喫煙歴：なし

飼育歴：フェレット（オス1匹で屋内5年

間）

現病歴：約5年前フェレットとハムスター飼育後より咳嗽，喘鳴が出現し、当院当科紹介受診となった。病歴、検査所見などより成人気管支喘息（atopic type）と診断した。治療開始するも症状が完全に消失することはなかった。

検査所見：表2に示す

臨床経過：

アトピー型気管支喘息（ステップ3）と診断し、フルチカゾン400 μg /日、ブランルカスト450mg/日、トシル酸スプラタスト300mg/日を投与するも喘息のコントロールが得られず発作を繰り返していた。フェレットを手放すように説得するも、聞き入れられず、フェレットが死亡した2週間後より症状は軽快した。

症例3：45歳、女性

主訴：咳嗽，呼吸困難，喘鳴

喫煙歴：約20年×20本/日

飼育歴：フェレット（オス1匹で屋内3年間）

現病歴：約3年前よりフェレット飼育。最近になり咳嗽，呼吸困難，喘鳴が出現し、近医受診し当科紹介受診となった。病歴、検査所見などより成人気管支喘息（atopic type）と診断した。治療開始し症状は一時軽快したが完全に消失することはなかった。

検査所見：表3に示す

臨床経過：

アトピー型気管支喘息（ステップ3）と診断し、ブデソニド800 μg /日、ツロブテロール貼付剤2mg/日、モンテルカスト10mg/日を投与し症状は一時軽快したが完全には喘息コントロールが得られなかった。フェレットを手放すように説得するも、聞き入れられなかったが、知人にフェレットを譲渡した約2週間後より症状は軽快した。現在はモメタゾン200 μg /日、モンテルカスト10mg/日だ

表1 症例1：検査所見

末梢血	生化学	血清学	肺機能
WBC 6400 /ul	TP 7.7 g/dl	CRP 0.1 mg/dl	VC 3.50 L
baso 1 %	Alb 5.1 g/dl	Total IgE 409 IU/ml	%VC 115.5 %
eosino 17 %	GOT 21 IU/l		FEV _{1.0} 2.98 L
seg 49 %	GPT 13 IU/l	特異的IgE MAST	FEV _{1.0} % 85.1 %
lymph 24 %	γ-GTP 15 IU/l	コナヒョウダニ 98.5(3)	V ₇₅ 6.13
mono 3 %	LDH 357 IU/l	スギ 90.1(2)	L/sec
RBC 405 × 10 ⁴ /ul	BUN 7 mg/dl	ネコジョウヒ 14.4(2)	V ₅₀ 4.51
Hb 13.2 g/dl	Crea 0.5 mg/dl	ダイズ 1.30(1/0)	I/sec
Ht 37.8 %	U.A 4.3 mg/dl		V ₂₅ 1.43
Plt 22.3 × 10 ⁴ /ul	Na 141 mEq/l	UniCAP100(UA/ml)	L/sec
ESR 16 mm/1h	K 4.0 mEq/l	フェレット上皮 5.98(3)	V ₂₅ /Ht 0.86
	Cl 106 mEq/l		
	T.cho 217 mg/dl		
	TG 82 mg/dl		
			気道過敏性試験 陽性

表2 症例2：検査所見

末梢血	生化学	血清学	肺機能
WBC 5600/ul	TP 7.3 g/dl	CRP 1.2 mg/dl	VC 2.84 L
baso 1%	Alb 4.5g/dl	Total IgE 284 IU/ml	%VC 105.2%
eosino 3%	GOT 20IU/l	特異的IgE MAST	FEV _{1.0} 2.09L
seg 64 %	GPT 25IU/l	コナヒョウダニ 99.9(3)	FEV _{1.0} % 73.3%
lymp 26 %	γ-GTP 17IU/l	オオアワガエリ 99.9(3)	V ₇₅ 3.59L/sec
mono 6%	LDH 175IU/l	ハルガヤ 99.9(3)	V ₅₀ 1.64L/sec
RBC 489×10 ⁴ /ul	BUN 14mg/dl	スギ 99.9(3)	V ₂₅ 0.53L/sec
Hb 14.8g/dl	Crea 0.7mg/dl	ハムスター 3.80(3)	V ₂₅ /Ht 0.34
Ht 43.5 %	U.A 5.5mg/dl	ヨモギ 16.1(2)	
Plt 28.7×10 ⁴ /ul	Na 139 mEq/l	ハウスダスト2 4.30(1/0)	
ESR 13mm/1h	K 4.2mEq/l	ネコジョウヒ 3.65(1/0)	
	Cl 103mEq/l	イヌジョウヒ 4.40(1/0)	気道過敏性試験 陽性
	T.cho 221mg/dl	グタクサコンゴウブツ1 4.18(1/0)	
	TG 219mg/dl	ペニシリウム 1.75(1/0)	
		アルテルナリア 1.01(1/0)	
		UniCAP100(UA/ml)	
		フェレット上皮 3.47(2)	

表3 症例3：検査所見

末梢血	生化学	血清学	肺機能
WBC 4300/ul	TP 6.8 g/dl	CRP 0.04 mg/dl	VC 2.63 L
baso 1%	Alb 4.3g/dl	Total IgE 720.1 IU/ml	%VC 119.0%
eosino 1%	GOT 19IU/l		FEV _{1.0} 1.82L
seg 61 %	GPT 23IU/l	特異的IgE MAST	FEV _{1.0} % 73.09%
lymp 34 %	γ-GTP 33IU/l	コナヒョウダニ 99.9(3)	V ₇₅ 3.90L/sec
mono 4%	LDH 159IU/l	スギ 99.9(3)	V ₅₀ 1.55L/sec
RBC 444×10 ⁴ /ul	BUN 12mg/dl	ヒノキ 99.9(3)	V ₂₅ 0.37L/sec
Hb 14.3g/dl	Crea 0.6mg/dl		V ₂₅ /Ht 0.25
Ht 42.6 %	U.A 3.8mg/dl		
Plt 26.2×10 ⁴ /ul	Na 137 mEq/l		気道過敏性試験 陽性
ESR 4mm/1h	K 4.1mEq/l	イヌジョウヒ 14.6(2/0)	
	Cl 103mEq/l		
	T.cho 213mg/dl		
	TG 90mg/dl		
		UniCAP100(UA/ml)	
		フェレット上皮 30.0(4)	

けで喘息発作もなく安定している。

考察

フェレットはイタチ科イタチ属に分類される哺乳類で、日本でも広く飼育されており、フェレットが原因と考えられる喘息症例の報告も散見される^{1) 2)}。フェレット喘息の確定診断は、現在フェレットアレルゲンの安全性が確認されていないため吸入試験は施行不能であり、臨床経過とUniCAP100を用いた血清学的確定診断で行なわれている。今回は、UniCAP100（ファディア社製）を使用し、血清学的に確定診断をしたが、保険診療では認められていないため、専門機関への紹介が望ましいと思われる。今後もペットの飼育は増加すると考えられ、喘息コントロール不良な場合、ペットによる増悪の可能性も考慮し、詳細な問診を行う必要があると思われた。又、ペット喘息の治療はペットの隔離である

が、可愛いペットを手放すことが出来ず飼育し続ける患者もおり、ペットに感作されている患者がペットを飼うとどうなるか、早期症状としてどのような症状が現れるか、飼育する対策は十分に行われているかなどを患者に説明する必要があると思われた。

引用文献

- 1) 堀口高彦, 他. 気管支喘息とペットアレルギー. 「いずみ」2005; 52巻1号.
- 2) 堀口高彦, 他. 気管支喘息とペットアレルギー. 「いずみ」2005; 52巻2号.
- 3) 堀口高彦, 他. 成人気管支喘息患者におけるペットアレルギーの臨床的特長. 日本胸部臨床2006; 65巻5号: 478-483.
- 4) 伊澤 淳, 他. 当科で経験したフェレット喘息4例について. 東京医科大学雑誌2009; 67巻1号: 98.
- 5) 堀口高彦, 他. フェレット喘息. Topics in Atopy 2008; 7巻2号36-38.

Three cases of adult asthma caused by ferret antigens

Naoaki Ban, Masahiro Hirose, Kazunobu Kuwabara,
Hideharu Hata, Toshinori Nasu, Daisuke Ohira, Mamoru Siga,
Rieko Kondo, Takahiko Horiguchi

DEPARTMENT OF RESPIRATORY MEDICINE II,
FUJITA HEALTH UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

Abstract

The recent popularity of indoor pets is thought to be one factor responsible for exacerbation of asthma in Japan. Social factors such as greater prevalence of nuclear families, lower birth rates, and increasing numbers of single adults have contributed to the rising popularity of pets, which can serve as alternative objects of affection to their owners. However, these same pets can also adversely affect the health of their owners. Inhaled allergens are the most potentially harmful, and pet-related inhaled allergens are particularly environmentally persistent because their small particle size means they are present in the air for longer periods compared to other inhaled allergens such as mites. We report three cases of adult asthma thought to be caused by ferret antigens. Case 1: 40-year-old female presented with chief complaint of coughing. Smoking history: none. Pet history: one male ferret kept indoors for seven years. Current medical history: coughing began two years after patient began keeping ferret and gradually became more severe. She was diagnosed with adult bronchial asthma (atopic) based on history and lab tests. Symptoms improved temporarily with treatment but were not completely alleviated. It is difficult for patient to come to hospital regularly, so she suffers coughing bouts every few months, at which time she is treated in emergency room. Case 2: 74-year-old female presented with chief complaints of coughing and wheezing. Smoking history: none. Pet history: one male ferret kept indoors for five years. Current medical history: coughing and wheezing began about five years ago when patient began keeping ferret and hamster. She was diagnosed with adult bronchial asthma (atopic) based on history and lab tests. Treatment did not result in complete alleviation of symptoms. Case 3: 45-year-old female presented with chief complaints of coughing and dyspnea. Smoking history: 20 cigarettes/day for about 20 years. Pet history: one male ferret kept indoors for three years. Current medical history: recently began experiencing coughing, dyspnea, and wheezing, and was referred to our department by local doctor. She was diagnosed with adult bronchial asthma (atopic) based on history and lab tests. Symptoms improved temporarily with treatment but were not completely alleviated.

keywords :

Ferrets, asthma, pets asthma

日本職業・環境アレルギー学会会則

制定 平成 5. 7. 24

改訂 平成 15. 7. 13

第一章 総 則

- 第一条 本会は日本職業・環境アレルギー学会 (JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY) と称する。
- 第二条 本会はわが国における職業および環境に起因するアレルギー疾患の調査、基礎的並びに臨床的研究、予防、治療の進歩、発展に寄与することを目的とする。
- 第三条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。
(1) 年一回以上の学術集会 (以下学会と称する) および学会総会 (以下総会と称する) の開催
(2) 会誌の発行
(3) その他、本会の事業目的を達成するに必要な事項
- 第四条 本会は事務局を前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科内に置く。

第二章 会 員

- 第五条 本会の趣旨に賛同し、所定の手続きを終えた者は、本会の会員となる。
- 第六条 本会に入会しようとする者は、評議員の推薦状及び所定の事項 (所属、職、地位、専門、住所、氏名等) を記入して事務局へ申し込むものとする。
- 第七条 会員は別に定めた会費を納入し、定期総会、集会に出席し会誌の配布をうけ、またその業績を本会の集会及び会誌に発表することができる。
- 第八条 会員で理由なく2年以上会費未納の場合は退会と見なすことがある。
退会を希望する者はその旨本会に通知する。その義務を怠り、又は本会の名誉を著しく毀損した時は、理事会の議により会員の資格を失うことがある。
- 第九条 本会に名誉会員、顧問、及び賛助会員を置く事ができる。

第三章 役 員

- 第十条 本会に次の役員を置く。

会 長	1 名
理事長	1 名
理 事	若干名
評議員	若干名
監 事	2 名

- 第十一条 会長は本会を代表し総会及び学術集会の運営に当り評議員会、及び総会の議長となる。会長の選考は理事会で推薦し、評議員会の議を経て総会で決定する。その任期は前期総会終了時に始まり、当期総会終了時に終る。

第十二条

- (1) 理事は会長を補佐し本会の総務、財務、編集等の業務を分担する。評議員は評議員会を組織し本会に関わる諸事を協議、決定し総会の承認を得る。監事は会務の監査を行う。
- (2) 理事及び評議員の任期は3年、互選によって選出することとする。また再任を妨げない。
- (3) 理事長は理事会の議長となる。その任期は3年とし再任を妨げない。
- (4) 理事会、評議員会は半数以上の出席（委任状を含む）を必要とする。議決は出席者の過半数により決める。

第四章 財 務

第十三条 本会の経費は次の収入による。

- (1) 会 費
- (2) 賛助会費
- (3) 寄 付 金
- (4) その他の収入

第十四条 会費は年額5,000円とする。

第十五条 本会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日に終わる。

第十六条 本会の予算及び決済は監事の監査を受けた後、理事会、評議員会の議を経て承認をうける。

第五章 集 会

第十七条 会長は年一回以上、総会及び学会を招集する。

付 則

1. 本会則は平成5年7月24日より施行する。
2. 本会則の改正は理事会、評議員会にはかり総会の承認を求める事とする。

名誉会員内規

1. 日本職業・環境アレルギー学会会則第九条に基づき職業・環境アレルギー学ならびに学会の発展に著しく貢献した会員で、満70歳以上に達した者は、名誉会員に推薦される資格がある。
2. 名誉会員は、理事3名以上による推薦を要し、理事会、評議員会の承諾を得て推挙されるものとする。
3. 名誉会員に推挙された者は、評議員、理事の役職から除外される。
4. 名誉会員は評議員会に出席して意見を述べることはできるが、議決に加わることはできない。
5. 名誉会員は、会費はこれを徴収しない。

日本職業・環境アレルギー学会役員

理 事 長 中澤 次夫

理 事 秋山 一男 足立 満 池澤 善郎 宇佐神 篤 大田 健
佐藤 一博 東田 有智 土橋 邦生 中澤 次夫

監 事 可部順三郎 中島 重徳

評 議 員 相原 道子 秋山 一男 浅井 貞宏 足立 満 池澤 善郎
石塚 全 伊藤 幸治 上田 厚 宇佐神 篤 大田 健
可部順三郎 岸川 禮子 日下 幸則 相良 博典 佐藤 一博
佐野 靖之 下田 照文 杉浦真理子 須甲 松伸 高木 健三
竹下 達也 東田 有智 土橋 邦生 内藤 健晴 中川 武正
中澤 次夫 中島 重徳 永田 真 中村 晋 久田 剛志
福田 健 藤枝 重治 眞野 健次 宮本 昭正 森田 寛

編 集 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

名 誉 会 員 小林 節雄 牧野 莊平

※任期は平成27年総会日まで
(五十音順)

日本職業・環境アレルギー学会誌投稿規定

1. 本会誌の原稿は、職業・環境アレルギーに関連するあらゆる分野の未発表の和文論文並びに欧文論文（原著、総説、症例及び調査報告、資料、短報など）、会報、抄録、雑報などとする。
2. 本会の会員は、会誌に投稿することができる。原稿の採否、掲載の順序、体裁などは、編集委員会が決定する。また、編集委員会は、本会の目的に添う原稿を依頼することができる。
3. 本会誌に投稿する論文は、人を対象とする場合には、ヘルシンキ宣言（1964年採択、1975年修正、1983年改訂）の精神に則ったものであり、また、実験動物を用いたものは、各施設の動物実験指針に則って倫理的に行われたものでなければならない。
4. 和文原稿は、専門用語以外は当用漢字を用い、現代仮名遣いに従い平仮名書きとする。1頁400字（20×20）で打ち込んだ電子媒体（CD、USBメモリー、電子メール）などにより投稿することを原則とする（Macintoshのワード・プロセッサ・ソフトは使用可能）。使用ソフトの種類を、明記すること。外国人名、地名は原字（活字体）を用い、日本語で表現する場合は、「カタカナ」とする。
5. 和文原稿は、表題名、著者名、所属機関名、和文要約、本文、文献及び英文抄録の順序で記載する。なお、英文サマリーは、500字程度（本誌1頁分）とし、結論だけでなく、目的、方法、結果等がよく読みとれる内容のものとする。
6. 欧文原稿の構成は和文原稿に準じ、A4版タイプ用紙を使用し、ダブル・スペースでタイプする。また、和文原稿の場合と同様に、電子媒体（CD、USBメモリー、電子メールなど）により投稿することを原則とする。
7. 和文原稿は、規定用紙（20×20字）で原則として30枚以内（文献を含む）とし、表・図・写真は、総計15枚以内とする。欧文原稿もこれに準ずる。
8. 原稿の表紙には、表題、40文字以内のランニング・タイトル、著者名、所属機関名（以上和英両文）を書く。
9. 連絡先（所属機関の住所・TEL・FAX・E-mail）を明記する。
10. 原稿作成上の注意事項
 - (1) 本文諸形式は、緒言、方法、結果、考察、結論、謝辞の順序またはこれに準じた形式をとることが望ましい。
 - (2) キー・ワード（日本語・英語で5語以内）は、和文・英文抄録のあとにつける。用語は、Index MedicusのMedical Subject Headings (MeSh医学件名標目表) 最新版（英和版、和英版、カテゴリー版：日本医学図書館協会）を参照すること。
 - (3) 単位等の略号は、次の例示に従い、ピリオドは付さない。 : g, kg, mg, μ g, pg, ℓ , ml, μ l, m, km, cm, mm, μ m, nm, yr (年), wk (週), d (日), h (時), min (分), sec (秒), ms, μ s, mol, Ci, V, W, Hz, Eq, IU, $\bar{x}$ (平均値), SD (標準偏差), SEM, n, r, NS, p
国際単位系 (SI) の単位記号などを参照すること。
 - (4) 数を表すには、すべて算用数字を用いるが、成語はそのままとする。例；一般、同一
 - (5) 図、表、写真は、本文とは別にまとめる。それらの番号は、図1、表1、写真1、(英文では、Fig. 1, Table 1, Photo1) のごとく、それぞれに一連番号を付し、挿入箇所を本文の欄外（右側）に朱記する。

- (6) 表の内部には、原則として縦・横の罫線は入れない。表で使用している標準的でない省略形は、すべて脚注で解説すること。脚注では、以下のシンボルを次の順序で用いる。*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ……。
- (7) そのまま製版を希望する図は、白紙または淡青色方眼紙に墨または黒インクを用いて描き、図中説明（スケールの単位や矢印等）を要する場合は、トレーシング・ペーパーを以って図を覆い、これに書くこと。また、図の巾は、6.5cmまたは13cmの何れかに指定する。
- (8) 図・表の表題説明は、図の場合は図の下に、表の場合は表の上を書く。説明は、その内容を十分に理解させるに足るもので、和文論文の場合も欧文で書くことが望ましい。
- (9) 文献は引用順に番号をつけて最後に一括し、下記の記載例の形式で記す。本文中の記載も「…知られている¹⁾、あるいは、…^{2,3)}、…¹⁻⁵⁾」のように、文献番号をつける。また、著者が4名を越える場合には、最初の3名を記し、あとは「ほか」（英文ではet al.）とする。

[記載例]

<学術雑誌>著者名. 表題. 雑誌名 発行年(西暦); 巻: 初頁-終頁

- 1) 関 覚二郎. 米国産杉材工作ガ因ヲナセル喘息発作. 日内会誌 1926; 13: 884-8.
- 2) 七條小次郎, 齋藤 武, 田中 茂, ほか. こんにやく喘息に関する研究(第一報). 北関東医学 1951; 1: 29-39.
- 3) Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. J Exp Med 1935; 61: 643-56.
- 4) American Thoracic Society. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762-8.

<単行本>著者名. 表題. 編者名. 書名. 発行所所在地: 発行所, 発行年(西暦): 引用初頁-終頁.

- 1) 石崎 達. 職業アレルギーの疫学. 職業アレルギー研究会編. 職業性喘息. 東京: 朝倉書店, 1976: 1-16.
- 2) Williams DA. The social consequences of allergic diseases in the employed and self-employed with special reference to occupations. In: Netherlands Society of Allergy, Netherlands Institute for Preventive Medicine, Netherlands Society of Occupational Medicine, editors. Occupational allergy Leiden: Stenfert Kroese, 1958: 108-37.
- 3) Patterson R, Zeiss CR Jr, Grammer LC, et al. editors. Allergic diseases: diagnosis & management. 4th ed. Philadelphia: Lippencott, 1993.

上記の記載例は、Uniform requirements for manuscripts submitted to bio-medical journals (1991) に準じた。雑誌名の略記は、List of Journals in Index Medicus及び医学中央雑誌略名表を用い、不明の場合には省略せずを書くこと。

11. 原稿は、封筒の表に「投稿原稿」と明記し、本文、800字以内の和文・英文抄録、写真・図・表とCD・USBメモリーを下記へ送付する。電子メールでもよい(URL <http://oea.umin.jp> 投稿規定を参照)。

送付先: 〒371-8514 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科

日本職業・環境アレルギー学会 編集委員会

委員長 土橋邦生

Tel. 027-220-8944 Fax. 027-220-8944

12. 著者校正は、原則として初校1回のみとする。
13. 投稿原稿の掲載料は、原著及び総説では刷り上がり4頁まで、その他は3頁までは無料とする。未会員の場合は6,000円とする。コレスポンディングオーサが会員であれば無料とする。但し、電子媒体（CD、USBメモリー、電子メール）などのない場合の原稿掲載料（刷り上がり1頁につき2,000円）及び超過頁料（1頁当たり約10,000円）、作り直し図版下の製作費、カラー刷りの製作費や別冊部数（50部ごとに5,000円、表紙付きは部数に拘らず5,000円増）は、実費を著者の負担とする。
14. 投稿論文の採否は2人のレフェリーによる審査を経て決定する。
15. 本誌に掲載された論文等の著作権は、本学会に帰属する。

第45回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会開催（予定）

会 期：平成26年（2014年）6月28日（土）、6月29日（日）

会 場：福岡県医師会館（福岡市博多区博多駅南2-9-30）

会 長：岸川禮子（国立病院機構福岡病院 アレルギー科）

連絡先：国立病院機構福岡病院研修・情報センター内
電話 092-565-5534 内272

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第20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25年 5 月

印 刷 所 日本特急印刷株式会社
〒371-0031
群馬県前橋市下小出町2-9-25

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

Vol. 20 No. 2

May 2013

REVIEWS :

- | | | |
|---|---------------------|-------|
| A lesson from the problem of wheat allergy induced by the “Cha no shizuku” soap | Y. Fukutomi | (1) |
| Allergic rhinitis and asthma; the clinical usefulness of SACRA (Self Assessment of Allergic Rhinitis and Asthma) Questionnaire. | M. Hojo | (13) |
| Fungal Distribution in Indoor Environments | K. Takatori, et al. | (21) |
| Role of Local fungi-specific IgE in nasal polyps | Y. Matsuwaki | (31) |

ORIGINALS :

- | | | |
|--|----------------------|------|
| Effects of Asian Dust and Spherical Particles Exposure on Human Health and Allergic Symptom, Fukuoka, Japan | R. Kishikawa, et al. | (37) |
| Clinical characteristics of patients with wheat allergy sensitized by hydrolyzed wheat proteins in facial soap | S. Suzuki, et al. | (51) |
| Importance of insect inhalant allergens (including cockroach allergen) in adult bronchial asthma | D. Ohira, et al. | (59) |
| Three cases of adult asthma caused by ferret antigens | N. Ban, et al. | (69) |