

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OE A

Vol.21-2
2014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

局地的な大気汚染と気管支喘息の関連は？ －環境省 そらプロジェクト報告書を読み解く－	粒来 崇博	1
---	-------	---

総説

労働衛生、労災の視点からみた職業アレルギー	相澤 好治	11
-----------------------	-------	----

総説

職業性呼吸器アレルギー現状と特徴	田中 裕士、竹谷 功	19
------------------	------------	----

総説

ホヤ喘息の発見と研究をめぐって	勝谷 隆	27
-----------------	------	----

総説

大気汚染と健康被害への再考 －川崎市における40年間にわたる気管支喘息罹患率と 大気汚染物質濃度との経年推移の比較研究－	坂元 昇	33
--	------	----

総説

ブタクサ花粉症小史	小塩 海平	45
-----------	-------	----

総説

職業性アナフィラキシー	中村 陽一	53
-------------	-------	----

原著

美容石鹸使用後発症した即時型コムギアレルギー症の経過	岸川 禮子、杉山 晃子 嶋田 清隆、西江 温子 石松 明子、下田 照文 岩永 知秋、西間 三馨	63
----------------------------	--	----

原著

アトピー性皮膚炎モデルマウスに対する ビスフェノールA経口曝露の影響	定金 香里、市瀬 孝道 高野 裕久、柳澤 利枝 小池 英子	73
---------------------------------------	-------------------------------------	----

原著

スギ花粉症合併喘息におけるヒノキとビャクシンの IgE-RAST陽性率の検討	渡邊 直人、牧野 莊平	83
---	-------------	----

日本職業・環境アレルギー学会会則	91
日本職業・環境アレルギー学会役員	93
日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定	94

総 説

局地的な大気汚染と気管支喘息の関連は？
— 環境省 そらプロジェクト報告書を読み解く —

粒来崇博

国立病院機構相模原病院 アレルギー科

抄 録

現在日本の大気汚染状況は以前に比べ改善していると推測される。その一方で気管支喘息は増加の一途をたどり、有病率は30年前に比較し4倍に増加している、といわれる。そこで、環境省では現在の大気汚染が気管支喘息の増加にどの程度影響しているかを明らかにするため「局地的な大気汚染の健康影響に関する疫学調査（通称そらプロジェクト）」を行った。本調査は、平成17年度から平成23年度にわたって、幼児、学童（小学生）、成人の3つの分野にわたって施行された。対象は関東（千葉、東京、川崎、横浜）、中京（名古屋）、関西（大阪、神戸）の主要道路近傍の住民約20万人である。成人の調査は平成19年度から対象地域の40歳以上の住民に対してATS-DLD調査票により呼吸症状、気管支喘息の有症率、道路距離やEC、NO_x濃度との関連等について調査した。さらに気管支喘息、COPDについて症例を抽出、症例対照研究による経過観察と評価を行った。約11万人のアンケート回収がなされ、成人の喘息有症率は4.2%、COPDは3.9%と推計された。また、EC、NO_xの曝露推計と比較したが、気管支喘息、COPDの発症について濃度依存的な関連は有意でなかった。また、道路からの距離（0-50 m、50-100 m、遠隔地域）で発症リスクを比較したが、有意な差を認めなかった。一方で、持続する咳嗽、喀痰の症状については、EC、NO_xとも濃度依存的にリスクの増加を認め、また、道路からの距離分類で有意な症状リスクの増加を認めた。本項では成人調査委員の一人であった筆者が本研究を基に成人における局所大気汚染の呼吸器疾患に対する影響を概説する。

キーワード：大気汚染、気管支喘息、COPD、そらプロジェクト

〒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

TEL：042-742-8311

FAX：042-742-5314

粒来 崇博

E-mail：t-tuburai@sagamihara-hosp.gr.jp

1) そらプロジェクトが行われた背景

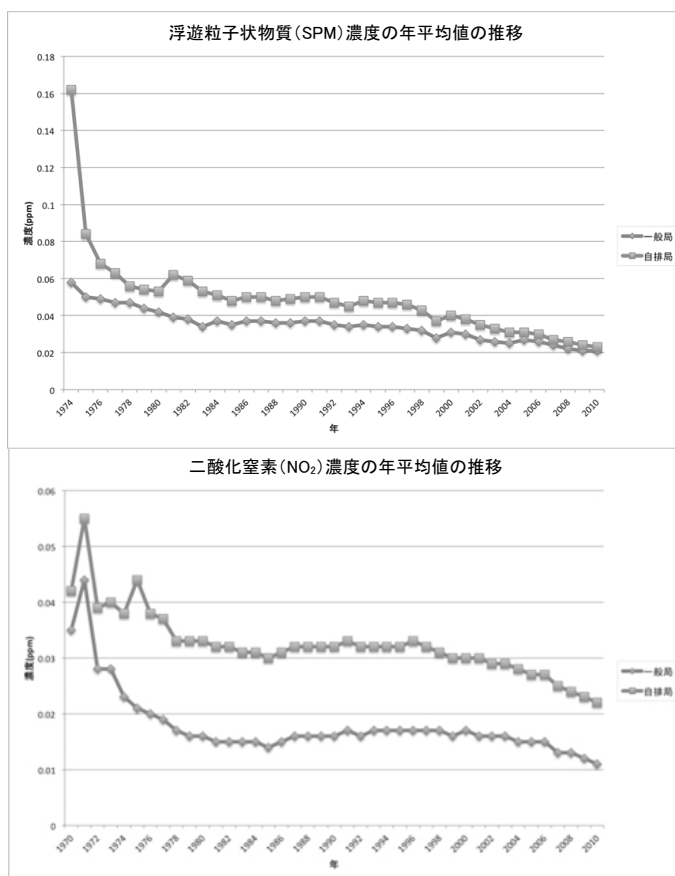
高度経済成長が著しかった昭和30年代、重工業地域住民で気管支喘息、慢性気管支炎などの呼吸器疾患が多発し、大気汚染による公害が問題視された。川崎ぜんそく、四日市ぜんそくなど小学校の教科書でも登場した公害問題である。問題の解決のための公害対策

基本法の制定に伴い、公害の実態調査、規制、公害被害者への補償と治療のために、環境庁（現環境省）の発足、関連法の整備が行われた。自動車排気ガスへの規制も年々行われ、基準は厳しくなり現在では規制前の2%未満の排ガスレベルとなっている。窒素酸化物（NO_x）、硫黄酸化物（SO_x）等の定点調査（環境再生保全機構）によると、大気汚染は年々改善し現在では工業地帯でもかなり大気の状態は改善されてきているようにみえる（Fig 1）⁽¹⁾。しかしながら気管支喘息の有症率は年々増加しており、結果に乖離がみられた。そこで、局地大気汚染が気管支喘息、慢性気管支炎の発症に与える影響を調査することとなった。

2) そらプロジェクトの概要

そらプロジェクトの正式名称は、局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査、である。平成17年から平成23年にかけて行われ、結果については環境省ホームページに提示され、だれでもダウンロードできる（<http://www.env.go.jp/chemi/sora/index.html>）⁽²⁾。「そら」の愛称は、SORA：Study On Respiratory disease and Automobile exhaustの略称と、「空」の掛詞から由来している。環境省 総合環境政策局 環境保健部が主導し、目的は、幹線道路沿道における自動車排ガスへの曝露と喘息発症、COPDとの関連性について疫学的に評価すること、呼吸器症状などの健康状態についての調査結果を

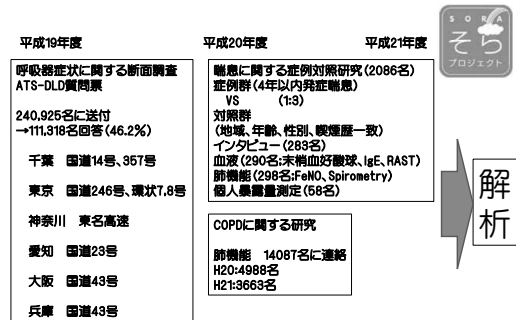
Fig1 SPM、NO₂の年平均値推移（環境再生保全機構）



活用し自動車排出ガスへの曝露状況との関連性について検討する、としている。そのため、交通量の多い幹線道路周辺に住んでいる方の中でどのくらい一般に比べて呼吸器疾患（喘息、COPD）の“発症”が多いのか、それにどの程度大気汚染が影響しているのか、を調査する計画となっている。調査を進めるため、千葉、東京、神奈川、愛知、大阪、兵庫の幹線道路沿道住民約 20 万人を対象とし、年代を幼児、学童、成人の 3 つにわけることとした。幼児は 1 歳 6 か月児健診および 3 歳児健診を中心とし、学童は小学校を基本単位とした。成人については、住民基本台帳をもとに 40 歳以上の沿道住民のうちで同意をえられた方々に調査とした。調査は、対象が大きい、アンケート調査を行い、年代の特性に応じて可能な調査体制を組んだため、学童ではコホート研究、幼児と成人では症例対照研究による調査となった。筆者は成人の委員であったため、本項では成人の調査結果を基に記載する。

そらプロジェクトの成人調査は、住民基本台帳を基に ATS-DLD 質問票を送付、横断的に有症率調査を行った。その後喘息について 4 年以内に発症した症例群と、背景因子をそろえた対照群に関して詳細な調査と経過観察を行い、また COPD についてはスパイロメトリーを行い、経過観察を行った。計画の概要を Fig2 に示す。局地的な大気汚染による影響をできるだけ正確に反映するため、本調査では沿道での距離別大気汚染調査を行い、EC (Elemental Carbon)、NO_x について屋外の正確な評価を基に曝露推計を算出した。また、症例対照研究のうち同意の取れた症例について個人曝露推計が正しいかどうかの調査のため、フィルムパッチや携帯型大気吸引器による個人曝露測定も合わせて行っている。その結果では、曝露推計値と個人曝露測定は良好な一致をみており、推計法の確からしさを示した。

Fig2 そらプロジェクト 成人調査 概要



まず横断研究であるが、40 歳以上の沿道住民 240,925 名に送付、111,318 名から回答 (46.2%) を得た。質問の回収率に性別、年齢、沿道距離に関して大きな差異はなく、回収対象に明確な偏りは見出されなかった。ATS-DLD 質問票の抜粋を Fig3 に示す。喘息についてはかなり明確な喘息症状であり、咳主体の軽症喘息は集計されない可能性がある。また、持続する咳、痰については、慢性気管支炎による症状であるが、重症の喘息も併存する可能性はあった。解析による気管支喘息の有症率は 4.2%、持続する咳、痰（慢性気管支炎類似症状）は 3.9% であった。気管支喘息の有症率は年代ごとに下がり、持続する咳、痰に関しては徐々に増加する傾向がみられた (Fig4)。局地的な大気汚染曝露推計値との比較では、気管支喘息有症率と EC、NO_x との関連は認めなかったが、持続する咳、痰とは濃度依存的に有意な関連を認めた (Fig5)。幹線道路からの距離別に近傍 (0-50m)、遠隔 (50-100m)、後背地で比較したところ、気管支喘息有症率には有意な影響を認めないが、持続する咳、痰については有意に増加するとの結果であった (Fig6)。他に気管支喘息有症率に影響する因子は、アレルギーの既往、肺炎の既往、喫煙歴、ペットで増加、年齢で減少する有意な影響を認めた。

喘息の症例対照研究として、症例群 522 名 (4 年以内に発症した症例) と、背景因子 (地

そらプロジェクトに見る局地的大気汚染と呼吸器疾患

Fig3 ATS-DLD質問票の抜粋

○気管支喘息に対応する呼吸器症状(気管支喘息症状)

これまでに胸がゼーゼーとかヒューヒューして、息が急に苦しくなる発作を起こしたことがありますか。	いずれにも「はい」
そのような発作は、いままでに2回以上ありましたか。	
医師にぜん息といわれたことがありますか。	
そのとき、息をするときゼーゼーとかヒューヒューという音がしましたか。	
そのとき、ゼーゼーとかヒューヒューといっって息が苦しくなりましたか。	

○慢性気管支炎に対応する呼吸器症状(持続性せき・たん症状)

せき	冬にふだんせきがですか。	いずれにも「はい」
	冬以外にもふだんせきがですか。	
	そのせきは1日に4回以上ですか。	いずれにも「はい」
	そのせきは1週間に4日以上ですか。	
たん	ふだんでると答えられたそのせきは、年に3か月以上も毎日のように(週4日以上) つづいてでますか。	
	冬にふだんたんがですか。	いずれかに
	冬以外にもふだんたんがでますか。	「はい」
	そのたんは1日に2回以上ですか。	いずれにも「はい」
	そのたんは1週間に4日以上ですか。	
	ふだんでると答えられたそのせきは、年に3か月以上も毎日のように(週に4日以上) つづいてでますか。	

Fig4 ATS-DLD質問票による断面調査結果の抜粋

呼吸器症状に関する断面調査 ATS-DLD質問票 240,925名に送付 →111,318名回答(46.2%) 千葉 国道14号、357号 東京 国道246号、環状7.8号 神奈川 東名高速 愛知 国道23号 大阪 国道43号 兵庫 国道43号	気管支喘息有症率 4.2% (男3.9% 女4.5%)															
	継続する咳嗽、喀痰 3.9% (男5.5% 女2.4%)															
	<table><tr><th>年齢</th><th>気管支喘息 有症率</th><th>継続する 咳嗽、喀痰</th></tr><tr><td>40代</td><td>5.9%</td><td>2.9%</td></tr><tr><td>50代</td><td>3.9%</td><td>3.4%</td></tr><tr><td>60代</td><td>3.1%</td><td>4.6%</td></tr><tr><td>70代</td><td>3.5%</td><td>5.7%</td></tr></table>	年齢	気管支喘息 有症率	継続する 咳嗽、喀痰	40代	5.9%	2.9%	50代	3.9%	3.4%	60代	3.1%	4.6%	70代	3.5%	5.7%
年齢	気管支喘息 有症率	継続する 咳嗽、喀痰														
40代	5.9%	2.9%														
50代	3.9%	3.4%														
60代	3.1%	4.6%														
70代	3.5%	5.7%														

Fig5 ATS-DLD質問票による断面調査結果
EC濃度、NO_x濃度と気管支喘息有症率、慢性気管支炎様症状の関連

EC濃度 μg/m ³	気管支喘息有症率	継続する咳嗽、喀痰	NO _x 濃度 ppb	気管支喘息有症率	継続する咳嗽、喀痰
1.3-2.2	4.1%	3.7%	10.9-30.7	3.9%	3.1%
2.2-2.5	4.0%	3.5%	30.7-36.7	4.2%	3.8%
2.5-2.8	4.4%	4.0%	36.7-43.2	4.4%	4.1%
2.8-3.4	4.5%	4.3%	43.2-57.6	4.4%	4.5%
3.4-8.1	4.6%	5.1%	57.6-	4.7%	5.1%
Odds比 0.1μg/m ³ あたり	1.006 (0.997-1.015)	1.03 (1.03-1.04)	Odds比 1ppbあたり	1.0033 (0.9996-1.0070)	1.02 (1.01-1.02)

Fig6 ATS-DLD質問票による断面調査結果
気管支喘息有症率、慢性気管支炎様症状に関連する因子

道路からの距離とOdds比	気管支喘息有症率	継続する咳嗽、喀痰
0-50m	1.06 (0.91-1.23)	1.90 (1.61-2.25)
50-100m	1.10 (0.98-1.24)	1.38 (1.19-1.60)
後背地	1	1

喘息の有症率への影響は有意ではない

咳嗽喀痰症状には有意な影響あり

他、喘息についてOdds>1の項目
アレルギーの既往 (2.93)
肺炎の既往 (2.23)
他の呼吸器疾患 (BET.39 TB1.24)
循環器疾患 (1.12)
喫煙 (1.19-1.32 40p-γ以上で有意差なし)
ペットを飼っている (猫 1.53、犬 1.30)
職場の排気ガス環境 (1.19)
年齢 (高齢では0.6-0.5)

Fig7

道路からの距離とOdds比	気管支喘息発症
0-50m	0.47 (0.08-2.93)
50-100m	0.45 (0.10-2.07)
後背地	1

喘息の発症への影響は有意ではない
→いろんな条件で調査
非喫煙者限定、ECで
最高濃度帯では13.86 (1.19-161.03)で有意

EC濃度とOdds比	気管支喘息発症
1.4-2.1	1
2.2-2.4	1.61 (0.57-4.55)
2.5-2.7	1.43 (0.48-4.27)
2.8-3.2	0.63 (0.15-2.56)
3.3-4.2	5.72 (0.87-37.81)
NO _x 濃度とOdds比	気管支喘息発症
28.9-54.5	1
54.6-61.3	1.17 (0.44-3.08)
61.4-69.9	1.84 (0.67-5.04)
70.0-85.8	0.77 (0.20-2.91)
85.9-119.9	4.15 (0.83-20.79)

域、年齢、性別、喫煙歴)をそろえた対照群 1564 名について、インタビュー (283 名)、血液 (290 名; 末梢血好酸球、IgE、RAST)、肺機能 (298 名; FeNO、Spirometry)、個人曝露量測定 (58 名) を行った (Fig7)。気管支喘息発症への影響は、非喫煙者の EC 最高濃度帯と低濃度帯で有意な差を認めるほかは、統計学的な有意な影響は見いだせなかった。

COPD については、スパイロメトリーでの診断を原則とした症例対照研究を行った (Fig8)。14087 名に連絡、スパイロメトリーを施行できたのは 4988 名、翌年に再度の施行が可能であった経過観察例は 3663 名であった。4988 名中 FEV₁/FVC<70% の COPD 症例は 224 名 (4.5%、うち男性 6.7%、女性 2.7%) であった。高齢になるに従い、また道路に近いほど有症率は高い傾向にあった。COPD の発症率と道路からの距離、EC 濃度、NO_x 濃度の間に有意な関連は見出せなかった (Fig9)。経年変化を見ることができた 3663 名において、道路近傍の対象は後背地に比べて一秒量が減少する傾向にあり、NO_x 濃度と FEV₁ 変化量の間に濃度依存性の有意な関連を認めた (Fig10)。

以上より、そらプロジェクト成人調査の結果としては、気管支喘息、COPD の発症には明確な影響は見出せなかった。ただし、一部の項目で局地的大気汚染の有意な影響を示している、という結果となった。

Fig8 COPD についての症例対照研究初年度の横断的検討

FEV ₁ /FVC<70%(=COPD)	年齢	COPD 有症率	道路からの距離	COPD 有症率
224 名/4988 名	40 代	1.9%	0-50m	5.0%
(4.5%、男 6.7%、女 2.7%)	50 代	2.9%	50-100m	4.8%
	60 代	6.1%	後背地	3.8%
	70 代	9.0%		

Fig9 COPD についての症例対照研究
EC 濃度、NO_x 濃度、道路距離

道路からの距離と Odds 比	COPD 発症	EC 濃度と Odds 比	COPD 発症
0-50m	1.24 (0.80-1.92)	1.1-1.5	1
50-100m	1.24 (0.85-1.80)	1.5-1.8	1.16 (0.54-2.47)
後背地	1	1.8-2.2	1.56 (0.64-3.82)
		2.2-2.8	1.52 (0.57-4.09)
		2.8-4.7	0.56 (0.14-2.27)
		NO _x 濃度と Odds 比	COPD 発症
		27.8-39.1	1
		39.1-50.2	1.06 (0.65-1.74)
		50.2-65.2	1.35 (0.85-2.16)
		65.2-84.7	1.41 (0.86-2.31)
		84.7-147.3	0.40 (0.12-1.36)

COPD の発症への影響は有意ではない
EC: +0.1 μg/m³ あたり 0.999 (0.951-1.048)
NO_x: +1 ppb あたり 1.002 (0.993-1.011)

Fig10 COPD についての症例対照研究
EC 濃度、NO_x 濃度、道路距離と FEV₁ 経年変化

道路からの距離	FEV ₁ 変化量 (L) (mean ± SD)	EC 濃度 (μg/m ³)	FEV ₁ 変化量 (L) (mean ± SD)
0-50m	-0.02 ± 0.18	1.1-1.5	-0.01 ± 0.147
50-100m	-0.024 ± 0.179	1.5-1.8	0.0 ± 0.199
後背地	0.004 ± 0.167	1.8-2.2	-0.02 ± 0.179
		2.2-2.8	-0.022 ± 0.17
		2.8-4.7	-0.02 ± 0.153
		NO _x (ppb)	FEV ₁ 変化量 (L) (mean ± SD)
		27.8-39.1	-0.002 ± 0.155
		39.1-50.2	-0.006 ± 0.194
		50.2-65.2	-0.02 ± 0.181
		65.2-84.7	-0.024 ± 0.17
		84.7-147.3	-0.022 ± 0.155

日本呼吸器学会では一年で 0.07L 低下が平均
EC: +0.1 μg/m³ あたり -1.1 ml/年 (-3.1 ~ -0.8)
NO_x: +1 ppb あたり -0.5 ml/年 (-0.9 ~ -0.2)

3) そらプロジェクトの結果を踏まえて

— 呼吸器臨床医の私見 —

恣意的な解釈をしないために、主たる目的について事前に作成した解析計画に則って評価する必要があるため、そらプロジェクトの結果としては、「発症に明確な影響は見出せない」と結論付けざるを得ない。が、これは「大気汚染は呼吸器疾患に全く影響しない」ということを結論付けているものではない。疫学調査の避けえない事情として、診断をアンケートに頼らざるを得ないため、医師診察ほどには正確ではないことがあり、また、成人の場合は移動が大きいと、住民基本台帳を基礎とすると学童のように容易なコホート研究

が難しく、現実的な方法として症例対照研究を選択せざるを得ず、また脱落比率が高いために長期的な前向き研究は不可能であった。こうした制約を前提に、得られた結果を呼吸器、アレルギー領域の今までの研究蓄積と照らし合わせると、興味深い現状が浮かび上がる。

まず、気管支喘息の発症についてであるが、今までの研究で知られているのは、大気汚染によって影響するのは、第一に抗原に対する感作が気道粘膜で生じやすくなるということ⁽³⁾、第二に感作が成立した症例において少量のアレルゲンでも症状が出やすくなるということ⁽⁴⁾、である (Fig11)。そらプロジェクトでは感作については局地的大気汚染の曝露推計値と感作率に有意な関連は見出せなかったが (Fig12)、あくまで横断的な評価であるため、経年的に感作が成立するかどうかの評価はできていないし、喘息の発症を前向きにとらえられたわけではない。そらプロジェクトの中で最も長期間 (5年間) のコホート調査をした学童の結果では有意な関連が示されており、調査期間の長短が影響した可能性を示唆する。また、増悪因子としての影響は無視できない。過去の論文では局地的大気汚染で気管支喘息患者が悪化することが複数示されており (Fig13)⁽⁵⁾、持続する咳、痰の項目で有意な影響を示したのは一部喘息症状の誘発が混入している可能性がある。

また、COPDの発症については、喫煙という明確な発症要因であっても、20-40年の喫煙習慣が必要となることから、短期間では有意な影響が出にくいと想定される。経過観察しえたのは1年であったので、評価が難しくなる。ただし、その中でも持続する咳、痰の症状について、EC、NO_xの曝露濃度に依存した増加を示したこと、呼吸機能の変動においてNO_x濃度依存的にFEV₁の低下を認めたことは、局地的大気汚染の実態が呼吸器疾患へ影響することを強く示唆するものである。

過去の疫学調査によると、横断的な検討では明確な評価が得られず、経年的な調査がより長期間であるほど影響が明確になっている⁽⁶⁾ (Fig14)。FEV₁の低下率から考えると、最高濃度帯で10年過ごすと、無視しえない予備能力の低下につながり、症状が顕在化するものと考えられる。発症への因果関係を明確に示していくには、こうした調査を経年的におこなう社会的な試みが必要である。

また、本研究のCOPD有症率は、本邦で以前におこなわれたNICE studyの報告と比べ有症率が大きく食い違っている。NICE studyは40歳以上のCOPD有症率を7.8%としていたが⁽⁷⁾、本研究では4.5%であった。明確な理由は不明であるが、恐らくは対象者の集積方法 (NICEは病院ベース/そらは住民ベース) や地域性 (NICEは全国/そらは主要都市部) が影響している可能性がある。本調査は自発的なアンケート調査であるために大気汚染に困っている住民や呼吸器疾患患者などの関心の高い層に回答率が高い懸念はあるが、すくなくとも本調査においては既存の有症率よりも低く、大きなバイアスは考えにくい。

なお、曝露推計を正確に行うために道路距離と大気汚染指標 (EC、SPM、NO_x、SO_x、PM_{2.5}) について評価したが、3年の経年変化でも改善しているのが明確であり、行政の指導は大気汚染の改善に明確につながり、成果も上がっている様子がみてとれた (Fig15)。一方で微粒子であるPM_{2.5}は道路からの距離に応じて濃度が大きく変わらない。微粒子は肺胞まで到達しうるため、気管支喘息、COPDのみならず心疾患や悪性疾患に影響する可能性が示唆されている⁽⁸⁾。PM_{2.5}は平成25年に問題化して国内の基準値設定と定点調査の整備がすすめられたばかりの指標であり、中国から飛来する可能性や北京上海の汚染の中心物質とされるなど、注目されている。長期的な観察はこれからであ

Fig11 排気ガスがアレルギー感作に及ぼす影響

A: JACI 2010 126(3) H0, et al
アレルギー感作の誘導にDEP、PM、ECなど影響

B: Devaila, et al. Lancet 1994: 344:1668-1671
軽症アトピー型喘息(n=8)の発作誘発
NOx、SOx存在下では少ないアレルギーで誘発

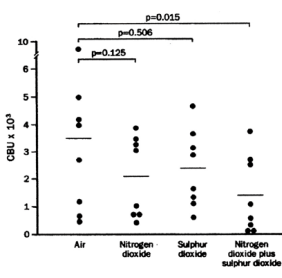
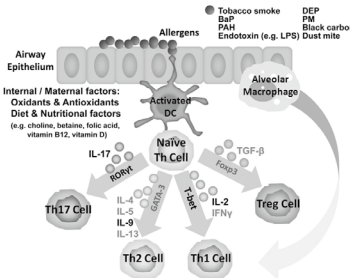


Fig12 EC濃度がアレルギー感作に及ぼす影響
(そらプロジェクト 成人気管支喘息症例対照研究)

喘息症例対照研究RAST(平均UA/ml)				
	EC高度曝露群 (上位20%)		EC中等度一低濃度 曝露群(下位80%)	
	喘息	非喘息	喘息	非喘息
IgE (IU/ml)	185	86.2	128	64.1
スギ	2.31	1.56	1.78	2.63
ダニ	1.18	0.76	1.34	0.68
ネコ	0.50	0.36	0.73	0.38
イヌ	0.56	0.36	0.55	0.34
ゴキブリ	0.45	0.38	0.40	0.37

Fig13 喘息増悪因子としての大気汚染

NEJM 2007;357:2348-58
ロンドン シティとハイパークと比較
気管支喘息患者の道路大気汚染の影響調査

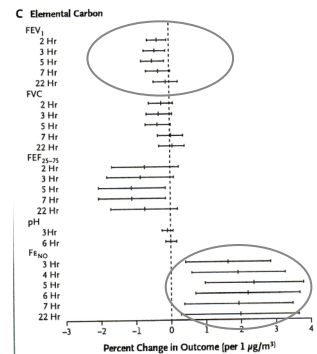


Fig14 海外報告に見るCOPDの発症と大気汚染の
関連

デンマーク 1993-2006	NOxとの関連で HR1.02-1.08くらい 有意	Andersen, et al. 2011 AJRCCM 183:455-461
ギリシャ 1990-1996	NOx暴露で1.3-1.5くらい 影響はあったりなかったり	Karatsani, et al. 2003 Eur.J.Epidemiol.18:45-53
イタリア 1991-1993	幹線道路から100m以内で OR1.80 有意	Nuvolone, et al.2011 Environ. Health. 10:12
UK 2009	NOxの影響はOddsで0.97-1.5 有意ではない (横断研究)	Pujades-Rodriguez, et al. 2009 BMC pulm. Med. 9:42
UK 1995-2001	道路距離 Odds 0.94-0.97	Pujades-Rodriguez, et al. 2009 Occup.Environ.Med.9:42
ドイツ 1985-1994	道路距離 100mで1.79 PM10:横断では有意でない 5年経過でOR1.33	Schikowski, et al. 2008 BMC public health 8:179

Fig15 そらプロジェクトにみる大気汚染の経過

国道246号	0m	H18	H19	H20
NOx (ppb)	90.8	87.3	77.9	
EC (µg/m³)	5.4	4.9	3.7	
SPM (µg/m³)	31.0	28.0	27.0	
PM2.5 (µg/m³)	28.2	25.7	24.5	
国道246号 遠隔地	H18	H19	H20	
NOx	30.5	28.4	25.4	
EC	2.2	1.8	1.6	
SPM	28.9	26.4	25.8	
PM2.5	23.4	21.6	21.1	

る。今後の調査結果が待たれる。

以上、そらプロジェクトの報告書を基に、大気汚染と気管支喘息、COPDの関連について概説した。アレルギー疾患の増加と高齢化のために気管支喘息、COPDは年々増加しており、発症要因としても増悪要因としても大気汚染の影響を観察し、適切に規制して多くの住民が安心して生活できるような行政の基盤づくりと指導が今後も欠かせない。

本項の論旨は第44回日本環境職業アレルギー学会（平成25年7月 相模原）で発表した。発表に当たりスライドを共同作成した元気プラザ 鐘ヶ江宏氏（元社団法人環境情報科学センター）、および調査を担った環境省担当部局、そらプロジェクト調査委員諸氏（委員長 工藤翔二 複十字病院院長）に感謝いたします。

参考文献

1. 独立行政法人環境再生保全機構ホームページ <http://www.erca.go.jp/>
2. 局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査報告書 環境省ホームページ <http://www.env.go.jp/chemi/sora/index.html>
3. Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126 (3) :453-65.
4. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, Trigg CJ, Tarraf H, Davies RJ. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344(8938) :1668-71.
5. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007;357(23) :2348-58.
6. Schikowski T, Mills IC, Anderson HR, Cohen A, Hansell A, Kauffmann F, et al. Ambient air pollution- a cause for COPD? *Eur Respir J* 2013.
7. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9(4) :458-65.
8. Faustini A, Rapp R and Forastiere F. Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies *Eur Respir J* 2014; in press

The relationship between air pollution and respiratory disease From SORA project (Study On Respiratory disease and Automobile exhaust)

Takahiro Tsuburai

Department of Allergology, Sagamihara National Hospital

Abstract

Measures taken against air pollution have improved the air environment in Japan, but the numbers of asthmatic patients are still increasing. The Ministry of Environment of Japan therefore investigated the relationship between air pollution from road traffic and respiratory disease in the SORA project ("Study of Respiratory Disease and Automobile Exhaust"). Over 200,000 subjects, consisting of adults, infants, and schoolchildren in Chiba, Tokyo, Kanagawa, Aichi, Osaka, and Hyogo prefectures, were recruited to the project between 2005 and 2011. We used an ATS-DLD questionnaire to investigate over 110,000 subjects aged over 40 years; We also used a case-control study to investigate the onset of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The prevalence of asthma was 4.2% and that of COPD was 3.9%. There were no significant relationships between prevalence of asthma or COPD and ambient air levels of elemental carbon(EC)or mono-nitrogen oxides (NO_x). However, the prevalence of chronic cough and sputum production was significantly related to the levels of EC or NO_x.

Key words :

air pollution, asthma, COPD, SORA project

総 説

労働衛生、労災の視点からみた職業アレルギー

相澤好治

北里大学名誉教授

抄 録

欧米と異なり日本の労働衛生関連統計では、職業性アレルギー疾患の重要性が窺えない。その要因について検討するため労災統計の詳細を検討し、関連文献を総説した。その結果、被災労働者の労災請求を起点とする労災認定数で統計がとられているため、労働者とその関係者及び医師の本疾患に対する関心と理解が不足している可能性があると推測される。その意味で本学会が最近発行したガイドラインは診断の正確性と理解を得る上で重要な意味を持つと考えられる。また疾病予防の観点から産業保健従事者は今後、労働者のアレルギー等特性を把握した上で労働衛生管理を推進する必要がある。そのためには産業保健専門職と診療に携わる医師の間の情報交換とコラボレーションが重要である。

キーワード：職業性アレルギー、労災認定、ガイドライン、労働衛生管理

はじめに

職業とアレルギー疾患の関係については、1700年代にRamazzini¹⁾が、その著書「働く人々の病気」の中で、接触性皮膚炎、鼻炎、気管支炎、気管支喘息などの発生を報告している。気管支喘息については、パン製造人と粉屋の病気として「粒子は唾液と混じって発酵し、咽頭ばかりでなく、胃や肺に付着してこね粉を作る。気管や肺の通り道の邪魔になる小さい塊は、空気の通りを妨げ、それから

咳、呼吸困難、かれ声、喘息などがすぐに出てくる。」と記載している。

20世紀初頭からアレルギー疾患の概念が明確になり、欧米でのパン職人の喘息、わが国での米杉喘息、コンニャク喘息など、農業、漁業、畜産業、製造業、サービス業などほぼすべての業種にわたって報告されるようになった²⁾。疾患別にみると、職場では接触性皮膚炎、気管支喘息が目立ち、鼻アレルギーや消化管アレルギーの報告が少ない。職業性鼻炎は喘息より多いという説もあるが³⁾、喘息と合併し軽症のため目立たず、消化管アレルギーは職場の曝露形態によるため少ないものと思われる。

1982年にWHO専門家グループが作られ、認定された職業病以外で、作業環境と作業遂

〒157-0066
世田谷区成城5-19-4
相澤 好治
TEL/FAX : 03-3482-6012
E-mail : aizaway@mountain.ocn.ne.jp

行が疾病の発生と増悪要因として著しく寄与するが、その程度が種々である健康障害を、「作業関連疾患」と命名した。本疾患は、職業性曝露のない一般の人でも発症する疾病であり、循環器疾患（高血圧、虚血性心疾患）、脳血管疾患（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、高脂血症、肝疾患、慢性非特異性呼吸器疾患（慢性気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、気管支喘息）、糖尿病、ストレス関連疾患（うつ病、神経症、職場不適応症、胃潰瘍、過敏性大腸等）、筋骨格系疾患（腰痛、頸肩腕症候群、手根管症候群）、突然死（過労死）などがある。

気管支喘息も、これに含まれ現在でも職業に関連して起こる喘息は作業関連喘息 work-related asthmaと呼ばれ、職業性喘息 occupational asthmaと作業増悪性喘息 work-aggravated (exacerbated) asthmaを包括する概念である^{4, 5, 6, 7)}。本総説では、職業性喘息が労災補償でどのように取り扱われているか、またその発生予防対策が職場でどのように行われているかを述べる。

労働災害・業務上疾病の現状と職業性喘息

労働災害とは、労働者が業務中、負傷、疾病、障害、死亡する災害のことを言う。労働安全衛生規則第97条で、事業者は、労働者が労働災害その他就業中又は事業場内若しくはその附属建設物内における負傷、窒息又は急性中毒により死亡し、又は休業したときは、遅滞なく様式第23号による報告書を所轄労働基準監督署長に提出しなければならないとされている。図1のように労働災害の件数は長期に見れば減少傾向にあるが、なお平成23年には11万人を数えている。

労働災害には、労働基準法で事業主責任とする業務災害と通勤災害があるが、ここでは前者について述べる。業務災害が発生すると、事業主は労働者に対して、療養費用や休業中の賃金等に関する補償責任を負うことになる（労働基準法第75条～80条）が、労働

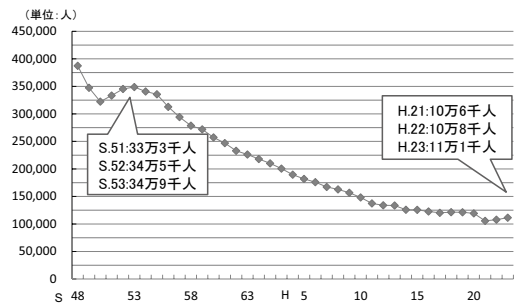


図1 労働災害発生状況（全産業）の推移（平成23年は東日本大震災を直接の原因とする災害を除く）

者災害補償保険（労災保険）の適用事業では、労災保険による給付が行われ、事業主は労働基準法上の補償責任を免れる（労働基準法第84条）。労働者の業務上の負傷、疾病、障害又は死亡が「業務災害」として認定されるためには、業務に内在する危険有害性が現実化したと認められること（業務起因性）が必要で、その前提として、労働者が使用者の支配下にある状態（業務遂行性）にあると認められなければならない。業務上の疾病については、厚生労働省令（労働基準法施行規則別表第1の2〔第35条関係〕）に11項目列举され、これに該当した場合のみ業務上の疾病として認定されるが、その第11号で「その他業務に起因することの明らかな疾病」と規定され、業務との間に相当因果関係があると認められる疾病について、包括的に業務上の疾病として扱うこととされており、これにより過労死や自殺もその要因が、使用者の支配下によるものと認められた場合、業務災害として認定されうる。

以上のように、被災労働者かその遺族が労災請求して業務上疾病として認められたものは平成23年度に9,176人であり、負傷に起因する疾病がほぼ7割を占めている。その大半は災害性腰痛と言われる作業中に発生する災害性腰痛で、業務上疾病の約6割を占めてい

る(図2)。一方、平成23年度には化学物質等による疾病は244人であり、そのうちアレルギー性皮膚炎を含む皮膚疾患が15人、アレルギー性鼻炎または気管支喘息等のアレルギー性の呼吸器疾患が6人、蛋白分解酵素による皮膚粘膜、鼻炎、気管支喘息等が2人であった(表1)。その他化学物質に起因することが明らかな疾病の中にもアレルギー性疾患が含まれている可能性もあるが、これを含めても30人程度の発生である。これらの疾患については、年次推移をみても、その傾向は大きく変動していないが、平成22年から石綿による良性石綿胸水又はびまん性胸膜肥厚が化学物質による疾病の中に入り、総数は増加している(表2)。

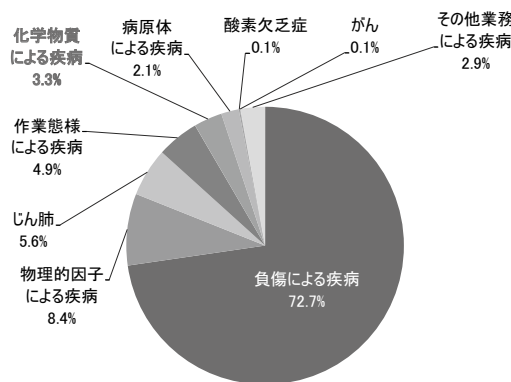


図2 業務上疾病者の疾病割合(平成23年度)

表1 平成23年度化学物質による全国の業務上疾病認定件数

業務上疾病の認定件数合計	9,176
化学物質等による次に掲げる疾病	244
1. 厚生労働大臣の指定する単体及び化合物による疾病	79
2. フッ素樹脂、塩化ビニル樹脂、アクリル樹脂等の熱分解生成物による嘔吐	4
3. すず、鉱物油、うるし、タール、セメント、アミン系樹脂硬化剤等による皮膚疾患*	15
4. 蛋白分解酵素による皮膚炎、結膜炎、鼻炎、気管支喘息等の呼吸器疾患	2
5. 木材の粉じん、獣毛じん、抗生物質等によるアレルギー性鼻炎、気管支喘息等の呼吸器疾患	6
6. 落綿等の粉じんによる呼吸器疾患	9
7. 石綿による良性石綿胸水又はびまん性胸膜肥厚	93
8. 酸素欠乏症	6
9. その他化学物質に起因することの明らかな疾病**	30

*:アレルギー性皮膚炎を含む **：伐採現場での草アレルギーによる接触性皮膚炎、理美容業での接触性皮膚炎を含む

したがって、災害性腰痛、石綿関連疾患、物理的要因による健康障害、じん肺およびじん肺合併症と比べ、わが国では現時点において、職業アレルギーは労働衛生上の重要課題と認識されないと思われる。

外国での職業性アレルギー疾患の頻度

作業関連喘息の中、職業性喘息は作業環境中の原因物質曝露による炎症や状態に起因する多様な気流制限及び過敏反応を特徴とする疾患とされている⁸⁾。欧州では、新規発生成人喘息の5-20%は作業中の曝露によるとされ、休業を要する作業関連喘息の年間発生率は、労働者100万人当たり50程度とするものから140、特殊な職場では1,300と報告されている。Nicholsonら⁹⁾も、欧米の報告では新規発生と再発を含めると成人労働年齢人口における喘息罹患者の9-15%は作業要因が関与し、作業関連喘息は労働者100万人当たり年間12-170、平均47であると述べている。

米国では成人喘息全体の10-15%で、喘息発症要因が職業性であると考えられ、作業増悪喘息も加えた作業関連喘息は、全体の25%にのぼるとされている⁵⁾。また作業増悪喘息は作業関連喘息の10から50%程度であると推定されている。

表2 化学物質による全国の業務上疾病認定件数の推移

	H19	H20	H21	H22	H23
業務上疾病の認定件数合計	10,456	10,148	8,862	9,457	9,176
化学物質等による次に掲げる疾病	204	215	195	219	244
1. 単体及び化合物による疾病	90	73	71	72	79
2. フッ素樹脂等による嘔吐と呼吸器疾患	1	3	0	4	4
3. すず、鉱物油、うるし等による皮膚疾患*	17	21	14	12	15
4. 蛋白分解酵素による皮膚炎、結膜炎、呼吸器疾患	12	4	1	3	2
5. 木材の粉じん等によるアレルギー性鼻炎、気管支喘息等の呼吸器疾患	7	3	5	4	6
6. 落綿等の粉じんによる呼吸器疾患	10	15	13	9	9
7. 石綿による良性石綿胸水又はびまん性胸膜肥厚	—	—	—	72	93
8. 酸素欠乏症	13	11	10	10	6
9. その他化学物質による疾病**	54	85	81	33	30

*:アレルギー性皮膚炎を含む **：伐採現場での草アレルギーによる接触性皮膚炎、理美容業での接触性皮膚炎を含む

日本と欧米の職業性喘息発生の相違

欧米の作業関連喘息の発生率百万人対47と日本の雇用者5.5千万人から、産業構造の違いを無視して計算すると、日本では年間2,585人は発生すると推定され、その半数が職業性喘息とすると1,300人程度にのぼると思われる。労災の統計では、上述したように職業性アレルギー疾患か否か明らかでないが、多く見積もっても業務上疾病と認定された喘息は年間30人程度であり、その差は明らかである。その相違が、取扱う物質の相違、作業環境の良否など労働衛生管理の相違によるか、統計手法の相違なのか明らかでない。しかし工業化された先進国の労働衛生管理と日本の労働衛生管理の内容について、大きな相違があるとは考えにくい。

平成3年から平成23年までの労働災害件数は、「労災保険給付データ」と厚生労働省安全課の「労働者死傷病報告」に基づき作成されている。業務上の事由または通勤による傷病については、その療養のため労働できず賃金を受けない日に対して休業給付を受けるので計数されるが、労災は本人または遺族の請求により支給されるので、請求されない事案はカウントされない。請求された場合、労働基準監督署長が、業務上外の判定を行うが、業務上負傷は業務との因果関係が明確な場合が多い一方、業務上疾病については業務との因果関係が不明確なことが多い。労働基準法施行規則別表第1の2に「特定の有害因子を含む業務により発症し得ることが医学経験則上認められている疾病」が列挙されているのは、その理由である。

化学物質による業務上疾病は表1と2に挙げた第4号「化学物質等による次に掲げる疾病」の1から8については、物質と疾病が文中あるいは告示で定められている。1から8以外の化学物質による疾病は「9 その他化学物質等にさらされる業務に起因することが明らかな疾病」として検討されることは前述

した。業務上疾患とその関連物質を抜粋すると表3のようになる⁶⁾。いずれにしる業務起因性については、診察した担当医の意見書を基に業務上外を決定することになり、その役割は大きい。また場合によっては都道府県労働局で任命された職業病相談医や地方労災医員等の意見書や、本省の中央労災医員の意見を聞いて決定される。従って新規物質によるアレルギー性疾病の業務上外判定には手続に時間を要することがある。

職業性アレルギー疾患が、医師により適切に診断され、患者にその情報が伝達されれば、本疾患の業務上疾病請求が増加し、統計値の変化が見られる可能性もある。その意味で、各国とも適切な診断が専門科医師で行われることを目指して、ガイドラインが作成されている¹⁰⁾。その意味で平成25年に日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会が作成した「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013」⁶⁾の意義は大きいと思われる。

表3 業務上の疾病およびその関連物質

気管支喘息・鼻炎	蛋白分解酵素(プロテアーゼ)、木材の粉塵、獣毛の塵埃、フッ素、塩化ビニル、アクリル樹脂などの合成樹脂
	木材の粉塵 米杉、ラワン、リュウブ、クワ
	絨毛の塵埃 羊、猫、山羊、馬、豚、ふけ・ダニ・カビなど
	その他 カキ殻についたホコリ、マブシ、抗生物質・アスピリン・サルファ剤などの薬剤
	業務の例 製材・木材加工、毛筆の製造、獣医、農夫、実験動物の取り扱い、薬品製造、医療業務、薬局での調剤
皮膚疾患・皮膚炎	(気管支喘息・鼻炎の関連物質に加えて)煤(黒色印刷インキ、れん炭)、鉱物油(潤滑油、電気絶縁油)、漆、タール、セメント、アミン系樹脂硬化剤(接着剤、コンデンサー、塗料)、ガラス繊維、ゴム添加物

職業性アレルギー疾患に対する労働衛生管理

職場における疾病の予防は、作業環境管理、作業管理、健康管理、労働衛生教育とこれらを適切に展開するための総括管理により実施されている。作業環境管理は、局所排気装置や密閉などにより有害物質の発散を防止し、作業管理は、保護具などの使用により曝露を防止し、健康管理で早期に発見し事後措置を行う。健康診断には、雇入れ時健診や定期健康診断などの一般健康診断と有害業務者に対

する特殊健康診断がある。一般健康診断では、アレルギー疾患の既往歴、現病歴を調べて、適正配置等により作業による悪化・誘発を防ぐことが必要であり、特殊健診では、感作作用が確かめられて化学物質曝露によるアレルギー疾患の発生を早期に発見する。罹患した場合は、曝露の低減措置、就業制限や配置転換などの対応が必要になる。曝露の完全な回避が最も有効で、呼吸用保護具着用による曝露の軽減は次善の対策、曝露持続者における薬物治療の効果についての情報は不十分であるとされている^{11, 12)}。

法規としては、発がん性、神経毒性など重大な健康障害を起こす物質に対し、特定化学物質障害予防規則で規制されている。その中でアレルギー疾患に関連する物質としては、ホルムアルデヒド、クロム化合物、TDI、ニッケル化合物などである。また通達で健診が指示されている米杉、ネズコ、リョウブまたはラワンの粉じん、MDIがある(表3)。その他国内で報告されている職業喘息と原因物質についてDobashi²⁾が総説で示している。

日本産業衛生学会では、一日8時間、週40時間の中等度労働で、この数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である「許容濃度・基準」を定めている。その中、気道と皮膚感作性物質について、1群(人でアレルギー反応を起こす)、2群(人でおそらくアレルギー反応を起こす)をリストアップしている(表4)¹³⁾。

今までは、中毒、じん肺、職業がん等古典的な職業性疾患に注意が向けられて労働衛生管理が行われてきたが、印刷所の胆管がんなどの特殊な事例を除いて、多くは制御可能になったので、今後はアレルギー疾患など個人の特性に留意した労働衛生管理が必要になると思われる。日本では5.7万種類の化学物質が使用され、毎年500種類の化学物質が労働現場に導入されている。100種類が法規制の

対象となっているが、新規に使用する物質の有害性について事業者がリスクアセスメントを行ない、職場でのアレルギー疾患の発生を予防する必要がある。そのためには職業性アレルギー疾患の実態把握が必要であり、アレルギー専門家と産業保健専門職の情報交換等緊密な協力が求められている。

表4 職業性感作物質 日本産業衛生学会許容濃度等勧告(2013年度)

気道感作物質

1群: 人でアレルギー反応を起こす物質

ベリウム*, コバルト*, 松脂*, TDI類*, MDI, HDI, グルタルアルデヒド, 無水フタル酸, 無水フタル酸化合物, 白金*, 無水トリメリティック酸等

2群: 人でおそらくアレルギー反応を起こす物質

クロム*, エチレンジアミン, ホルムアルデヒド, マレイン酸, メチルメタクリレート, ニッケル*, ビベラジン等

皮膚感作物質

1群: 人でアレルギー反応を起こす物質: アニリン, 過酸化ベンゾイル等

2群: 人でおそらくアレルギー反応を起こす物質

アクリラミド, ベノミール, ブチルアクリレート, 銅*, ジクロロプロパン, エチレンオキシド等

3群: 動物実験を根拠に、人にアレルギー反応を起こす可能性がある: メタクロロアニリン等

* 当該物質自体ないしその化合物を示すが、感作性に関わる全ての物質が同定されているわけではない。

結 論

欧米と異なり日本の労働衛生関連統計では、職業性アレルギー疾患の重要性が窺えないが、医療従事者の本疾患に対する関心と理解が進み、労災申請が増加すれば、より適切な実態把握が可能になると推察される。また産業保健従事者も、今後は労働者の特性を把握した上での労働衛生管理を推進する必要があると思われる。そのためには産業保健専門職と診療に携わる医師の間の情報交換とコラボレーションが重要であると思われる。

謝 辞

本論文の要旨は第44回日本職業・環境アレルギー学会総会(秋山一男会長)の招請講演2で発表した。業務上疾病の詳細については、厚生労働省労働基準局労災補償課のご協力を得たので感謝する。

文 献

- 1) ラマッチーニ B、松藤元訳：働く人々の病気。札幌；北海道大学図書刊行会、1980: 141-8.
- 2) Dobashi K. Occupational asthma in Japan. *Asia Pac Allergy* 2012;2:173-80.
- 3) Sublett JW, Bernstein DI. Occupational rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31:787-96.
- 4) Mapp CE, Boschetto P, Maestreilli P, et al. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:280-305.
- 5) Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;134(3 Suppl) :1S-41S.
- 6) 日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン 2013 作成委員. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013. 東京,協和企画 2013:161.
- 7) Lemiere C, Boulet L-P, Chaboillez S et al. Work-exacerbated asthma and occupational asthma: Do they really differ? *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:704-10.
- 8) Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012;39 (3) :529-45.
- 9) Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5) :290-9.
- 10) Taylor AJN, Cullinan P, Burge PS, et al. BOHRF guidelines for occupational asthma. *Thorax* 2005;60:364-6.
- 11) Vandenplas O, Dressel H, Nowak D et al. What is the optimal management option for occupational asthma? *Eur Respir Rev* 2012;21(124) :97-104.
- 12) Birdi K, Beach J. Management of sensitizer-induced occupational asthma: avoidance or reduction of exposure? www.co-allergy.com 2013;13(2) :132-7.
- 13) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告（2013 年度）産業衛生学会雑誌 2013;55 (5) :194-5.

Prevention and Compensation of Occupational Allergy

Yoshiharu AIZAWA

Emeritus professor of Kitasato University

Abstract

The number of cases who developed occupational allergy per year is lower in Japan compared to those in US and European countries. Detailed data and review of related articles suggest main reason to be the short attention and knowledge of occupational allergy in both workers and physicians. The recently published guideline of occupational allergy from Japanese Society of Occupational and Environmental Allergy will contribute to the improvement of the present situation. The staff of occupational health in workplace should take the individual allergic trait of workers into consideration and practice with co-operation with general physicians and specialists.

Key words;

Occupational allergy, compensation for workmen's sickness, guideline, occupational health

総 説

職業性呼吸器アレルギー現状と特徴

田中裕士^{1,2)}、竹谷 功^{1,2)}

¹⁾ NPO法人札幌せき・ぜんそく・アレルギーセンター

²⁾ 医療法人社団潮陵会 医大前南 4 条内科

要 旨

作業関連呼吸器アレルギーは狭義の職業性呼吸器アレルギーと作業増悪性呼吸器アレルギーに分けられ、狭義の職業性呼吸器アレルギーはさらに感作型職業性と刺激物質誘発型職業性に分類される。発症機序としてIgE依存性と非依存性反応がある。我々の行ったぶなしめじ栽培工場における職業性呼吸器アレルギーでは、きのこ胞子の抗原と大気中エンドトキシンが原因物質である。最近、職業性アレルギーの原因物質は単一ではなく複数となってきた。また、職業性原因物質と住居環境性原因物質が重複している場合があり、純粋な職業性と言えず、分類に困惑する例もある。最近経験した作業増悪性職業性喘息ではハウスダストと職場での化学物質吸入が原因物質であった。詳細な病歴聴取が、職業性呼吸器アレルギー疾患の診断と治療を行う上で重要である。

キーワード：職業性喘息、慢性咳嗽、過敏性肺炎、IgE、エンドトキシン

はじめに

呼吸器アレルギー疾患（喘息、慢性咳嗽、過敏性肺炎など）の原因の中で、職業に関連するものを、職業性アレルギー疾患と呼ぶが、家庭・住宅環境に存在する共通の抗原のことも多い¹⁾（表1）。例えばハウスダストの吸入

で発症する喘息症例が、掃除のゆき届いていないカーペット張りの職場に勤務して、扇風機、エアコン、風の出る暖房機器が稼働すると咳、呼吸困難が出て仕事に支障をきたす場合がある。これは典型的な、職業性曝露物質により症状が誘発された「作業増悪性喘息」であるが、最近このパターンが増えている。これに対して、ハウスダストによる喘息症例が、例えばなめこ製造工場に勤務して、工場内のきのこ胞子などの真菌を抗原吸入して喘息症状が出現し、体内での特異抗体が陽性となった場合を感作型職業性喘息と呼ぶ（図1）。これらの事例は基礎に喘息があるため労災に認定されずらく、やむなく転職に追い込

〒064-0804

札幌市中央区南4条西15丁目1-32

ほくやく南4条ビル3F

1) NPO法人札幌せき・ぜんそく・アレルギーセンター

2) 医療法人社団潮陵会 医大前南 4 条内科

田中 裕士

TEL : 011-521-1159

E-mail : tanaka@idaimaes4-naika.com

まれることになり社会的損失となる。2013年に職業性アレルギー疾患診療ガイドライン²⁾が本学会から発行され、この領域における研究結果が整理されている。われわれは屋内きのこ栽培者における過敏性肺炎、慢性咳嗽、昆布従事者における慢性咳嗽、咳喘息について検討してきた。本稿では最近の職業性アレルギー疾患の現状について述べ、われわれの行った研究についても紹介したい。

表1 慢性咳嗽を起こす主な原因物質

職業性因子による咳嗽	生活環境因子による咳嗽
beryllium fungus mushroom spore pollen (vinyl house farming)	アレルギー性 house dust mite ペットやゴキブリ fungus (spore) pollen soya bean dust 非アレルギー性 outdoor air pollutants (acid aerosol) ozone biomass (indoor biomass) endotoxins
indoor air pollutant asbest cobalt mixed dust endotoxins	他の原因との合併で 乾燥

文献1より引用

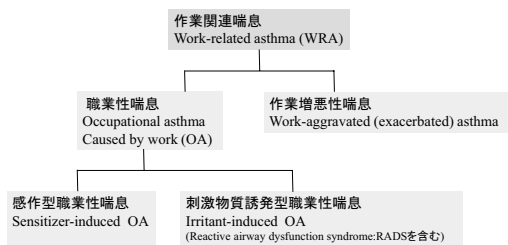


図1 職業関連喘息とその分類 文献2より引用一部改変

1. 職業性喘息

職業性アレルギー疾患診療ガイドライン²⁾では、作業関連喘息は職業性曝露物質により発症した「職業性喘息」と、基礎疾患として存在した喘息が、職業性曝露物質により症状が誘発された「作業増悪性喘息」に分類される (図1)。図2に最近経験した作業増悪性喘息症例を提示する。ドラッグストアに勤務している33歳女性で、小児喘息が一度

落ち着いた後に、20歳台後半から徐々に再燃傾向があり、ハウスダストとダニで喘息が誘発されることが明らかになっている症例である。近医での治療はステップ4の治療が行われており、ブデソニド/ホルモデロール1280/360mgを投与されていた。当院に紹介された時には呼吸機能は正常範囲内であった。しかし、職場でのピークフロー値を図2のように細かく記載してもらった結果、倉庫と駐車場に行った時に、呼吸困難と咳嗽が出現することが明らかになった。自宅でもおそらく寝具に存在するハウスダスト、ダニによる喘息悪化で、早朝はピークフロー値は100台にまで低下しており、気道過敏性の亢進が著しい状態で、職場に出勤し、環境の変化に対応出来ずある特定の場所での喘息発作が起こるものと考えられた。また、出社のない日は比較的安定しており、転職を勧めた症例である。本例では、住宅環境ではハウスダストによる喘息があり、ステップ4の治療を受けているにも関わらず気道過敏性が亢進した状態で出社し、ハウスダストの多い倉庫と、排気ガスの多い駐車場で喘息が悪化し、ピークフロー値が低値となっていることが示され、疾患の複雑性を示すものとなっている。

成人喘息のうち職業性要因の寄与により発症した喘息の割合は2002年の米国での統計では15%と発表されている³⁾。本邦での報告

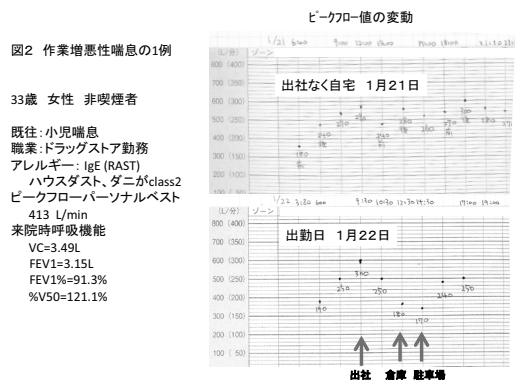


図2 作業増悪性喘息の1例

はないが、上述したように複雑な問題を抱えているため、正確な割合は出しづらいものと思われる。これまでの職業性喘息の原因抗原は植物や動物由来のタンパク質が多く、現在も多くみられるものとして、小麦、穀物の粉末、研究用動物や昆虫、酵素類、木屑、天然ゴム、イソシアネートやアクリレート、グルタルアルデヒドなどがある。原因物質の分子量1000以下の低分子物質（多くは化学物質）が問題となっており、それらの多くは血中特異的IgE抗体を検出しにくいいため診断が困難である⁴⁾。詳細は、職業性アレルギー疾患診療ガイドライン²⁾を参照されたい。診断のポイントは、職業性喘息の可能性を念頭に入れた問診が重要であり、治療は、他の職業性アレルギー疾患と同様に、原則抗原からの回避および職場環境の整備、そして適切な喘息治療である。また、重症職業喘息に対して、抗IgE抗体（オマリツマブ）で有効であった報告⁵⁾もある

2. 職業性過敏性肺炎

最近職場環境の改善により減少傾向にある。農夫肺やイソシアネート吸入によるものが代表であったが、きのこ孢子吸入によるきのこ栽培者肺（表2）をはじめ、職場における真菌の吸入、低分子化学物質における過

敏性肺炎が増加してきている⁶⁾。過敏性肺炎を起こす原因物質については、職業性アレルギー疾患診療ガイドライン⁶⁾に詳細に記載されている。干し草の中の真菌が原因である農夫肺の有病率は5.8%沈降抗体価保有率は10%、鳥類の異種タンパク吸入が原因の鳥飼病は鳩飼育277名中有病率10.4%、沈降抗体保有率30.3%であるとされている⁷⁾。われわれの行った自家作成抗原を用いたブナシメジに対する血中沈降抗体は、開業1年後のきのこ工場での検討では、就労後で43% 2年間で90%が陽性となり、過敏性肺炎の有病率は約5%であった^{8,9)}。

3. きのこ孢子が原因の呼吸器アレルギー疾患

Basidiomycetous fungi (担子菌) であるきのこ孢子による呼吸器アレルギーは1980年頃から、シイタケ孢子、なめこ孢子による過敏性肺炎、喘息から始まり、ぶなしめじ、エリンギ、まいたけによる過敏性肺炎、慢性咳嗽が報告されている（表2）¹⁰⁾。本邦でのきのこ栽培は、屋内大量生産がおこなわれることが多くなってきた。収穫時期には孢子（直径4-6mm）を吸入し、細気管支～肺胞まで届き上・下気道アレルギー疾患が発生する。開業から約2年経過したぶなしめじ栽培就労者120名に行ったアンケートで、60%に何らかのアレルギー症状が見られた⁸⁻¹¹⁾。その中で最も多かったのは慢性咳嗽で52%、次いで後鼻漏、発熱、皮膚症状であった。慢性咳嗽を詳しく調査すると、図3に示したようにorganic toxic syndrome (ODTS)、後鼻漏症候群、咳喘息、好酸球性気管支炎に分類された。就労者は職場での咳嗽は帰宅後には減少し、翌朝に痰が出るというパターンを示し、2日間休めば咳嗽はほとんど消失していた。また、就労期間が長いほど、気道過敏性が亢進していた。就労後2年間の経過で、40%の従業員が強い慢性咳嗽のため退社しており、

表2 本邦におけるきのこ孢子吸入による職業性過敏性肺炎の発表論文

きのこの種類	学名	筆頭報告者、雑誌、発表年
しいたけ	<i>Lenzites edodes</i>	中沢次夫, 日胸 1981 Matsui S, Intern Med 1992 山本宏司, 日胸 1996 Murakami M, J Intern Med 1997 Suzuki K, Intern Med 2001
なめこ	<i>Pholiota nameko</i>	橋本崇男, 日胸 1982 Nakazawa T, Chest 1989 Ishii M, Intern Med 1994 小西一樹, 日胸疾患誌 1994 Inage M, Intern Med 1996
しめじ	<i>Tricholoma conglobatum</i>	加藤英輔, アレルギー 1980 Akizuki N, Respiration 1999 Sakai Y, J Med Dent Sci 2000
ぶなしめじ	<i>Hypsizygus marmoreus</i>	Tanaka H, Chest 2000 Tanaka H, Respir Med 2001
ほんしめじ	<i>Lyophyllum aggregatum</i>	津島健司, 日呼吸会誌 2000a 津島健司, 日呼吸会誌 2000b Tsuchida K, Chest 2001
えりんぎ	<i>Pleurotus eryngii</i>	Saikai T, Intern Med 2002
まいたけ	<i>Grifola frondosa</i>	Tanaka H, Intern Med 2004

文献11より引用

この辞めていった従業員の1年前の血中の可溶性接着分子 (soluble ICAM-1) は有意に高値を示していた。

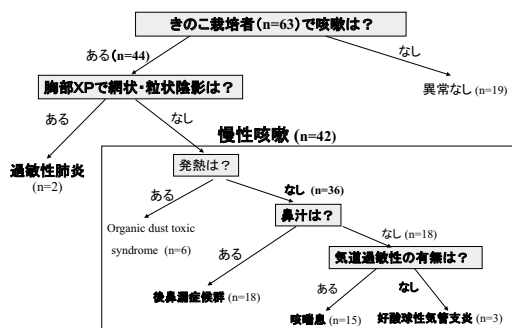


図3 きのこ栽培者における咳嗽鑑別のフローチャート. 文献8から引用 一部改変

本工場就労前の健康診断での採血と1年後まで就労可能であった症例の単核球を検査したところ, NK細胞, NKT細胞, T helper 2 (Th2) 細胞が有意に増加し, T helper 1 (Th1) 細胞が有意に減少し, Th2/Th1 比は有意に増加した¹²⁾。また, 同工場内で大気中のエンドトキシン濃度を測定したところ, 事務室と比較して10倍以上上昇しており, 作業中に就労者が吸入しているが示された⁸⁻¹¹⁾。言い換えると, きのこ胞子アレルギーと同時に, 大気中エンドトキシンによる気道傷害が同時に起こっていることが示された (表3)。ぶなしめじ胞子による咳嗽喘息発生の潜伏期間

表3 エンドトキシンの生体における影響

1. 一般に, エンドトキシン濃度10ng/m³以上で気道炎症発症が有意に上昇すると言われている (Rylander R. Int J Occup Environ Med 1997)
2. しかし, 気道炎症を誘発するエンドトキシン濃度は9-170ng/m³以上とまだ確定的な閾値は定まっていない (Heederik D. Ann Agric Environ Med 1997)
3. 一方, 呼吸機能を有意に低下させるエンドトキシン濃度は4-5ng/m³以上であるとの報告がある (Zock JP. Am J Ind Med 1998, Milton DK. Am J Ind Med 1996)
4. また, 何らかの生体反応を引き起こすエンドトキシン濃度は2ng/m³以上であるとの報告がある (Post W. Occup Environ Med 1998)

文献1より引用

は平均で3~4ヵ月であるのに対して, ODTSの潜伏期間は平均1.8ヵ月と短い期間で発症していた⁸⁻¹¹⁾。また, 宿主因子として遺伝子も重要で, このぶなしめじ工場で慢性咳嗽が有意に出現しないHLA classII抗原の宿主の遺伝子多型の偏向 (HLA DRB1*0803) を報告している¹³⁾。

自家作製したぶなしめじ抗原とアレルギー症状のある就労者の血清を用いて行った二次元電気泳動の18kdのスポットから, アミノ酸解析しリコンビナントペプチドを作製し, ウエスタンブロッティングで陽性を確認後, そのリコンビナントペプチドを用いたELISA測定系を作成し患者でのみでの陽性を証明した。

治療はN95マスク装着が有効であるが, 勤務を継続して症状を完全に消失させることは難しく再発も多い。きのこ胞子を多く吸入するセクションを自動機械化したことによって, この工場のアレルギーの発生は減少してきており, 経営者の理解を得られるか否かがもう一つのポイントである。

4. 養殖コンブ加工業者にみられる慢性咳嗽

北海道では昆布加工業が盛んであるが, 昆布加工業者の間で, 咳嗽, 息切れ, 喘鳴などの喘息様症状が出現することが知られている。この症状は, 昆布加工時期のみに発生し, 地元ではいわゆる“昆布喘息”と呼ばれている。海水温度が15度を超えると, 昆布の表面に腔腸動物であるハイドロゾア的一种であるモハネガヤ (クラゲ, イソギンチャクの仲間) が, 昆布の表面にひげまたは毛とよばれる糸状のものが付着することがある (図4)。金属のたわしでこのモハネガヤをこすり落として昆布のみに加工するが, その加工時の粉末を吸うことで発症する。一方, 海水温度が低い年には, モハネガヤの発生はなく昆布加工業者の間では, アレルギー症状を呈した症例はなかった。中川ら¹⁴⁾は, 養殖

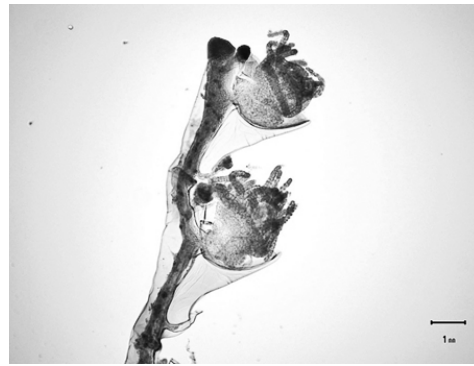
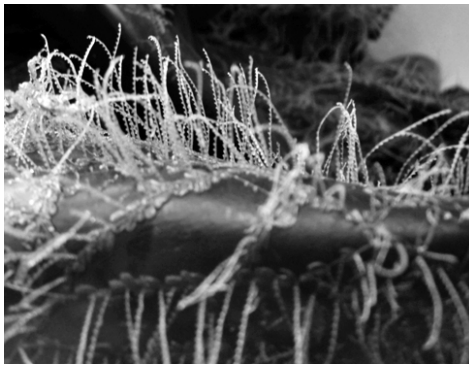


図4 昆布加工業者に見られる慢性咳嗽、喘息の原因の一つであるモハネガヤ（クラゲの仲間）。左は肉眼像で、昆布に付着している長い毛のように見える。右はその顕微鏡拡大像（筆者作成）

コンブ加工業者77名（基礎疾患は気管支喘息12名、アレルギー性鼻炎6名、アレルギー性結膜炎4名、アトピー性皮膚炎2名）についてアンケート調査を行い、この作業中に呼吸器アレルギー症状が出現したのは約半数の33名で、基礎疾患のある19名中症状が発現したのは17名、基礎疾患のない58名中症状が出現したのは17名であり、収穫・加工業の時期が終了すると約8割の症例で症状が消失したことから作業関連増悪が多いことが推測された。アレルギー症状の内訳は 咳嗽が78.8%、くしゃみ・鼻水が63.6%、喀痰33.3%、喘鳴30.3%、呼吸困難27.3%、発疹・かゆみ6.1%、発熱3%であった¹⁴⁾。次に、モハネガヤによるアレルギー反応を証明するため、精製したモハネガヤの自家製の抗原と患者血清を用いた沈降抗体反応を行ったところ陽性であり、microELISA法を用いた血清中のモハネガヤ特異的IgE抗体を測定したところ陽性を示し、モハネガヤに対するアレルギー反応も同時に発生していることが証明された¹⁴⁾。

おわりに

職業性呼吸器アレルギーでは、1つの原因物質では説明できないことがある。さらに新たな物質がアレルギーの原因となっているこ

とがあることを念頭に検査を進めなければならない。一般臨床で呼吸器アレルギー疾患と診断した場合にも、患者の職業やアルバイト先について詳しく聴取する必要があると思われる。

文 献

- 1) 田中裕士、田中宣之. 環境・職業因子による慢性咳嗽—酸性霧とキノコ胞子を中心に. 医学の歩み. 2008; 225 (11):1181-1184
- 2) 日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会 監修：職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013、協和企画、東京、2013、pp1-44.
- 3) Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:787-97.
- 4) 田中裕士、田中宣之. 職業性喘息 日内会誌 2009;98 (12):108-114.
- 5) Olivieri M, Biscardo CA, Turri S, et al. Omalizumab in persistent severe baker's asthma. Allergy 2008;63:790-1.
- 6) 日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会 監修：職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013、協和企画、東京、2013、pp110-1443
- 7) 吉澤靖之. 過敏性肺臓炎. 杉本恒明、矢崎義雄、編. 内科学. 東京、朝倉書店第9版 2007: pp699.

- 8) Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, et al: Workplace related chronic cough in a mushroom farm. Chest 2002; 122:1080-5.
- 9) Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, et al: Three-year follow-up study of allergy in workers in a mushroom factory. Respir Med 2001;95:943-8.
- 10) 田中裕士、田中宣之、竹谷功. きのこと胞子による職業性気道アレルギー. 免疫・アレルギー 2012;19 (8) :32-38.
- 11) 田中裕士、竹谷功、加藤冠. 下気道を中心に見る職業アレルギー. アレルギーの臨床 2014 印刷中
- 12) Saikai T, Tanaka H, Sato N, et al. Mushroom plant workers experience a shift towards a T helper type 2 dominant state: contribution of innate immunity to spore antigen. Clin Exp Immunol 2004;135:119-124.
- 13) Suzuki K, Tanaka H, Sahara H, et al: HLA class II DPB1, DQA1, DQB1 and DRB1 genotypic associations with Bunashimeji mushroom (*Hypsizigus marmoreus*) and Honshimeji mushroom (*Lyophyllum aggregatum*) allergy. Tissue Antigens 2005;65:459-66.
- 14) 中川紘明、北田順也、田中裕士、竹谷功：利尻島における昆布喘息の実態. 職業・環境アレルギー誌 2012;19 (2) :33-39.

Recent trends of occupational respiratory allergy

HIROSHI TANAKA^{1, 2)} M.D., Ph.D., ISAO TAKEYA^{1, 2)}

¹⁾NPO Sapporo Cough, Asthma and Allergy Center

²⁾Medical Association of Choryokai, Idaimae Minamiyojo Naika Clinic

Abstract

Work-related allergy are divided into two groups; occupational allergy caused by work, and work-aggravated allergy. Occupational allergy is further classified into sensitizer-induced allergy and irritant-induced allergy. These mechanisms consist of IgE-dependent and IgE-independent manner. In our study, both mushroom spore and airborne endotoxin cause chronic allergic cough in Bunashimeji mushroom farm. Many occupational respiratory allergic diseases are caused by one kind of work-place, but recently, some cases are occurred by two or more different inhaled particles. And sometimes causative antigens are same at workplace and at home, therefore the diagnosis of “occupational” seems to be difficult. Work-aggravated asthma sometimes exacerbates by house-dust at home, and also exacerbated by both house-dust in office and diesel engine particle in a parking lot at work place. It is important that detail interview for the patient’s medical history may be critical in the diagnosis and treatment of occupational respiratory allergic diseases.

Key words :

Occupational asthma, Chronic cough, Hypersensitivity pneumonitis, Endotoxin

総 説

ホヤ喘息の発見と研究をめぐって

勝谷 隆

勝谷・小笠原クリニック

抄 録

1960年頃の、初冬から春にかけて、広島県沿岸のかきのむき身作業員（広島ではかきの打ち子と呼ばれる）の間に喘息症状の多発が見られた。

原因検索の結果、かき殻に着生する原索動物の一種であるホヤの体液を吸入して発生する I 型アレルギーによる職業性喘息である事が判明し、ホヤ喘息と命名した。

広島県のかき養殖は400年の歴史があるが、戦前は喘息の発生は聞いていない。

戦後、沖合の筏式養殖法が普及し、かき生産量は飛躍的にのびたが、付着動物であるホヤにも絶好の養殖の場を提供する事になり、これに加えて広島独特の槌で叩いてむき身する作業方法が抗原の飛散を助け、換気の悪い作業場が抗原濃度を高めて、高率の発生をもたらしたものと思われた。

職業性喘息の症状は一般の喘息と異なることはないので、職業従事と発作の関係に注意する必要がある。そして、職業性抗原となる物質は年々、多岐にわたっていて、現在140を超える職業性喘息が報告されている。これを念頭において診療する必要がある。

ホヤ抗原の分離精製は当時の広島大学工学部発酵工学科との共同研究により化学的また免疫化学的手技を駆使して行われた。ホヤ抗原は化学的には糖蛋白であり、主要抗原決定基は糖鎖上に存在していた。そして、この分離精製により粘膜反応陽性抗原の分離がみられ、副作用のない免疫療法（減感作療法）の可能性が出てきたのである。発見当初、従業員の30%以上という高率の発生をみたが、作業環境・作業方法の改善に加え精製抗原による強力減感作療法により、有症率は7%前後となり、症状も著しく軽症化した。精製抗原による減感作療法は副作用もなく、1～3ヶ月の短期間で著効が認められた。

そして、減感作療法のメカニズムには抗原特異的T細胞のanergyが関わっている事が示唆された。

抗原の解析など、学際的共同研究の重要性を強調したい。

キーワード：かきのむき身作業員による喘息、職業性喘息、ホヤ抗原の分離精製、強力減感作療法

〒738-0042

広島県廿日市市地御前2-10-22

勝谷・小笠原クリニック

勝谷 隆

TEL：0829-36-0262

E-mail：qqwk8dcd@angel.ocn.ne.jp

はじめに

ホヤ喘息は養殖カキや真珠養殖のアコヤガイなどに付着する原索動物の一種であるホヤの体液を吸入し（写真1）、それに含まれる抗原物質に感作されて起きる I 型アレルギーに

よる職業性喘息である。

1963年「かきの打ち子喘息」として、神戸市で開かれた第13回日本アレルギー学会総会において報告し、その後、抗原の確定により「ホヤ喘息」として1966年日本内科学会総会で発表して以来、50年の歳月が流れている。

今回は発見の発端から抗原物質の解明、そして治療に至る知見を研究の流れを通して述べてみたい。



写真1

発見の発端

筆者が郷里である広島県の宮島の対岸にある小さな漁村に診療所を開業したのは昭和34年(1959)8月であった。

広島湾のカキの養殖は400年の歴史があるが、江戸時代から続けられてきた地蒔き式、ひび建て式、また昭和初期からの簡易垂下式を経て、戦後、沖合で筏式養殖法がはじまり、カキ生産量は飛躍的に伸びた時であり、村は活気に満ちていた。

ところが、カキのむき身作業の始まる初冬から最盛期の年末にかけて次々と訪れる喘息発作の患者の治療に悩まされることとなった。

その患者の殆どが「かきの打ち子」と広島で呼ばれるカキのむき身作業に従事する女性

であり、職業性の疾患であることは容易に推測できた。これがホヤ喘息との出会いであった。

ホヤ喘息の症状

ホヤ喘息の症状は呼吸困難、喘鳴、咳など一般の喘息と異なるところはないが、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎の合併が多く、筆者らは次の4病型に分類している。

1型：鼻炎型(アレルギー性鼻炎)

2型：気管支炎型(cough variant asthma)

3型：喘息型

4型：混合型 上記三つの型の混合するもので

4A型：鼻炎・気管支炎型、

4B型：鼻炎・喘息型、

4C型：気管支炎・喘息型、

4D型：鼻炎・気管支炎・喘息型

そして、ホヤ喘息の最大の特徴は他の職業性喘息と同様に職場を離れると喘息症状は自然に消失ないし改善し、再曝露によって再現することである。なお、これらの病型は発病後の経過とともに推移し、一般にくしゃみ、鼻汁、咳などの感冒様症状で始まり、次第に喘鳴、呼吸困難などの喘息症状に移行するものが多い。

1型の鼻炎型、2型の気管支炎型をホヤ喘息に含めていたのは、そのほとんどが4C型、4D型に移行しているからであり、現在いわれているone airway one diseaseの概念に一致したものといえる。また、2型の気管支炎型は咳喘息そのものと考えられる。

原因の検索と診断

本症の発症状況が極めて特徴的であることからみて、作業の際に飛散すると特定される物質から、カキ、カキ殻、カキ殻に付着して成長するホヤ類、カキ筏などに使用される竹などから抗原液を作成し、本症、健常な打ち子、一般喘息患者に皮膚反応を実施した。結

果はホヤ抗原液による反応が極めて特異的で本症にのみ著明に高い陽性率が認められた。

さらに吸入誘発試験、P-K反応、モルモットを感作したSchultz-Dale反応により原因抗原はホヤであることが確定した。^{1) 2)}

ホヤ抗原の分離精製

ホヤ喘息の分離精製は1969年、当時の広島大学工学部発酵工学科・岡研究室との共同研究により化学的、免疫化学的手技を駆使して始まった。

ホヤ抗原は化学的には糖蛋白であり、分子量100万以上(H)、10.6万(G)、2.3万(E)、1万(D)の4種類が存在する。抗原の活性は糖の部分にも蛋白の部分にも含まれているが、ホヤに特異的なホヤ抗原エпитープは糖部分にあり分岐した各末端に存在する2個のN-アセチルガラクトサミンとそれに続く数個の糖残基により構成されている。

ホヤ喘息患者では皮内反応は4抗原全てが強い陽性反応を示したが、結膜反応、吸入誘発反応で陽性を示したのはD抗原のみであった。ここで図らずも粘膜反応陽性抗原の分離がみられた。

こうして幸いにも粘膜反応の分離により、副作用のない減感作療法の可能性が示唆されたのである。^{3) 4)} (表1) (表2)

表1 ホヤ抗原の免疫・化学的性質

	H	Gi-rep	Ei-M	D III a
分子量(万)	100>	10	2.3	1
化学的性質	糖蛋白	糖蛋白	糖蛋白	糖蛋白
抗原決定基	α	α	αβ	αβγ
存在部位	α:糖鎖	α:糖鎖	α:糖鎖 β:蛋白鎖	α:糖鎖 βγ:蛋白鎖
皮内反応	+++	+++	+++	+++
結膜反応	—	—	—	+++
減感作療法	実施せず	有効	著効	無効
特異IgE		→	→	→
特異IgG		↑	↑↑↑	→

ホヤ喘息の予防

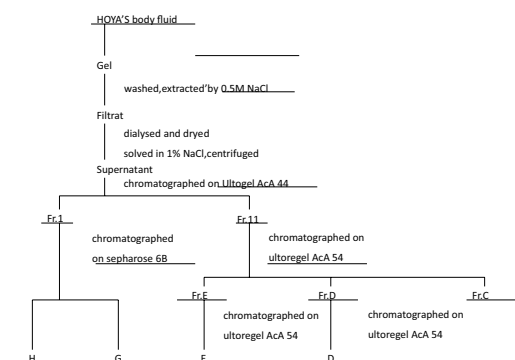
アレルギー疾患の予防治療の原則は原因抗原からの回避であり、職業性喘息では患者の配置転換や転職が最も効果的な発症予防法である。しかし、これでは患者は天職を、業者は熟練した職人を失う事となる。本症の発生率が高い事を考えると、その完全実施は社会問題にもなりかねなかった。筆者らは次善の策として1964年、次のような5項目を提案して業者、関係機関にはかるとともに追跡調査も実施した。

「かきの打ち子」喘息の予防

- 1) カキのむき身作業を行う前にホヤを徹底的に除去する
 - 2) カキ殻を十分水洗いしてからむき身作業を行う
 - 3) 作業中はマスクを着用する
 - 4) 作業場を広くし、換気に努める
 - 5) むき身に当たっては槌によるかき打ちからナイフによるむき身法にあらためる
- しかしながら、作業場の設備や環境の根本的な改善には多額の出費を必要とし、零細な業者の多い関係から実行は困難であった。

ところが、たまたま発生した食中毒事件をきっかけに広島県がカキ処理に関する食品衛生条例を改正し、厚生省の基準を上回る厳重な規制を実施した事が環境の改善に大きく影響した。作業場は広く、明るくなり、換気装

表2 ホヤ抗原の精製法



置が設備された。また、むき身作業用の槌の改良、簡易防塵マスクの試用も加わり、これらはホヤ喘息発生率の著明な低下と重症例の減少という好結果をもたらした。⁵⁾

ホヤ喘息の治療

1. 対症療法

ホヤ喘息の症状はホヤ抗原曝露で必発し、作業を休めば自然に緩解する他は一般の気管支喘息と大きく異なるところはない。従って、交感神経刺激薬、テオフィリン、また鼻症状には抗ヒスタミン薬が良効を奏し、またDSCGをはじめとする抗アレルギー薬、さらには吸入ステロイドが著効を奏する事はいうまでもない。しかし、これらの効果はあくまで対症的に過ぎない。薬物を使用しないで作業に従事すると喘息症状は直ちに再現する。

2. 減感作療法

近年、気管支喘息は気道の慢性炎症性疾患であるとされ、治療には吸入ステロイド薬が第一選択薬として汎用される傾向にある。そして、喘息症状のコントロールが比較的容易になった事から長い歴史を持つ減感作療法が次第に忘れられつつある。

しかし、減感作療法（アレルギー免疫療法）がアレルギー疾患の自然経過に影響する唯一の治療法である事は1997年のWHO見解書においても再確認されている。⁶⁾

単一抗原によるアレルギー疾患の典型ともいえるホヤ喘息における減感作療法の成績を表3に示した。

市販の粗抗原液を使用し、型のごとく皮内反応閾値濃度より開始し漸増法で治療した場合、Gで74.2%、Eで91.5%と粗抗原と同等ないしそれ以上の効果が得られ、副作用は皆無であった。Dの有効率は28.9%に過ぎず、5%の症例に副作用がみられた。

現在では副作用のない最適抗原であるEを用いて、皮内反応閾値の100倍高濃度抗原液より開始する強力減感作療法で好成績を得て

いる。副作用は全くみられていない。なお、ホヤ喘息患者における精製抗原の皮内反応閾値濃度は0.4~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。⁷⁾

表3 ホヤ喘息に対する減感作療法の効果

使用抗原	著効	有効	無効	有効率 (%)
粗抗原液				
Dextrose-Phenol法	335	192	168	75.8
Hollister-Stier法	44	42	36	70.5
精製抗原				
低濃度抗原より開始				
Gi-rep (10-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	118	46	57	74.2
Ei-M (10-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	191	90	26	91.5
DIIIa (10-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	4	7	27	28.9
強力減感作療法				
Gi-rep (1mg/mlより開始)	36	10	0	100.0
Ei-M (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	133	17	0	100.0
重合DIIIa(MW:3-10万)	13	17	0	100.0

おわりに

職業性喘息の症状は一般の喘息と異なるところはないので、職業従事と発作の関係に注意しなければ見逃してしまう可能性も少なくない。職業性アレルゲンとなる物質の種類は年々多岐にわたり増加していくと考えられるので、喘息の診療においては、職業性喘息の存在を常に念頭においておく必要がある。

参考文献

- 1) 森川修次：かきの打ち子喘息に関する臨床的研究. アレルギー16 (5): 349- 361, 1967
- 2) 豊島照雄：かきの打ち子喘息に関する実験的研究. アレルギー15 (9): 788- 804, 1966
- 3) 城 智彦、岡 智：臨床アレルギーの入門講座34. 抗原分析1 ホヤ. アレルギーの臨床4 (6): 54- 58, 1984
- 4) 岡 智、城 智彦：ホヤ喘息研究の展開. 感染・炎症・免疫16 (4) 9- 26, 1980
- 5) 勝谷 隆、大塚 正、坪井信治、他：過去30年にわたる作業環境の改善がホヤ喘息の発生率、重症度に及ぼした影響について. 広島医学48 (4): 407- 410, 1995
- 6) WHO Position Paper :「アレルゲン免疫療法：アレルギー疾患の治療ワクチンに関する世界保健機構 (WHO) の見解書」(全文和訳). アレルギー47 (7): 698- 704, 1998

- 7) 大塚 正、勝谷 隆、坪井信治、他：減感作療法において、使用抗原の分子量ならびに抗原エпитープの含量が治療効果に及ぼす影響について、広島医学42 (4): 517- 524, 1989

Concerning the discovery and study of sea squirt asthma.

Takashi Katsutani

Katsutani · Ogasawara clinic

Abstract

From early winter to spring in 1960, many oyster-shuckers living in the coastal regions of Hiroshima prefecture got asthma.

As a result of investigation, we found it was occupational asthma caused by type I allergy. The cause of this allergy is inhaling fluid of sea squirt, which is one of the protochordata sticking oyster shells, and we named it sea squirt asthma.

There is 400 year history of oyster cultivating in Hiroshima, but there wasn't any asthma before WWII.

After WWII, the raft-type cultivating offshore had become popular and the yield of oysters had increased enormously. Unfortunately, the way of cultivating also gave opportunity for sea squirt to increase. In addition, the characteristic working method in Hiroshima which using hammer to shell oysters caused to spread the antigen widely, and the workshops with poor ventilation system raised the antigen concentration. These factors caused higher rate of getting the asthma.

The symptom of occupational asthma isn't different from common asthma, so we have to be aware of relationship between the work and the attack. The substances become occupational antigen has been increasing every year. Nowadays, more than 140 types of occupational asthma have been reported. We should have it on our mind when we examine patients.

Separation and purification of sea squirt antigen was made by making the best use of chemical and immunochemical techniques with the then Hiroshima University Faculty of Engineering Department of fermentation. Sea squirt antigen is glycoprotein chemically, and major antigenic determinant is on sugar chains. Then, we found the separation of mucous membrane reaction positive antigen by this separation and purification, and the possibility of the immunotherapy (hyposensitization) with no side effects. At that time, more than 30% of the workers suffered from the asthma, but prevalence rate decreased by around 7% and the symptom became milder through improvement of working environment, working methods and strong desensitization therapy with purified antigen. This therapy had no side effects, therefore higher efficacy of it was recognized in 1-3 months. In addition, there was a possibility that the mechanism of hyposensitization therapy involved antigen-specific T-cell anergy.

We emphasize the importance of interdisciplinary collaborative research including the analysis of the antigen.

Key words :

asthma by workers shelled oysters, occupational asthma, separation and purification of sea squirt antigen, Strong hyposensitization therapy

総 説

大気汚染と健康被害への再考
－川崎市における40年間にわたる気管支喘息罹患率と
大気汚染物質濃度との経年推移の比較研究－

坂元 昇

川崎市健康福祉局

抄 録

川崎公害訴訟など過去の裁判で気管支喘息などと自動車排気ガスなどによる大気汚染との間に関連性があるとの判決が下されてきた。この判決は、もちろん気管支喘息と大気汚染との間の生物学的発生機序を説明したものではなく、交通量の激しい道路沿道50m以内における気管支喘息などの健康被害との間に因果関係を認め、その住民の受忍の限度を超えているとされたものである。しかし理由はよくわかっていないが、米国ではここ数十年間大気汚染が改善しているにもかかわらず、気管支喘息の罹患率は上昇していると報告されている。今回、川崎市における過去約40年間の気管支喘息罹患率の経年変化と、二酸化硫黄（以下、 SO_2 ）、二酸化窒素（以下、 NO_2 ）、浮遊粒子状物質（以下SPM）そして微小粒子状物質（以下、 $\text{PM}_{2.5}$ ）といった代表的な大気汚染物質濃度の経年推移を比較してみた。その結果大気汚染状態がこの40年間で大幅に改善しつつある反面、気管支喘息の罹患率は上昇してきていることが明らかになった。気管支喘息発症と大気汚染の関係を否定するものではないが、気管支喘息発症の主因が大気汚染であると仮定するとこの結果に対する説明は難しいと思われる。また以前より海外においては大気汚染物質、特に $\text{PM}_{2.5}$ などと糖尿病や循環器疾患、さらに小児の発達障害、汚染地域での死亡率が高いなどといった気管支喘息以外の疾患の発症との関連性が強く示唆される研究報告がなされているが、我が国においてはこのような研究は見当たらない。今後、我が国においても気管支喘息だけではなくこのような疾患に対しても研究が行われる必要があると思われる。特に公害病被認定者の死因に関する全国調査は急務であると思われる。

キーワード：大気汚染物質、気管支喘息、公害、川崎市

〒210-8577

川崎市川崎区宮本町1

川崎市健康福祉局 医務監

坂元 昇

TEL：044-200-2492

FAX：044-200-3934

E-mail：sakamoto-n@city.kawasaki.jp

I はじめに

過去に全国で起こされた8つの公害訴訟において大気汚染と気管支喘息などの健康被害を認めた判決が下されている¹⁾。また海外においても交通量が激しい大型幹線道路近傍で暮らす住民において大気汚染と気管支喘息の

発症もしくは増悪との間に関係があるとの研究報告がある^{2), 3), 4)}。その一方、特に米国においてここ数十年間に大気汚染が大幅に改善しているにもかかわらず、逆に国民の間での気管支喘息の罹患率は上昇している^{5), 6)}。しかしながら、工場や道路を主な発生源とする大気汚染物質の経年的濃度変化と気管支喘息の罹患率の経年的変化を長期間にわたって同一地域において詳細に比較調査した研究は見当たらない。

今回、川崎市と川崎市医師会が共同で1965年から現在に至るまで毎年実施している川崎市内の医療機関を受診した気管支喘息患者の調査結果（川崎市における気管支喘息患者実態調査報告、以下医師会調査）^{7), 8)}と川崎市が1965年から行っていた種々の大気汚染物質濃度の測定結果⁹⁾とを経年的に比較解析し、川崎市における大気汚染と気管支喘息発症との関連性について調べてみた。

II 川崎市における大気汚染と裁判

川崎市川崎区及び幸区の住民等で公害健康被害の補償等に関する法律により慢性気管支炎、気管支喘息など指定疾病の認定を受けた患者又は死亡した患者の相続人が、事業所から排出されるSO₂等及び、道路を走行する自動車から排出するNO₂等の排出差し止め並びにこれらの物質による健康被害に関する国家賠償法第2条第1項に基づく損害賠償を求めて、公害病認定患者等を原告とし、国、首都道路公団、企業14社を被告として1982年3月の第1次から1988年12月の第4次までの4回にわたり提訴を行った。結果は、1994年1月25日、横浜地裁川崎支部は以下のような判決を下した（第1次判決）。1 差し止め請求は却下、2 国・公団に対する損害賠償は却下、3 企業に対してはSO₂の健康被害があったとして90名に対して約4億6千万円を認容した。また1996年12月25日には原告と企業が第1～第4次まで一括して31億円で

和解が成立した。

1998年8月5日の川崎公害裁判第2次－4次訴訟に対する横浜地裁川崎支部の判決では¹⁰⁾、川崎・幸区を走行する交通量の多い国や首都道路公団が管理する国道や高速道路、それに接続する県道や市道など関連道路を管理する神奈川県や川崎市にも連帯して損害賠償責任を負うとされた。大気汚染と健康被害との関係性の判断として、1969年～1974年はNO₂とSO₂が単体または相加作用により、1975年以降についてはNO₂を中心にSPMとSO₂の相加作用により指定疾病を発症、増悪させる危険性があったとされた。そしてこれらの国道や首都高速道路の沿道50m以内に居住する原告48名に対して受忍度を越えた健康被害を受けたとして、被告（国、公団）に対して総額約1億4900万円の賠償を命じた。しかしこれらの道路の道路端から50mの沿道地域以外の地域においては、排出された大気汚染物質は距離減衰し、大気汚染濃度に対する寄与度は著しいとは言えず、大気汚染による影響は受忍限度内にあるとされた。

III 川崎市の大気汚染物質と気管支喘息罹患率の推移

① 調査方法

医師会調査^{7), 8)}による気管支喘息の罹患率の経年変化と、市内で1965年から測定開始したSO₂、1968年からのNO₂、1974年からのSPM、2000年からのPM2.5の大気汚染物質の経年的変化との比較を試みた⁹⁾。一般測定局（一般局）とは各区の区役所や保健所などに設置された機器により計測されたものである。一般局は比較的交通の便の良いところにあるため、一般的な居住地域に比べると周囲の交通量はやや多いと思われる。尚、理由は不明であるが、人口千人あたりの気管支喘息罹患率についてはデータの欠損年があることを承知していただきたい。しかし欠損はあるものの、経年変化の傾向は十分に把握できる

ものとする。

この市内での気管支喘息などの呼吸器疾患の患者調査は、1965年から開始されたが、1971年までは気管支喘息患者を多く診ている協力医療機関における定点方式で調査を行い、1972年からは通常は気管支喘息患者が受診しないと思われる医療機関を除く全医療機関を調査対象とし、調査年の10月に気管支喘息で受診した全ての患者の総数を計算している。この調査の中から市外からの通院患者は除外して計算してある。この患者数を調査年の人口で除した罹患率（人口千対）として算出している。ちなみに比較に用いた2011年、2010年、2009年、1981年、1972年の調査対象医療機関数は、それぞれ412、425、422、342、333であり、調査回収率は、それぞれ91.7%、86.8%、77.7%、100%、58.9%、市内患者総数はそれぞれ、20499人、18706人、18681人、6491人、2038人である。

また全国患者調査はこの川崎市の方法とは異なり、調査日当日に、病院、一般診療所で受療した患者の推計数であり、受療率とは推計患者数を人口10万対であらわした数である。つまり川崎市の調査は罹患率の、国の患者調査の受療率是有病率の概念に近いものであると言える¹¹⁾。

② 硫黄酸化物(SO₂) (図1)

1962年には「煤煙の排出の規制等に関する法律（煤煙規制法）」が成立し、1963年に川崎南部の臨海部工業地帯はこの煤煙規制法による規制地域に指定された。市内の一般局で測定されたSO₂の平均値については1965年に0.08ppmを頂点に徐々に下降し、1973年5月の告示によるSO₂の1時間値の1日平均値が0.04ppmの国環境基準を1971年には満たしている。1984年には0.01ppmとなり、2011年には0.002ppmまで下降した。地域格差としては臨海工業地帯に隣接する川崎南部の川崎区大師支所で測定開始年の1965年に

0.11ppmと市内で最も高い値を示し、ここから直線で約8kmはなれた川崎中部に位置する中原区測定局では0.05ppmとなっていた⁷⁾。1979年には大師支所で0.016ppmとなり、ここから直線で約21km離れている川崎北部の麻生地域（現在の麻生区）の測定局では最も低く0.011ppmと南北格差はかなり縮まった。2011年には大師支所では0.003ppm、麻生区では0.001ppmとなった。

しかしながらこの市内平均SO₂濃度が減少するにつれ、気管支喘息罹患率は急増している。

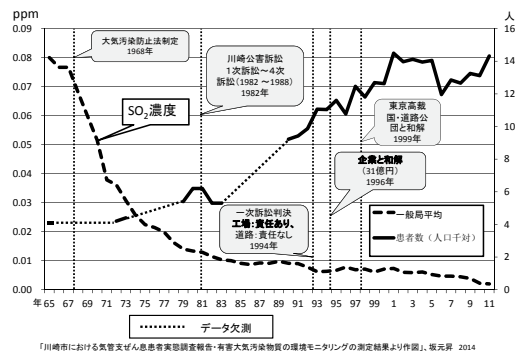


図1 川崎市喘息患者数（人口千対）とSO₂（一般局年平均）の経年変化

③ 二酸化窒素(NO₂) (図2)

一般局で測定されたNO₂の市内平均値は測定を開始した1974年の0.031ppm、1982年に0.024ppmまで下降した。これは1973年に48年排出ガス規制が成立し、その後1975年と1976年に引き続き排ガス規制が行われたことによるとと思われる¹²⁾。しかしNO₂濃度は1982年から反転し、1991年0.035ppmまで上昇した。この上昇は高度経済成長に伴う自動車の販売台数の増加と関係があると推測される¹³⁾。1982年から1991年の間に限った場合、一見気管支喘息罹患率とNO₂の値の間に相関性があるかのように見える。しかしその後は1991年を頂点に、1992年に制定された「自動車から排出される窒素酸化物及び粒子

状物質の特定地域における総量の削減に関する特別措置法（以下：総量特別措置法）」をはじめとし、毎年のように行われた排ガス規制等により¹⁴⁾、大気中のNO₂濃度は下降を続け2011年には0.021ppmまで下降した。地域別にみた場合、1974年では川崎区田島支所で最高の0.037ppmを、多摩区役所では最低の0.026ppmを示した。また1991年に大師支所で0.041ppmと最も高値を示し、直線で約21km離れた麻生区役所では0.027ppmと明らかな南北地域格差が認められた。この地域格差は2011年には田島支所で0.024ppm、麻生区役所で0.015ppmとなっており、依然として道路事情によるとと思われる南北差は認められる。

気管支喘息の罹患率との関係を見ると、1991年あたりを境に、平均NO₂濃度が改善傾向を示す反面、明らかに気管支喘息の罹患率は上昇に転じている。

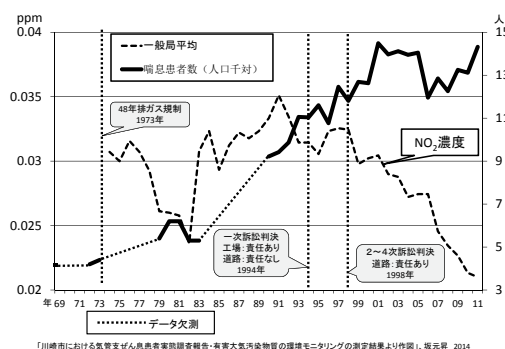


図2 川崎市の喘息患者数（人口千対）とNO₂（一般局年平均）の経年変化

④ 浮遊粒子状物質（SPM）（図3）

一般局では1974年に市内3か所で測定が開始され、当時の市内の平均は0.07mg/m³で、1975年の0.09mg/m³を頂点に、1985年に0.043mg/m³まで下降し、その後再び緩やかな上昇に転じた。この上昇も高度経済成長に伴う自動車の販売台数の増加との関係が推測される¹³⁾。しかし1991年には0.054mg/m³となった以降は、2011年の0.020mg/m³

まで下降し続けている。これは1992年に制定された総量特別措置法に始まる一連の自動車排ガス規制や¹⁴⁾、2003年に開始された首都圏ディーゼル車規制¹⁵⁾などによるものと思われる。地域別に見た場合、1976年に幸区で0.094mg/m³と最も高い値となり、多摩区で0.065mg/m³と南北地域差が認められたが、2011年ではそれぞれ0.022mg/m³と0.018mg/m³と地域差は縮まっていた。

1991年以降、市内一般局の平均SPM濃度が定常的に下降しているが、気管支喘息の罹患率は明らかに上昇を続けている。

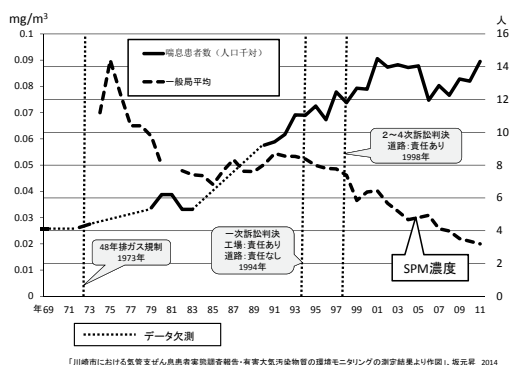


図3 川崎市の喘息患者数（人口千対）と浮遊粒子状物質（SPM）（一般局年平均）の経年変化

⑤ PM2.5（図4）

PM2.5の市内における正式な計測は2000年から一般住宅地域の中にある川崎区の田島一般局と、市内で大型トラックなどの交通量が激しい池上自動車排出ガス測定局の2局で開始され、現在まで計測が行われている。2000年には田島一般局では22.7μg/m³、池上自排局では36.1μg/m³を示しており、2010年ではそれぞれ19.3μg/m³と19.6μg/m³と低下していた。この田島一般局と池上自排局がある川崎区の気管支喘息患者罹患率は2000年の12.9人から2010年の18.5人と逆に増加している。これは母集団の大きさや期間などから今後追跡調査が必要である。なおPM2.5

の発生源や健康被害についてはまだ不明な部分も多い¹⁶⁾。

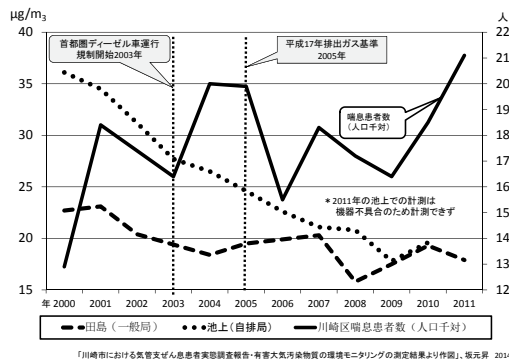


図4 川崎市におけるPM2.5と喘息患者数（人口千対）の経年変化

Ⅳ 年齢・地域別・性別の気管支喘息罹患率

① 年齢（図5、6、7、8、9、10）

「川崎市と川崎市医師会による調査」⁸⁾では、直近の2009年から2011年の年齢別罹患率についてみると、特に小児と75歳以降の高齢者で増加している。子供は4歳を中心にピーク、高齢者は70歳後半にピークがある二相性となっている。20歳代が最も低い値となっている（図5）。この2相性については、1972年（図6）、その10年後の1981年（図7）、さらにその30年後の2011年（図8）の3時点と比較しても同様なパターンが見られる。しかし大気汚染が改善している中で、それぞれの年齢階級の罹患率は明らかに増えている。一方東京都の2012年のデータをみると性別による傾向や20歳代が最も低いところは同様であるが、60歳代のピークよりも40歳代の方が高い3相性を示している¹⁷⁾。この同様な傾向は、全国患者調査からも伺える（図9）¹⁸⁾。「川崎市小児喘息患者医療費支給制度」¹⁹⁾「成人喘息患者医療費助成制度」²⁰⁾受給者を比較すると、個別の追跡調査ではないが、小児から成人期にかけて、年齢別最大数

の7歳1105人に対して、20歳は44人の4%と小児喘息から成人喘息への移行は非常に少ない。また成人に移行した数は小児喘息全体の0.5%に相当している。なお小児喘息患者医療費支給制度よりも小児医療費無料制度が優先され、小児喘息患者医療費支給制度の対象外となるため、7歳未満の気管支喘息患者の数は全ての患者が示されていない（図10）。小児から成人への移行については、小児喘息は思春期になると症状が軽快しつつも約30%が成人喘息に移行し、小児期に気管支喘息がなく、成人になって初めて症状が出る成人発症の気管支喘息は、成人喘息全体の70～80%を占め、そのうち40～60歳代の発症が60%以上を占めると報告されている²¹⁾。

全国や東京都と異なり^{17), 18)}、川崎市においては成人において年齢階級が上昇するに従って罹患率が増える傾向が見られることについては、全国に先駆けて公害被害者救済制度を開始したことや、公害指定地域が解除された後も、全国に類のない成人への医療費助成制度を現在に至るまで26年間にもわたって実施してきたことにより成人喘息患者医療制度の周知や医療へのアクセスを高めたことの成果が出ていると思われる。

② 性差（図9、11、12、13）

2011年度の医師会調査⁸⁾によると、小児喘息は男児に多く、高齢者になると80歳代を除き女性に多い傾向がある（図11）。この傾向は1972年（図12）、1982年（図13）の調査においても認められる。またこの性差は、米国における大規模な全国調査^{5), 6)}や日本における他の患者調査からも見て取れる（図9）^{17), 18)}。

③ 市内地域別（図14、15）

医師会調査⁸⁾で、2009年から2011年の3年間を比較すると、川崎区、中原区、宮前区では罹患率が上昇し、逆に幸区、高津区、多摩区、麻生区では若干ではあるが減っている（図14）。しかし各区の大気汚染物質濃度変化

大気汚染と喘息への再考

との間に一定した相関性は見出せない⁹⁾。また1972年と2011年の2つの時期で比較してみると、この約40年間に全ての区において大気汚染の大幅な改善にもかかわらず罹患率は幸区を除き逆に2倍以上になっている（図15）。また1972年では川崎区内の川崎、大師、田島の3つの一般局平均SO₂が0.051ppm、NO₂が0.033ppmで罹患率が3.8人であるのに対して、北部の多摩区ではSO₂が0.024ppmとNO₂が0.026ppmと低いが、罹患率は4.6人と逆に高くなっている^{7), 8), 9)}。さらに1975年の1～5歳の小児喘息罹患率の調査⁷⁾において、SPMの川崎区平均が0.078 mg/m³、多摩区が0.067mg/m³であるが⁹⁾、罹患率はそれ

ぞれ12.5人、27.8人と逆転している^{7), 8)}。なお区間の比較においては母集団の大きさなども考慮する必要があると思われる。

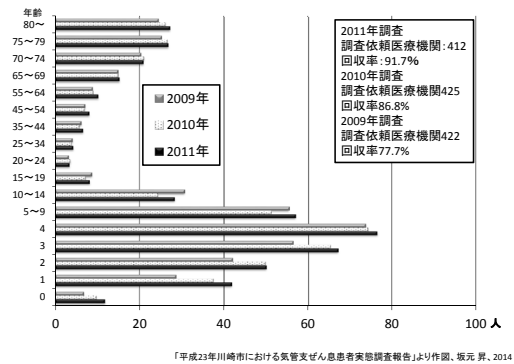


図5 川崎市内の年齢階級別患者数（人口千対）

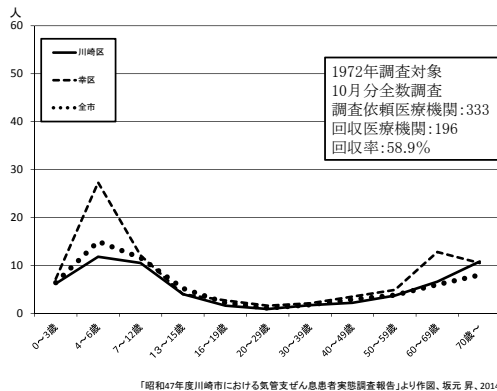


図6 1972年 年齢・区別気管支喘息患者数（人口千対）

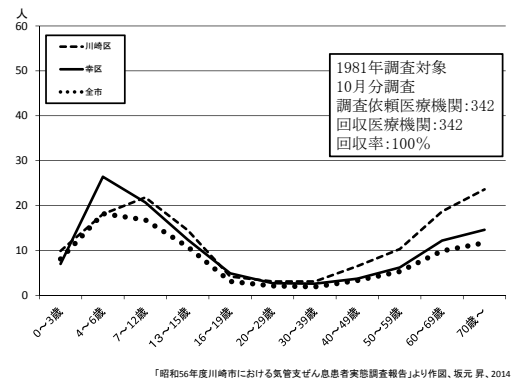


図7 1981年 年齢・区別気管支喘息患者数（人口千対）

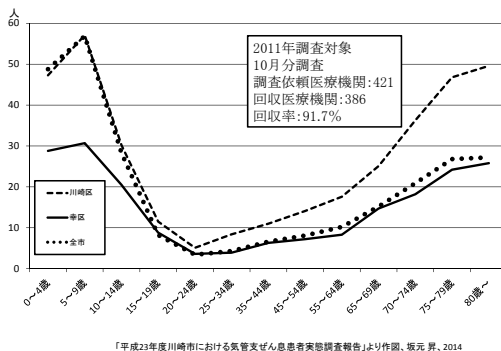


図8 2011年 年齢別気管支喘息患者数（人口千対）

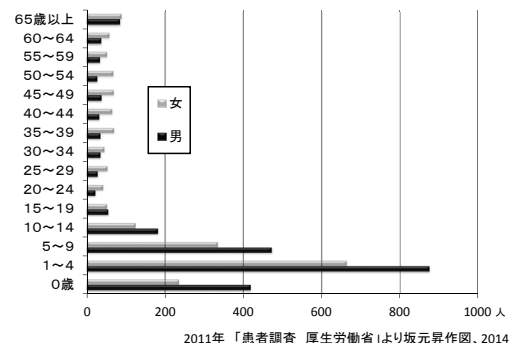


図9 2011年全国の年齢階級・男女別外来受療率（人口10万対）

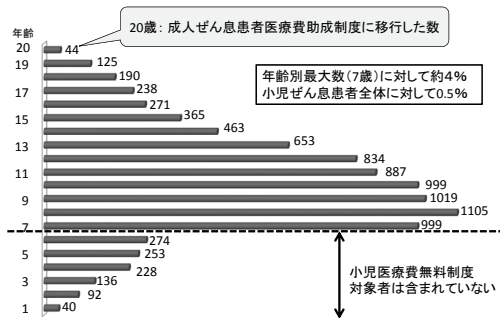


図10 川崎市小児ぜん息患者医療費支給制度対象者数の年齢分布

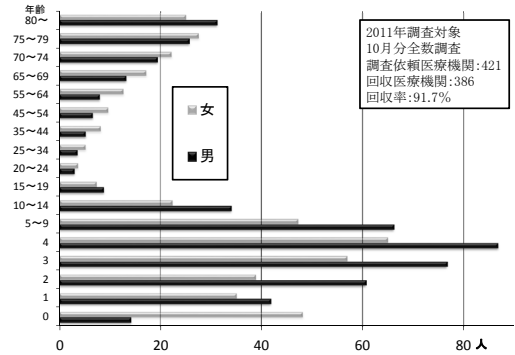


図11 2011年川崎市における気管支ぜん息患者実態調査報告より作成。坂元 昇、2014

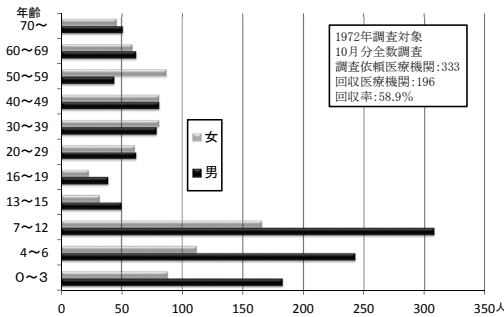


図12 1972年川崎市における気管支ぜん息患者実態調査報告より作成。坂元 昇、2014

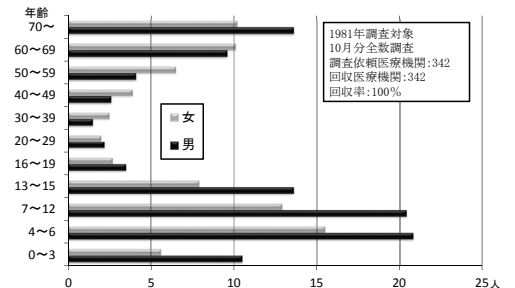


図13 1981年川崎市における気管支ぜん息患者実態調査報告より作成。坂元 昇、2014

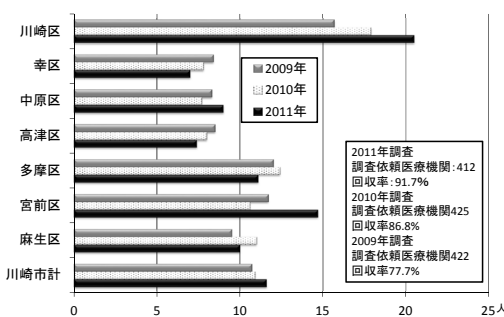


図14 川崎市の区別患者数 (人口千対)

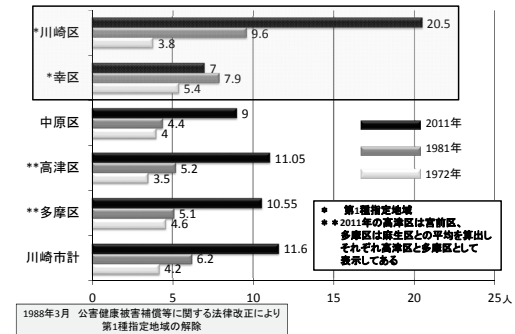


図15 川崎市の区別患者数の年次推移 (人口千対)

V 川崎市の気管支喘息対策

川崎市では1970年1月に国の制度より1か月先駆けて「川崎市大気汚染による健康被害の救済措置に関する規則」により公害被害者救済制度を実施した。その翌年の1972年4月には「川崎市小児喘息患者医療費支給制度」を12歳以下の児童を対象に開始した。1988年3月に公害指定地域の解除により、「川崎市小児喘息患者医療費支給制度」を全国で初めて20歳未満に拡大した²²⁾。さらに1991年2月には旧公害指定地域である川崎区・幸区に1967年1月1日から1988年2月末日の間に3年以上居住したことのあつた20歳以上の気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫患者対象に要綱による「成人呼吸器疾患医療費助成制度」を開始した。そして2007年1月には20歳以上の気管支喘息患者を対象に条例による「成人喘息患者医療費助成制度」を市内全区で開始した²³⁾。

東京都は2008年に、「東京大気汚染訴訟」の東京高裁での和解事項として川崎市と同様な「成人喘息患者医療費助成制度」を開始した²⁴⁾。東京都は自己負担を全額負担するのに比べ、川崎市では市が自己負担3割のうち2割分を負担するものとなっている。この負担率の差の背景には東京都がその予算の三分の二を国、首都高速道路公団や自動車メーカーから補填されているのに対して、川崎市では全額川崎市の独自予算となっていることがある。2011年3月11日に東京都議会は、自動車排気ガス規制などの大気汚染対策などを国の責任において推進し、大気汚染による健康被害に対する総合的な救済策を検討するように求める意見書を提出した²⁵⁾。しかしその1年後、東京都では当初から予定されていた5年後の制度見直し時期を過ぎ、「局地的な大気汚染の健康影響に関する疫学調査²⁶⁾」で成人において因果関係が認められなかったことを受け、また2012年度において、NO₂及びSPMの濃度が都内のほぼ全ての大気測定局で

環境基準を達成していることなどから2014年度を最後に気管支喘息患者の新規認定を終了し、今まで認定した患者に対しては2015年度から自己負担率を川崎市の負担を下回る三分の一にする制度縮小方針を2013年12月5日の都議会で発表した²⁷⁾。

VI 大気汚染対策への再考

① 大気汚染と気管支喘息の因果関係についての疫学的調査

米国における大規模な調査では大気汚染が改善しているにもかかわらず、気管支喘息の罹患率が増えている^{5), 6)}。1996年から始まった環境省による大規模な「大気汚染に係る環境保健サーベイランス調査²⁸⁾」において、3歳児調査及び6歳児調査ともに大気汚染物質濃度を地域別や経年変化などから見ても喘息有症率の間に有意な関連性は認められないとの調査結果が示されている。また2011年5月に公表された我が国で唯一の自動車排気ガスと喘息発症との因果関係を調査する大規模な疫学研究である「局地的な大気汚染の健康影響に関する疫学調査報告書²⁶⁾」(いわゆるSORAプロジェクト)によると、1) 学童コホート研究においては「EC(元素状炭素)及び窒素酸化物(NO_x)推計曝露量を指標とした自動車排出ガスへの曝露と喘息発症との間に統計的に有意な関連性が認められたが、曝露量推計などに起因する不確実性が残り関連性の程度(大きさ)については不明である。また断面調査における喘息有症と調査1年間のEC及びNO_xの推計曝露量との関連性並びに喘息発症と幹線道路からの距離帯との関連性は、いずれも統計学的に認められなかった」とある。また、2) 幼児症例対照調査においては「喘息発症と幹線道路沿道における自動車排出ガスへの曝露との関連については、EC及びNO_x個人曝露推計値を指標とした主要な解析において統計学的に有意な関連性はみられなかった」とある。さらに、3) 成人調

査においても「自動車排出ガスへの曝露との関連性については、症例対照研究の主要な解析での喘息発症とEC及びNO_x個人曝露濃度帯のオッズ比が統計学的に有意ではなく、喘息との関連性を結論づけることはできなかった」とある。なお詳細は報告書を参照されたい。

また幼児と成人調査が学童のコホート研究に対して症例対照研究の研究デザインの弱さを指摘する意見もあるが、気管支喘息の調査の場合には症例対照研究で問題とされる“思い出しバイアス (recall bias)”²⁹⁾、つまり成人も幼児の保護者も気管支喘息罹患を覚えていないという可能性は低いと思われる。つまりこのことから幼児、成人の結論は学童コホートに比べ信頼性が劣るものとは一概には言えないと考えられる。

② 川崎市における大気汚染と喘息

川崎市の全ての区においてこの40年間に種々の大気汚染物質濃度が大幅に減少しているにも係らず、気管支喘息罹患率が幸区を除き概ね2倍以上も上昇していることが明らかになった。また市の平均値を見た場合もこの傾向は明らかである。また大気汚染物質濃度の高かった区とそうでない区との間に気管支喘息罹患率との相関性も見いだせない。むしろ1972年の段階では公害指定地域であった川崎区よりもそうでない多摩区の気管支喘息罹患率が約18%も高く、さらに1972年における川崎市全体の気管支喘息罹患率の平均値よりも川崎区のそれは9%も低いことも分かった。また小児と高齢者に高い罹患率が2相性に認められ、その間の20歳代の罹患率が最も低い年齢による罹患率の違いが明らかであり、さらに川崎市のデータでは小児期の気管支喘息のほとんどが成人喘息に移行していないことや、小児期は男児に、成人期には女性に多いという性差も認められる。仮に気管支喘息の発症の主因が大気の汚染によるも

のであるとすると、これらの種々のデータの説明は難しいと思われる。またこれまでの国の大規模な調査^{26), 28)}や海外のデータ^{5), 6)}も、今回の川崎市における調査結果を裏付けていると思われる。これについては小児における気管支喘息の原因の大半がダニを原因アレルゲンとするアトピー型で成人への移行は少なく、一方成人気管支喘息の多くは成人での初発が多く、過労、ストレス、感染症、老化、喫煙などが複合的に絡み合った非アトピー型が多いとの報告や²¹⁾、女性は気管支喘息の発症や増悪に性ホルモンの影響を受けやすいという報告からも説明できると思われる³⁰⁾。

③ 大気汚染による健康被害についての今後の課題

米国では従来から、少数人種など社会的な弱者や貧困と気管支喘息発症又は増悪との間に関係が認められるとの報告があったが^{31), 32)}、日本においては気管支喘息での通院が、1歳～3歳の貧困層で非貧困層より多いことが明らかになった³³⁾。特に小児のいる世帯での貧困化が進んでいる中において^{34), 35)}、気管支喘息増悪や発症の根底には経済的な事情に伴う居住環境の問題、医療へのアクセス不良や気管支喘息に関する知識の有無なども深く関係すると思われる。この意味において川崎市では貧困などの経済的理由による受療控えによるがおきないように、日本で最初に全年齢層に対して喘息医療費助成を行った自治体である^{22), 23)}。

また海外においては大気汚染、特にSPMやPM_{2.5}と気管支喘息など呼吸器疾患以外の、動脈硬化、心臓病、そして糖尿病といった疾病の発症との関係を示唆する報告が増えている^{37), 38), 39)}。また最近では自閉症など小児の発達障害との関係も示唆する報告もある^{40), 41)}。残念ながら我が国においては、気管支喘息など呼吸器疾患以外の疾患と大気汚染との研究調査はほとんど行われていない。

気管支喘息など呼吸器疾患以外の疾病の発生についての研究調査も今後必要と思われる。また各自治体に保管されていると思われる公害病被認定者の死亡診断書など関係書類が廃棄されない前に、大気汚染が実際どのような健康被害を及ぼしているのかを明らかにする意味でも公害病被認定者の死因などに関する疫学的調査を全国規模で実施することを国に強く提案したい。

文 献

- 1) 記録で見る大気汚染と裁判、独立行政法人環境再生保全機構ホームページ
- 2) Gauderman WJ. et al. Childhood Asthma and Exposure to Traffic and Nitrogen Dioxide. *Epidemiology* 2005; 16: 1-7
- 3) Wjst M. et al. Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *BMJ* 1993; 307:596-600
- 4) Künzli N. et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; Vol.356:795-801.
- 5) Surveillance for Asthma -United States, 1960-1995, *MMWR, CDC*, 1998, April, 47 (SS-1): 1-28
- 6) National Surveillance for Asthma -United States, 1980-2004, *MMWR, CDC*, 2007 : October 19, 56(SS08) 1-14;18-54
- 7) 公害健康被害調査 -この10年- 社団法人川崎市医師会、1979年9月
- 8) 川崎市における気管支ぜん息患者実態調査報告（昭和56年、平成21、22、23、24年度調査分度分） 社団法人 川崎市医師会
- 9) 大気環境情報、毎年度の測定結果、川崎市ホームページ
- 10) 川崎大気汚染公害訴訟判決文、横浜地裁川崎支部、1998年8月
- 11) 患者調査、厚生労働省
- 12) 昭和48年版環境白書 - 公害の現況および公害の防止に関して講じた施策 - 第2章 大気汚染の現況と対策 - 第2節 自動車公害の現状と対策 - 3 自動車排出ガスの規制強化
- 13) 自動車販売業研究会 自動車販売業WG 報告書 経済産業省2008年9月
- 14) 平成5年版環境白書、各論、第2章大気汚染・騒音・悪臭の現況と対策、第2節各種の大気汚染物質対策 1993
- 15) 首都圏1都3県の条例によるディーゼル車規制、九都県市あおぞらネットワークホームページ
- 16) Health effects of particulate matter. World Health Organization 2013
- 17) 東京都大気汚染医療費助成制度の運用状況及び大気汚染物質と健康影響に関する調査研究報告書 2012年3月
- 18) 平成23年患者調査、政府統計の総合窓口、2011
- 19) 平成22年度川崎市小児ぜん息患者医療費支給制度患者集計」川崎市資料 2011年
- 20) 平成22年度川崎市成人ぜん息患者医療費助成制度患者集計」川崎市資料 2011年
- 21) 平成22年度リウマチ・アレルギー相談員養成研修会テキスト、厚生労働省
- 22) 川崎市小児ぜん息患者医療費支給事業、1972年4月、改定1988年3月
- 23) 川崎市成人ぜん息患者医療費助成条例、2007年1月、改正2011年
- 24) 東京都大気汚染に係る健康障害者に対する医療費の助成に関する条例、2008年3月
- 25) 「大気汚染による健康被害に対する総合的な対策に関する意見書」、東京都議会議長、2011年3月11日
- 26) 局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査報告書、環境省、平成23年5月
- 27) 平成二十五年東京都議会会議録第十六号〔速報版〕、2013年12月
- 28) 大気汚染に係る環境保健サーベイランス調査結果（平成8年度～平成23年度）、環境省
- 29) Grimes,DA. and Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*; 2002; 359:248-252
- 30) Lange P. Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population. *Thorax* 2001; 56:613-616
- 31) Ostro B. Air Pollution and Exacerbation of Asthma in African-American Children in Los Angeles. *Epidemiology*. 2001;12:200-208
- 32) Akinbami LJ. et al. Trends in Asthma Prevalence, Health Care Use, and Mortality in the United States, 2001-2010, *NCHS Data*

- Brief 2012; 94:1-8
- 33) 阿部 彩「子どもの健康格差は存在するか：厚生労働省21世紀出生児パネル調査を使った分析」(国立社会保障・人口問題研究所) 2011年
- 34) 平成22年度国民生活基礎調査概況、2011年
- 35) Income Distribution and Poverty in OECD Countries, Growing Unequal? OECD 2008
- 37) Kaufman JD. et al. Prospective Study of Particulate Air Pollution Exposures, Subclinical Atherosclerosis, and Clinical Cardiovascular Disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution (MESA Air). *Am J Epidemiol* 2012; 176:825-837
- 38) Miller KA. et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Cardiovascular Events in Women. *N Engl J Med* 2007; 356:447-458
- 39) Pearson, JF. et al. Association Between Fine Particulate Matter and Diabetes Prevalence in the U.S.. *Diabetes Care*, October 2010;2196-2201
- 40) Andrea LR. et al., Perinatal Air Pollutant Exposures and Autism Spectrum Disorder in the Children of Nurses' Health Study II Participants, *Environ Health Perspect* 2013; 121; 974-984
- 41) Landrigan PJ. et al. Environmental Pollutants and Disease in American Children: Estimates of Morbidity, Mortality, and Costs for Lead Poisoning, Asthma, Cancer, and Developmental Disabilities. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110; 721-728

Reconsideration of relationship between asthma and air pollution – A comparison of the change in asthma prevalence and air pollutant concentration for the past forty years in Kawasaki City –

Noboru Sakamoto

Health and Social Welfare Bureau, Kawasaki City

Abstract

A causal relationship between the development of asthma and car exhaust gas has been accepted in some air pollution suit trials in Japan such as the ones in Kawasaki city. The Kawasaki courts have ruled that there is strong evidence associating the development of asthma with residents living within 50m of heavy traffic roads. Furthermore, in areas within 50m of heavy traffic roads, the concentration level of car exhaust gas exceeds the adequate conditions to maintain the plaintiff's health. Be noted that this study will not explain the biological mechanism as well as connection between asthma and car exhaust gas due to its complexity. Although air pollution levels have declined in the United States over the past several decades, asthma prevalence has been increasing for reasons not yet well understood. I therefore attempted to analyze the change in asthma prevalence rates over time by tracking the concentration of air pollutants such as sulfur dioxide (SO₂), nitrogen dioxide (NO₂), suspended particulate matter (SPM) for forty years and PM2.5 for ten years in Kawasaki city. According to my analysis it can be understood that asthma prevalence has been increasing even though air pollution levels declined dramatically in Kawasaki for forty years. I am not denying that there may be a relationship between the development of asthma and air pollution however according to the analysis above it is very difficult to prove their relationship as well. Recent surveys conducted in Japan also demonstrate that the development of asthma may not be directly related to the concentration level of air pollutants mainly caused by car exhaust gas. Though there is few to no research done in Japan, in the United States studies have shown that air pollutants, especially PM2.5, seem to be responsible for the development of diabetes, cardiovascular diseases, and developmental disorders rather than that of asthma.

In Japan we need to cover and analyze these diseases and not just asthma in Japan and it is absolutely urgent to conduct a nationwide epidemiological survey to find the true cause of death of people who deceased due to pollution-related diseases in Japan.

Key words :

Air Pollutant, Asthma, Kawasaki City, Environmental pollution

原 著

ブタクサ花粉症小史

小塩海平

東京農業大学国際農業開発学科

抄 録

日本ではあまり知られていない比較的古い文献を渉猟し、ブタクサ花粉症がアメリカで発見された経緯、ホワイトマウンテンズに形成された花粉症リゾート、ブタクサ駆除法の変遷、除草剤耐性を獲得したブタクサの出現、世界のいくつかの国への侵入状況などに関して、主としてGregg Mitmanの記述を中心に紹介を試みた。

キーワード：花粉症リゾート、雑草法、除草剤耐性、ブタクサ花粉症、文明雑草

1. Morrill Wymanによるブタクサ花粉症の発見

ブタクサ花粉症を発見したのはMorrill Wyman (1812-1903)である。当時、ヨーロッパの花粉症は、干し草を作る時期に発作が始まるため、最初の発見者であるJohn Bostockの頃から“Hay fever (干し草熱：従来「枯草熱」と訳されてきたが、枯草ではなく干し草が原因であり、枯草菌に由来するのでもないため、誤解を避けるために、本稿では「干し草熱」と訳した)”あるいは“June Cold (6月かぜ)”と呼び習わされてきた。しかし、アメリカでは、毎年症状が8月20日頃から始まる

ため、Wymanは1876年に出版した書物『秋カタル干し草熱および解説地図』で、新たに“秋カタル (Autumnal Catarrh)”という病名を提唱している¹⁾。厳密には、アメリカでは秋は9月から始まるのであるが、干し草熱の主たる原因が花粉であることを実験によって確かめたCharles Blackley (1873)の『夏カタル (Catarrhus Aestivus)あるいは干し草熱、干し草喘息の諸原因と性質に関する実験的研究』²⁾を意識し、ヨーロッパ、とくにイギリスの干し草熱とは異なることを強調して“秋カタル”と名付けたのであった。

Wymanは21歳でハーバード大学を卒業した1833年に初めて秋カタルに襲われ、翌年からは必ず8月20日から24日の間に発症するようになっていた。その後、1854年には、自分の経験を症例として取り上げて、ハーバード大学の医学部で講義を行っている。また1866年にはボストンで開催されたマサチューセッツ医学会で報告を行い、以下のような

〒156-8502

東京都世田谷区桜丘1-1-1

東京農業大学国際農業開発学科

小塩 海平

TEL : 03-5477-2736

FAX : 03-5477-4032

E-mail : koshio@nodai.ac.jp

梗概が6月2日のボストンジャーナルに掲載されている³⁾。

「ケンブリッジのWyman博士はこれまで未知であったある種のカタルないしかぜに関する報告を行い、“秋カタル (Autumnal Catarrh)”と命名した。本邦では毎年、2種類のカタルが発生する：夏カタル（通常バラかぜ、干し草熱、ないし6月かぜと呼ばれる）は5月の最後の週ないし6月の最初の週に始まり4～5週間継続する；もう一つが秋カタルであり、8月の最後の週に始まり9月の最後の週まで継続する。くしゃみや目の痒み、とくに涙丘の痒みと涙、おびただしい鼻水が、突如として発作的に始まり、激しく目を擦らずにはいられなくなる。くしゃみ、鼻水、鼻づまりは、突然やってくるのだが、去っていく時も、来た時と同様に、数分と経たないうちに、何事もなかったかのように去っていく。9月の第2週目には咳が始まるが、これはとくに乾燥したほこりっぽい天気の場合ひどくなり、強い東風が吹くと緩和する。症状は夜にひどくなり、時に喘息症状を伴うこともある。この病は9月の第3週には鎮静化し、10月の第1週、あるいは初霜の頃になると、完全に癒えてしまう」。

Wymanは数多くの症例を集めた結果、アメリカ以外の国では、秋カタルが起こらないか、起こっても極めて軽微であることに気がついた。例えば、21年間この症状を患っている女性が、1866年にヨーロッパに旅行したのだが、8月20日にベルンからパリに行き、9月6日にリバプールからニューヨークに船旅をしたところ、ヨーロッパ滞在中は何ともなかったのに、ニューヨークに到着したとたんに、発症した例を紹介している。またそれ以前にも、12年間に亘ってひどい秋カタルに悩まされていた女性が、1853年に、たまたまホワイトマウンテンズを旅行したところ、全く症状が現れず、翌年以降も、同様にして発症を免れていたことも聞いていた。

Wymanは9月の気温が華氏36－40度（2.2-4.4℃）を示す等温線が、9月に秋カタルの症状が終焉を迎える地域の境界線と極めてよく一致することを見だし、秋カタル汚染地図を作成した。

Wymanは何人もの患者たちからブタクサが極めて怪しいという報告を聞いており、人間だけでなく、馬も発症することがあるとの証言にも接していた。そこで、1870年の9月初旬に、Wymanはケンブリッジの自分の庭で花粉に覆われている満開のブタクサを集めて箱に詰め、海拔1,200フィート（366メートル）ほどのホワイトマウンテンズにあるリゾートホテルとして有名であったグレンハウスに運び込み、9月23日まで置いておいた。そこで包みを開け、Wymanと息子の二人で匂いを嗅いでみたところ、たちどころにくしゃみが出て鼻と目とのどの痒みに襲われ、鼻が詰まり、口蓋が腫れあがり、咳こそ出なかったものの、通常の秋カタルの症状がすべて現れ、翌日の午後になっても治まらない程であった。ところが、Jeffries Wymanは同じ旅の一行でありながら、ブタクサの箱を嗅がずにいたため、症状は一切現れなかった。Wymanはこの後3年に亘って同じ実験を繰り返しており、3年目の1873年には10月6日にヨーロッパ旅行から帰国し、10月27日にブタクサの匂いを嗅いだところ、やはり2日間に亘って症状が現れたことを記している。しかし、Wymanは室内で育てたブタクサを用いた実験で症状が現れなかったこともあり、秋カタルの原因をブタクサのみに帰することに躊躇を覚えていたようである⁴⁾。

2. 文明病としてのブタクサ花粉症

Beardは、花粉症は都会のナーバスな仕事に就いている上流階級のエリートの神経衰弱に起因すると考え、1881年に出版した『アメリカの神経症』⁵⁾では、現代文明、とくにアメリカ文明こそが、気候変動、食物、薬など、

さまざまな刺激物に過度に反応してしまう神経衰弱を作り出しているのだと述べている。蒸気機関、電信、定期刊行物などの急激な技術発達、リズムもメロディーも持たないノイズの蔓延、ビジネスの増加と科学的発見の連続、家庭問題や金銭トラブル、市民・宗教・社会における自由の普及、変化の激しい気候、またとくにアメリカの北部ないし東部地域の教養階級あるいは成功者などの“頭脳労働者たち”のあいだでは、急かされて勤勉に働く労働環境によって、神経過敏体質がつくりあげられるのだと結論した。このように過度に敏感になった神経が、夏の暑熱の影響下で、埃や太陽光、花粉などの外部物質によって、刺激を受けて発症に至るというのである⁶⁾。Morell Mackenzie (1889) も「干し草熱(花粉症)が最近になって蔓延するようになってきたのは、今世紀になって生み出された“神経”衰弱による疫病に起因しており、その最も初期の症状であることは疑いない。文化や文明が進歩するにしたがって音や色や形に対する過度の反応が次々と現代病を生み出しており、21世紀あるいは22世紀にもなれば、人類は神経を束ねたような純知性的な存在になってしまい、あたかもダイナマイトが詰まったカボチャのように、激情に突き動かされて自滅してしまうに違いない。私たちはそのようなやるせない全知の時代へとひた走っているのであるが、自然がついに機械に取って代わられる時、この世に花が存在したということを思い起こさせることが出来るのは植物博物館のひからびた標本だけになり、こうして干し草熱は、その原因である花粉と共に、この世から消え去ることになるであろう」⁷⁾と述べている。

3. 花粉症リゾートの形成

1880年代のアメリカでは花粉症は有閑階級の誇りと見なされており、花粉症リゾートが形成され、観光ビジネスが興隆した。8月

半ばになると、数千人もの花粉症患者たちが、毎年、ニューハンプシャーのホワイトマウンテンズやニューヨーク州北部のアディロンダック山脈、スベリオル湖やコロラド高原などに避難した⁸⁾。Gregg Mitman (2004)によれば、彼らは、毎年「予め計算された規則的な蝕(eclipse)」のようにやってくる“涙目”、“鼻水”、“くしゃみ”、“喘息”などを避けるために、都会の“デスクや説教壇、会計事務所”から避難してきたのである⁸⁾。癒しと娯楽を求めて避難してくる都会の花粉症患者たちは、アメリカで最も贅沢なりゾートに泊まりながら、都会から離れて自然を味わっている自分自身を、庶民とは区別された特権階級のブルジョワとして自己確認したのであった。花粉症リゾートに集まった紳士・淑女たちは、都会と自然の境界線を重視し、防衛線のこちら側には、都市文明の所産であるブタクサは侵入してこないものと考えていた。確かにブタクサは裸地を好む侵入雑草であり、純粋な自然においては火災や洪水の跡地くらいにしか安住の地を見い出すことが出来なかったのであるが、人間による開拓が拡大するにつれ、ブタクサも自らの地歩を固めていくことになった。つまり、ブタクサの繁茂はフロンティア精神に満ちたアメリカ文明の発達と表裏一体の関係にあり、ブタクサ花粉症は、開拓者たちが自然を陵辱したことに対する手痛いしっぺ返しとなったのである。

4. “文明雑草”としてのブタクサ

アメリカでは1920年代に中流階級のレクリエーションとしてオートキャンプが盛んになったのだが、ブタクサは「自然に帰れ」の標語のもとに自然公園に向かうアメリカ人とは異なり、逆コースをたどって版図を拡大していった。つまり、ブタクサは都会から自然へと人びとの流れに逆行し、自然の野生地から文明の荒廃地へと向かっていった。こうして、ブタクサは、“都市のゴミ溜に住むス

ラム街の住人”や“カワネズミ”、“空き家に住む不法定住者”、“無駄の多い破壊的な自然資源の探索に対する自然の報復”として、自らのアイデンティティーを獲得していった⁸⁾。ブタクサの分布は、言い換えれば、奪われし文化の地理を反映しているものであり、物理的な地形だけでなく、道徳的地形や社会的地形の分布を象徴するものとなった。そこで、公衆衛生局やソーシャルワーカー、市民団体などが、ブタクサ対策に乗り出すことになり、例えばデトロイトでは、1893年から1894年にかけての経済恐慌時に、市が所有する空き地を貧しい人々や無職の者たちに貸し出し、野菜やトウモロコシを作付けることによってブタクサを追いつくことを試みた。さらにアメリカ中で、とくに女性たちの団体によって、空き地に子供の遊び場や公園、緑地などがつくられるようになったのだが、合衆国干し草熱学会は、1910年代になって、有害な都市雑草を除去する政策を講ずるようロビー活動を行った。その結果、例えば1915年のミシガン雑草法では、ブタクサ (ragweed)、カナダアザミ (Canadian thistle)、トウワタ (milkweed)、野生ニンジン (wild carrot)、フランスギク (oxeye daisies)、アワダチソウ (golden rod) などが花粉症の原因となることを指摘し、ハイウェイ委員会は季節毎に2回道路の草刈り、市の土地所有者は自らの土地の除草を怠ってはならないことなどを定めている。また1916年のニューヨーク州有害雑草法修正では、ブタクサやカナダアザミを放置していた者に、5ドルから25ドルの罰金を科することを決めている。こうしてブタクサを野放しにしておくことは怠け者あるいは無法者を意味するようになり、ブタクサは、“道徳雑草 (moral weed)”となり、ブタクサの除去作業が、社会教育の一環として行われるようになっていった。ニューヨークが大恐慌に襲われた時には、就業促進局が1500人の求職者を投入し、132,6000,000平

方フィートの土地でブタクサ防除を行ったとのことである。

しかしWodehouse (1939) が指摘したように、雑草を引き抜いて焼却するのは、根本治療ではなく対症療法に過ぎず、このようにして攪乱された土地は、翌年、さらに多くのブタクサの温床となるのである⁹⁾。つまり、土地を適切に管理するということがないならば、ブタクサはその故郷である自然に戻ることはない。「花粉症というものは、土壌流亡や風食、洪水などと同じように、人々が自然資源を大量に乱獲したことに対する自然の応答である。表面流水によって丘陵に出来る巨大なガリー浸食 (gully erosion) や農場の建物を埋め尽くし、隣接する州にまで持ち運ぶ砂嵐、あるいは橋梁を一掃してしまう洪水などのような露骨な返答ではないかもしれないが、自然流の巧妙な返答である。この返答が極めて穏健であるために、それが私たちの無思慮な欲望に対して突きつけられているものなのだということになかなか気づかないだけのことである」。

5. 除草剤の開発とスーパーウィードとしてのブタクサの出現

合成オーキシシンである2,4-Dが第二次世界大戦後に広葉雑草の除草剤として開発されると、ブタクサ対策の事情は一変し、DDT散布による蚊の防除と並行して、2,4-D散布によるブタクサ防除が急速に広まっていった。ニューヨークでは1946年の夏に、厚生省の衛生監督局が市長と市議会の同意を取り付け、3000エーカーの共有地に対して、85万ガロンの農薬を散布している。1949年には、2,4-Dの製造は2000万ポンドにも達しており、DDTを凌駕するものであった¹⁰⁾。2,4-Dの散布は、ニューヨークのブタクサを一掃するものと予想され、ブタクサと共に他の植物も消滅してしまうことになり、とくにハイウェイの法面などでは、裸地になった地表面

の流亡をどのように抑えるかということが懸念されたが¹¹⁾、杞憂に終わった。

その後、アメリカでは、除草剤抵抗性を持つ遺伝子組換え作物の登場と表裏一体となった農業開発により、大量の農薬散布がヘリコプターや大型機械で行われる時代となったのだが、ブタクサは一掃されるどころか、却ってスーパーウィード（除草剤耐性雑草）として、私たちの前に立ち現れてきた^{12, 13)}。

いまや、このようなスーパーウィードとしてのブタクサ種子が、乾燥シリアル中に紛れて、アメリカから世界各地に拡散しつつある。とくにブタクサの侵入が深刻な問題となっているのは、ドイツ¹⁴⁾、フランス¹⁵⁾、オーストリア¹⁶⁾、スイス¹⁷⁾、およびハンガリー¹⁸⁾などのヨーロッパ諸国と日本¹⁹⁾ および中国²⁰⁾である。ブタクサは一植物体から、32,000個もの種子が生産されることが知られており²¹⁾、その防除は、上述のように至難の業である。さらにブタクサは、温暖化に伴って花粉飛散量が増加していることも知られており²²⁾、今後の対策について、いよいよ根本的な転換が求められている。敵はブタクサであるよりは、むしろ、現代文明そのものであるというべきであろう。

文 献

- Morrill Wyman(1876) Autumnal Catarrh Hay Fever; With Illustrative Maps. Hurd and Houghton
- Charles Blackley (1873) Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus (Hay-Fever or Hay-Asthma). London: Bailliere, Tindall & Cox, King William
- Morrill Wyman(1913) A brief record of the lives and writings of Dr. Rufus Wyman and his son Dr. Morrill Wyman. H. O. Houghton & Co. Cambridge, Mass
- Gregg Mitman (2003) Hay Fever Holiday: Health, Leisure, and Place in Gilded-Age America. Bulletin of the History of Medicine 77(3)600-635.
- George Miller Beard (1881) American Nervousness: Its Causes and Consequences, a Supplement to Nervous Exhaustion (Neurasthenia). New York: G. P. Putnam's Sons 27 & 29 West 23 V Street.
- George Miller Beard (1876) Hay-fever: or Summer Catarrh: Its Nature and Treatment. Including the Early Form, or "Rose Cold" ; the Later Form, or "Autumnal Catarrh" ; and a Middle Form, or July Cold, hitherto Undescribed. New York: Harper & Brothers, publishers, Franklin Square.
- Morell Mackenzie (1889) Hay Fever and paroxysmal sneezing: their etiology and treatment: with an appendix on rose cold. London J. & A. Churchill
- Gregg Mitman(2004)When pollen became poison: A cultural geography of Ragweed in America, In The Moral Authority of Nature. ed. Lorraine Daston and Fernando Vidal pp.438-465. The University of Chicago Press
- Wodehouse(1939) Weeds, Waste, and Hay Fever. Natural History 43: 150.
- Nicolas Rasmussen(2001) Plant Hormones in War and Peace: Science, Industry, and Government in the Development of Herbicides in 1940s America. Isis 2:291-316.
- Weinstein, Israel M.D., F.A.P.H.A., and Alfred H. Fletcher, F.A.P.H.A. (1948) Essentials for the Control of Ragweed. American Journal of Public Health 38: 664-669.
- Patzoldt W. L., Tranel P. J., Alexander A. L., and Schmitzer P. R. (2001) A common ragweed population resistant to cloransulam-methyl. Weed Science 49:485-490.
- Patzoldt W. L., and Tranel P. J. (2002) Molecular analysis of cloransulam resistance in a population of giant ragweed. Weed Science 50:299-305.
- Brandes D. and Nitzsche J. (2006) Biology, introduction, dispersal and distribution of common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) with special regard to Germany. Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutz 58:286-291.

- 15) Fumanal B., Chauvel B., and Bretagnolle F. (2007) Estimation of pollen and seed production of common ragweed in France. *Ann. Agric. Environ. Med.* 14:233-236.
- 16) Vogl G., Smolik M., Stadker L.-M., Leitner M., Essl F., Dullinger S., Kleinbauer I., and Peterseil J. (2008) Modelling the spread of ragweed: Effects of habitat, climate change and diffusion. *Eur. Phys. J. Special Topics* 161: 167-173.
- 17) Tamarcaz P., Lambelet C., Clot B., Keimer C., Hauser C. (2005) Ragweed (*Ambrosia*) progression and its health risks: will Switzerland resist this invasion? *Swiss Med Weekly* (135) 538-548.
- 18) Hartmann F., Toth C.S, Gracza L., Szentey L., Toth A., and Hoffmann-ne P. Z. (2005) Response of the atrazine-resistant common ragweed populations (*Ambrosia artemisiifolia* L.) to other triazines. *Novenyvedelem Hungary* 411:3-7. (Hungarian with English abstract)
- 19) 菅谷愛子ら (1997) ブタクサ属 (*Ambrosia* spp.; Ragweed) 花粉飛散量の増加について－埼玉県における秋期の主要アレルゲン花粉飛散状況の推移－ *アレルギー* 46 (7) 585-593.
- 20) Cheng L., Nakayama M., Shi H.B., Yin M., Mao X.Q., Yamasaki A., Sambe T., Enomoto T., Sahashi N., Shirakawa T., and Miyoshi A. (2004) Allergic sensitization to ragweed and orchard grass pollens among Chinese schoolchildren: An epidemiological study in Jiangsu province. *Jpn. J. Palynol.* 50:95-104.
- 21) Dickerson, C.T.Jr. and R.D.Sweet (1971) Common ragweed ecotypes. *Weed Science* 19:64-66.
- 22) Wayne P., Foster S., Connolly J., Bazzaz F. and Epstein P. (2002) Production of allergenic pollen by ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) is increased in CO₂-riched atmospheres. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 88:279-282.

Brief History of Ragweed Pollinosis

Kaihei Koshio

Tokyo University of Agriculture, Department of International Agricultural Development

Abstract

In this article, how and when autumnal catarrh, namely ragweed pollinosis was discovered in America, why hay fever resort in White Mountains could be escaped from ragweed pollen, changes in the way of ragweed eradication, and the appearance of herbicide resistant ragweed and so on are reviewed, mainly based on the report of Gregg Mitman.

Keywords :

Hay Fever Resort, Weed Law, Herbicide Tolerance, Ragweed Pollinosis, Civilization Weed

原 著

職業性アナフィラキシー

中村陽一

横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター

要 旨

アナフィラキシーは、急速に発現し、死にいたることのある重篤なアレルギー反応である。臨床的には、アレルゲンの摂取や暴露の後、数分から数時間で起こる皮膚・粘膜症状に、呼吸器症状、血圧低下による症状、持続する消化器症状のうち少なくとも一つが合併する場合にアナフィラキシーを疑う。初期治療の基本はエピネフリン注射、酸素吸入、輸液投与であり、H1 ブロッカーやステロイドは第2選択である。この数年間の本邦のアナフィラキシーによる死亡者数は、おおよそ年間50～70人であり、原因別では、ハチ刺傷と医薬品によるものが多い。ハチ刺傷は、林業、養蜂業、農業、造園業などの作業中に起こることが多く、林業従事者については、67.5%の職員がハチ刺傷を経験しており、そのうち11.1%でショック症状が起こっている。短時間で致死的な経過をたどることがあるため、重症者には特異的免疫療法が望ましい。その他、重要な職業性アナフィラキシーの原因としてはラテックスアレルギーがあり、最も重要な原因であるゴム手袋への暴露回数が多い職業は、医療従事者、食品取扱者、レストラン労働者、美容師、建設労働者、グリーンハウス労働者、庭師、画家、斎場労働者、警官、消防士、救急救命士、介護福祉士などである。職業暴露による感作率は、医療従事者(3～17%)、ゴム製品工場の労働者(11%)と報告されている。職業性アナフィラキシーが疑われる場合は、原因アレルゲンの特定と完全除去が原則であるが、完全回避が不可能な場合は、エピペン[®]自己注射の携帯が必要となる。

キーワード：職業性アナフィラキシー 昆虫刺傷 ラテックスアレルギー

1. 職業性アナフィラキシーとは

アナフィラキシーは、急速に発現し、死

にいたることのある重篤なアレルギー反応である。基本的な病態は、IgE抗体を介するアレルギー反応(即時型アレルギー)であるが、同抗体の関与なく類似の症状をきたす場合(アナフィラキシー様反応)も同様に扱われる。すなわち、非ステロイド性抗炎症薬(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs)全般への不耐症や造影剤に対する過敏反応などである。World Allergy

〒231-8682

横浜市 中区新山下3-12-1

横浜市立みなと赤十字病院 アレルギーセンター

中村 陽一

TEL: 045-628-6381

FAX: 045-628-6101 (代)

E-mail: nakamura.alle@yokohama.jrc.or.jp

Organization (WAO) は、アナフィラキシーを広く「重症で致命的な全身に及ぶ過敏症反応」と定義することを提唱し、IgEをはじめ、IgGや免疫複合体等の免疫学的機序による反応については「allergic anaphylaxis」、**「allergic anaphylaxis」以外のものは「non-allergic anaphylaxis」とすべきであるとしている⁽¹⁾**。本稿では、広義の用語としての「アナフィラキシー」を用いる。また、職場における原因物質への暴露により発症あるいは増悪するアナフィラキシーを「職業性アナフィラキシー」と定義する。

2. アナフィラキシーの症状と診断

アナフィラキシーの診断には、詳細な問診、すなわち症状発現の数時間前までの周辺状況（運動、薬物使用、飲酒、感冒罹患、旅行、月経など）および既知あるいは可能性の高いアレルゲンへの暴露とその後の急速に出現する症状に関する聴取が必要であるが、喘息発作、失神、不安・パニック障害、急性蕁麻疹などとの鑑別が難しく、コンセンサスの得られた診断基準は存在しない。WAOが問診内容や特徴的な症状に基づく臨床判断基準

（表1）を示している⁽²⁾。臨床現場では、食物、薬物、ハチ刺傷など、アレルゲンと疑われる物質の摂取や暴露の後、数分から数時間で起こる、皮膚あるいは粘膜症状（全身の蕁麻疹、痒痒、紅潮、口唇、舌、口蓋垂の腫脹など）に、呼吸器症状（呼吸困難、喘鳴、低酸素血症など）、血圧低下による症状（失神、意識消失、失禁など）、持続する消化器症状（嘔吐、痙攣性腹痛など）のうち少なくとも一つが合併する場合にアナフィラキシーを疑う。実際、皮膚・粘膜症状は頻度が高く、海外における臓器別アナフィラキシー症状の頻度については、皮膚・粘膜症状（90%）、呼吸器症状（40～60%）、循環器症状（30～35%）、消化器症状（25～30%）、その他（10～16%）と報告されている（表2）⁽³⁾。

3. アナフィラキシーの原因物質

アナフィラキシーの原因（症状誘発のトリガー）に関するいくつかの報告に共通するのは、小児では食物が多く、成人ではそれに加えて昆虫刺傷と薬物が多いことである⁽⁴⁻¹²⁾。ただし、かなりの比率で原因不明の場合があることも共通している。一例として、米国の

表1 アナフィラキシーの臨床判断基準（文献2より引用和訳、一部改変）

以下の3つの基準のうちの少なくとも一つを満たす場合にアナフィラキシーである確率が高い
1. 数分から数時間で突然発症する皮膚症状（全身蕁麻疹、痒痒や紅潮など）や粘膜症状（口唇・舌・口蓋垂の腫脹など）のいずれか或いは両者に加えて下記の2つのうちの少なくとも1つの合併 呼吸器症状（呼吸困難、喘鳴、低酸素血症など） 血圧低下・末梢循環不全症状（脱力、意識障害、失禁など）
2. アレルゲンあるいはその他（非IgE機序のアレルゲンや非アレルギー性の肥満細胞刺激因子）への暴露後に数分から数時間で突然発症する下記の4つのうちの少なくとも2つ以上の症状 皮膚・粘膜症状（全身蕁麻疹、痒痒や紅潮、口唇・舌・口蓋垂の腫脹など） 呼吸器症状（呼吸困難、喘鳴、低酸素血症など） 血圧低下・末梢循環不全症状（脱力、意識障害、失禁など） 長時間にわたり持続する胃腸症状（痙攣性の腹痛、嘔吐など）
3. 既知のアレルゲンへの暴露と考えられるエピソード（ハチなどの刺傷や特異的免疫療法の注射など）後に数分から数時間で起こる血圧低下（他の症状を伴わなくてもよい） 乳幼児・小児の場合は、収縮期血圧が年齢を考慮しても異常に低下*、あるいは平常時の70%未満に低下 成人の場合は、収縮期血圧が90mmHg未満、あるいは平常時の70%未満に低下

* 異常な低血圧とは、生後1ヶ月～1歳では70mmHg未満、1～10歳は（70mmHg+2×年齢）未満、11～17歳は90mmHg未満
正常心拍数とは、1～2歳は80～140回/分、3歳は80～120回/分、4歳以上は70～115回/分
乳幼児では、血圧低下やショックよりも呼吸困難が起こりやすく、ショックの前兆としては血圧低下よりも頻脈が目立つ

1990年から2000年の10年間にわたる後方視的疫学調査⁽¹³⁾では、食物(33.2%)、昆虫刺傷(18.5%)、薬物(13.7%)、造影剤(0.5%)、その他(9%)、不明(25.1%)であり、「その他」のうちわけとしては、ネコ、ラテックス、洗剤、運動などであった。暴露とアナフィラキシー発症率に関する知見としては、米国の一般市民でアナフィラキシー症状をきたす頻度が、昆虫刺傷者の0.5~5%、ペニシリン使用者の0.7~10%、造影剤使用者の0.22~1%、食物での頻度は0.0004%と報告されている⁽¹²⁾。すなわち、ハチ刺傷や医薬品に暴露する機会が多い職業では、感作率あるいは発症率が高いと推測される。職業性暴露の関与が大きい原因の代表は、ハチアレルギー(森林作業、庭師など)とラテックスアレルギー(医療従事者)である。

表2 アナフィラキシーの徴候と症状の頻度(文献3より引用和訳)

徴候と症状	
皮膚症状	90%
蕁麻疹と血管浮腫	85~90%
紅潮	45~55%
痒疹のみ	2~5%
呼吸器症状	40~60%
呼吸困難、喘鳴	45~50%
喉頭浮腫	50~60%
鼻炎	15~20%
めまい、失神、血圧低下	30~35%
消化器症状	
吐気、嘔吐、下痢、腹痛	25~30%
その他	
頭痛	5~8%
前胸部痛	4~6%
痙攣	1~2%

4. アナフィラキシーの疫学

アナフィラキシーの発症率や有病率は、一般認知度や診断精度の低さ、研究デザインの違いなどの理由により正確なものが存在しないが、おおよそのコンセンサスとして、10万

人につき約50~2,000件のエピソード、すなわち一人の人が生涯に発症する頻度が0.05%~2.0%と推定されている⁽¹⁴⁾。米国の1990年から2000年の10年間にわたる後方視的調査では、1年間の平均アナフィラキシー発症者が、10万人あたり49.8人であり、女性にやや多く(全体の55.9%)、年齢層別では、0~19歳が最も多かった(10万人あたり70人)。増減については、1990年の10万人あたり46.9人から2000年の58.9人へ増えていた。我が国では、平成19年度児童を対象としたアレルギー疾患に関する調査研究報告書⁽¹⁵⁾においてアナフィラキシーの有病率が児童生徒全体の0.14%と報告されているが、成人アナフィラキシーの発症率・有病率に関する報告はない。

我が国のアナフィラキシーによる死亡者数については、厚生労働省の人口動態統計資料より、おおよそ年間50~70人と考えられる⁽¹⁶⁾。原因別では、ハチ刺傷と医薬品によるものが多いが、図1のごとく、ハチ刺傷による死亡がやや減少傾向にあり、逆に医薬品による死亡が増加傾向にある。ハチ刺傷による死亡者数の減少はエビネフリン自己注射の普及によるものと考えられている。

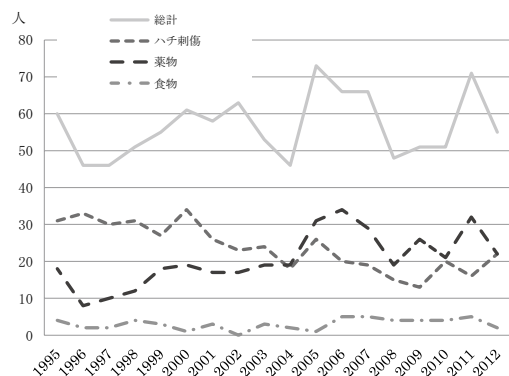


図1 本邦のアナフィラキシーによる死亡

厚生労働省：1995年~2012年 人口動態統計『死亡数、性・死因(死因基本分類)別』より作図

5. アナフィラキシーの急性期治療

アナフィラキシーは、様々な機序で肥満細胞と好塩基球から瞬時に遊離される化学伝達物質により引き起こされる全身性反応であり、急速に発現するほど重症度が高い。したがって、アナフィラキシーと判断すれば、アレルゲンと考えられる物質を除去して、下肢を挙上すると共に、即座にエピネフリン注射、酸素吸入、輸液投与を開始する。エピネフリンは、0.1%製剤を0.01mg/kg（最大用量は成人0.5mg、小児0.3mg）大腿部中央の外側に筋注し、血圧低下が改善しない場合は必要に応じて5～15分毎に再投与する。酸素は6～8L/分をマスクで開始するとともに、血管内脱水に対して1～2Lの等張性輸液を全開で点滴投与する。エピネフリンは $\alpha 1$ （血管収縮）作用による気道粘膜浮腫の改善と血圧低下・ショックの改善、 $\beta 1$ （心筋収縮力の増強）作用による心拍出量と心拍数の増加、 $\beta 2$ （気管支平滑筋の弛緩と脱顆粒抑制）作用による気道閉塞の改善と肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制などにより、生命の危機的な状況を是正する。虚血性心疾患等の患者にアナフィラキシーが生じた場合のエピネフリンの使用については注意が必要であるが、静注投与や大量投与を行わない限り、エピネフリン

投与の絶対的禁忌は存在しないとされる。 β ブロッカーやACE阻害薬を服用中の場合はエピネフリンが無効のことがあり、グルカゴンを使用することもある。 $H1$ ブロッカーはその効果が皮膚・粘膜症状に限られ、生命予後には寄与しないことからあくまで第2選択薬である。同様に $\beta 2$ 刺激薬の吸入も喘鳴や咳嗽などの下気道症状に対して実施するが、第1選択薬ではない。 $H2$ ブロッカーは $H1$ ブロッカーへの併用で紅潮や頭痛などの軽減効果があるとの記載もあるが確立したエビデンスではない。グルココルチコイドは炎症性蛋白を遺伝子転写レベルで抑制する。その効果には数時間を要するため初期治療における主役ではないが、1～72時間後に生じる二相性反応の予防効果が期待される。アナフィラキシーの初期治療の概要を表3に示す⁽²⁾。

6. ハチ刺傷によるアナフィラキシー

前述のごとく、ハチ刺傷による死亡は減少傾向にあるとはいえ、現在でも医薬品と共にアナフィラキシーの主要な死亡原因である。本邦のハチ刺傷によるアナフィラキシーは、林業、養蜂業、農業、造園業などの作業中に起こることが多い。報告の多い林業従事者については、1987年に営林署が全国22営

表3 アナフィラキシーの初期治療（文献2より引用和訳、一部改変）

最初に行うべき項目
1) アナフィラキシーを認識し治療するための文書化された緊急時用プロトコールを普段から携帯し習熟する。
2) 誘発因子が分かれば除去する（例えば、静脈内投与中の造影剤や薬物が疑わしいなら中止する）。
3) 救命救急の基本的評価（循環・気道・呼吸・意識状態・皮膚兆候・体重など）を行う。
速やかに実施すべき処置
4) 助けを呼ぶ（院内なら蘇生チーム、院外なら救急要請）。
5) アナフィラキシーと判断すれば、大腿部中央の前外側に0.1%エピネフリンの筋注（0.01mg/kg、最大用量は成人0.5mg、小児0.3mg）。実施時刻を記録し、必要に応じて5～15分毎に繰り返す。通常は1～2回で奏効する。
6) 患者を仰臥位、呼吸困難や嘔吐があればそれらに応じた体位にする。下肢を挙上させ、急激な起立や座位は避ける。
必要に応じて実施すべき処置
7) フェイスマスクか経鼻エアウェイによる高流量（6～8L/分）の酸素投与を行う。
8) 血管針あるいはカテーテル（内径14～16G）で血管確保し、生理食塩水を1～2L点滴静注する。 （最初の5～10分間に、成人は5～10ml/kg、小児は10ml/kg）
9) 必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。
状況評価の継続
10) 頻回かつ定期的に、血圧・心拍数・呼吸状態・酸素化を評価する。可能なら呼吸心拍装置でモニターする。

林局の職員 40,382 名について実施した調査で、67.5%の職員がハチ刺傷を経験しており、そのうち 11.1%でショック症状が起こっている⁽¹⁷⁾。ハチ刺傷時の局所反応が強い場合は再刺傷の 10~20%で全身症状が出現するとされ、短期間に 2 回刺されるとアナフィラキシーを生じやすいとも報告されている⁽¹⁸⁻²⁰⁾。刺傷の原因となるハチの種類は、アシナガバチ (73%)、スズメバチ (17%)、ミツバチ (1%) である^(21, 22)。ハチアレルギーの診断には皮内テストが最も感度が高いが⁽²³⁻²⁷⁾、国内では市販されておらず、日本アレルギー協会を介した抗原の輸入が必要である。一般臨床では、ハチ毒特異的 IgE 抗体の測定を実施するが、刺傷があった場合に発症がなくても数年間は結果が陽性となり、また、測定結果とハチ刺傷時の重症度は相関しないことなどから、診断には病歴の聴取が最も重要である^(29, 29)。予防策はハチ刺傷を避けることであるが、完全回避は不可能であり、エピネフリン自己注射 (エピペン®) の携帯が必須である。ハチ刺傷は 30 分以上経過すると致命的になる場合が多いため、速やかにエピペン®を筋注射し、近隣の医療機関に救急搬送する。ハチ刺傷の既往があり、次回刺傷時にアナフィラキシーショックを起こす危険の高い者に対しては、免疫療法が望ましい⁽³⁰⁻³³⁾。ハチの特異的免疫療法の効果は 90~98%と高率であり⁽³⁴⁻⁴⁰⁾、5 年以上の維持療法の後に中止した場合の再刺傷による全身反応は 10%以下にとどまるとされる^(18, 19, 41-43)。ただし、本邦では未だ保険適応が認められていない。

7. ラテックスアレルギー

ラテックスアレルギーは、感染症対策としてゴム手袋が使用される機会の多い医療現場で問題となることが多く、致死例はないものの、アナフィラキシーショックの報告がみられる。本症は、天然ゴムの原料であるゴムの木 (学名: *Hevea brasiliensis*, トウダイグサ

科) から得られる蛋白質成分に対する IgE 依存性反応によって生じる。原因となるラテックス製品は、医療用具では、ゴム手袋、輸液セット、歯科用ラバーダム、カテーテル、日用品では、ゴム風船、ゴム手袋、下着のゴムなどである⁽⁴⁴⁾。最も重要な原因であるゴム手袋への暴露回数が多い職業は、医療従事者、食品取扱者、レストラン労働者、美容師、建設労働者、グリーンハウス労働者、庭師、画家、斎場労働者、警官、消防士、救急救命士、介護福祉士などである。職業暴露による感作率は、医療従事者 (3~17%)、ゴム製品工場の労働者 (11%) と報告されている。一般集団におけるラテックスへの感作率は 1990 年代中頃に、3~9.5%であったが、ラテックス回避が促進された国では、2006 年までに 1%に減少した。ラテックスアレルギーの診断に向けたスクリーニング検査として特異的 IgE 抗体価が測定されるが、その感度は 50~100%と報告によって異なる。同抗体価が低値の場合でも臨床的に疑わしいならブリックテストを実施すべきであるが、標準化された試薬は存在せず、各々の専門医が独自に作成している試薬で実施されている現状である。詳細は、他書を参照されたい⁽⁴⁴⁾。

予防対策としては、ラテックス製品に触れる機会を最小限にとどめることであり、アトピー性疾患を有する者や家族にアトピー性疾患がある者は、より厳密な回避に努める。これらへの接触で少しでも皮膚・粘膜症状が生じた場合は、アレルギー学的検査を実施する。ラテックスアレルギーと診断されれば含有物質を完全に除去し、医療行為を受ける際には、ラテックス含有の医療用製品 (アンブリーバッグ、医療用接着テープ、医療用手袋、各種カテーテルと固定ツール、気管挿管チューブ、吸引チューブ、外科手術用ドレーンセット、血圧計カフ、コンドーム、心電図電極用パッド、注射シリンジ、聴診器、点滴セット、麻酔用バッグと回路など) に対して、非含有

の代替品を準備しなければならない。ラテックス製品により皮膚・粘膜症状が出現した場合は、接触した部位を水で洗浄し、抗ヒスタミン薬を内服させるとともに、引き続き全身症状が出現しないか数時間の観察が必要である。広範囲の蕁麻疹に対しては、内服ではなく点滴静注で抗ヒスタミン薬を投与し、二次反応予防のためにステロイド薬も使用する。呼吸器症状、持続する消化器症状やショックなどのアナフィラキシー症状が出現する場合には前述のエピネフリン他の処置を施す。ラテックスアレルギー歴のある者は、重篤な症状の経験がなくても、アナフィラキシー発症時のアクションプランを習得しておかなければならない。

8. 職業性アナフィラキシーの予防

ハチ刺傷とラテックスによるアナフィラキシーを中心に述べたが、他にも職業性の原因としては、パン製造業者の小麦アレルギーや美容師が扱う化粧品中物質によるアナフィラキシーの報告など様々な症例報告がある。職業性アナフィラキシーの予防策としては、原因アレルゲンや誘発因子の決定とその除去が基本であるが、ハチをはじめとする昆虫刺傷のように完全回避が不可能な場合は、原則としてエピネフリンの自己注射を携帯する。その他の一般的なアナフィラキシー対策としては、その発症に備えたアクションプランや情報カードの携帯も有用である。

【文献】

- 1) Johansson SG, et al: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003: J Allergy Clin Immunol 113: 5(832-836), 2004
- 2) Simons FE, et al: World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary: J Allergy Clin Immunol 127: 3(587-593. e1-22), 2011
- 3) Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: American College of Allergy, Asthma and Immunology: Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115(3 Suppl 2): S483-523
- 4) Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117(2): 391-7
- 5) Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1161-5.
- 6) Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 477-80
- 7) Simons FER. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: S161-81
- 8) Soar J, Pumphrey R, Cant A, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers. Resuscitation 2008; 77: 157-69
- 9) Brown SGA, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. Med J Aust 2006; 185: 283-9
- 10) Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2007; 62: 857-71
- 11) Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 584-91

- 12) Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med.* 2001 ; 161(1) : 15-21
- 13) Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 1161-5
- 14) Lieberman P, et al : Epidemiology of anaphylaxis : findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group : *Ann Allergy Asthma Immunol* 97 : 5 (596-602) , 2006
- 15) 文部科学省 : アレルギー疾患に関する調査報告書 : アレルギー疾患に関する調査研究委員会 2007
- 16) 厚生労働省 : 2006~2012年 人口動態統計「死亡数, 性・死因(死因基本分類) 別」
- 17) 松浦誠 : 蜂の生態と蜂毒. *皮膚* 1990 ; 32 : 1-5
- 18) Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr.* 1984 ; 104(5) : 664-8
- 19) Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, et al. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol.* 1984 ; 74(4 Pt1) : 494-8
- 20) Pucci S, Antonicelli L, Bilò MB, et al. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994 ; 49(10) : 894-6
- 21) 生井聖一郎, 牧野莊平 : 栃木県下における野生ハチ過敏の疫学的ならびに免疫学的検査. *アレルギー* 1984 ; 33 : 344-56
- 22) 生井聖一郎, 牧野莊平 : 昆虫アレルギー2 : 野生ハチアレルギーの頻度と実状. *アレルギーの臨床* 1988 ; 88 : 21-6
- 23) Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity : a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 ; 114(4) : 869-86
- 24) Aalberse RC, Koshte V, Clemens JG. Immunoglobulin E antibodies that cross react with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol.* 1981 ; 68(5) : 356-64
- 25) Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 182-4
- 26) Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 ; 4 : 297-306
- 27) Hamilton RG. Responsibility for quality IgE antibody results rests ultimately with the referring physician. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ; 86 : 353-4
- 28) Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy : a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 439-47
- 29) Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 760-6
- 30) 平田博国, 林ゆめ子, 福田健 : 従業者の疫学調査. 2-5 蜂アレルギーの疫学調査と対応. *職号アレルギー*. 中村晋, 荒記俊一(編). pp252-9. 永井書店, 東京, 2011
- 31) 谷口裕子, 大滝倫子. 特集 : アナフィラキシー 2. ハチとアナフィラキシー. *皮膚アレルギーフロンティア* 2007 ; 5 : 139-44
- 32) 平田博国, 林ゆめ子, 渡部峰明, 他 : 典型的アレルギー疾患における免疫療法-ハチアレルギー-. *喘息* 2011 ; 24(1) : 28-35
- 33) Münstedt K, Wrobel D, Kalder M. Efficacy of venom immunotherapy in beekeepers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010 ; 20(1) : 58-62
- 34) 国有林野事業安全管理研究会編 : 蜂刺さるの予防と治療 (初版). 東京. 林業木材製造業労働災害防止協会. 1996
- 35) Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978 ; 299 : 157-61
- 36) Muller U, Thurnheer U, Patrizzi R, et al. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus whole body extract. *Allergy* 1979 ; 34 : 369-78

- 37) Nataf P, Guinépain MT, Herman D. Rush venom immunotherapy : a 3-day program for hymenoptera sting allergy. Clin Allergy. 1984 ; 14(3) : 269-75
- 38) Bernstein JA, Kagen SL, Bernstein DI, et al. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. Ann Allergy 1994 ; 73 : 423-8
- 39) 平田博国, 湯川龍雄, 山田吾郎ほか : ハチアレルギー患者における急速減感作療法 (Rush Immunotherapy ; RIT) の臨床的効果. アレルギー 1999 ; 48 : 1331-6
- 40) Hirata H, Asakura T, Arima M, et al. Efficacy and safety of rush immunotherapy in patients with Hymenoptera allergy in Japan. Asian Pac J Allergy Immunol. 2003 ; 21 : 89-94
- 41) Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, et al. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. J Allergy Clin Immunol. 1996 ; 97 : 579-87
- 42) Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004 ; 351 : 668-74
- 43) Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. N Engl J Med 1990 ; 323 : 1601-3
- 44) 日本ラテックスアレルギー研究会編 : ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン 2009 : 協和企画, 2009年12月5日

Occupational anaphylaxis

Yoichi Nakamura, M.D.

Medical Center for Allergic and Immune Diseases,
Yokohama City Minato Red Cross Hospital

Abstract

Anaphylaxis is a serious, life-threatening generalized or systemic hypersensitivity reaction. Clinical diagnosis of anaphylaxis is usually based on acute onset of an illness with involvement of the skin-mucosal tissue and at least one of respiratory compromise, reduced blood pressure or associated symptoms and persistent gastrointestinal symptoms after exposure to a likely allergen for the patient. Prompt injection of epinephrine is the first-line medication of choice in anaphylaxis. The death due to the anaphylaxis in Japan is currently about 50-70 people a year, mainly by stinging insects and medication allergy. Major causes of occupational anaphylaxis are considered as insect venoms and rubber latex. The key to long-term prevention of recurrence is trigger avoidance and, if relevant, allergen immunotherapy. For patients at risk for anaphylaxis recurrences, self injection of epinephrine is necessary.

Key words :

Occupational anaphylaxis Stinging insects Latex allergy

原 著

美容石鹸使用後発症した即時型コムギアレルギー症の経過

岸川禮子、杉山晃子、嶋田清隆、西江温子
石松明子、下田照文、岩永知秋、西間三馨

国立病院機構福岡病院臨床研究部

要 旨

背景と目的) 加水分解コムギ入りの美容石鹸(茶のしずく石鹸[®])を購入し、定期的に洗顔して数か月～数年後の2008年頃からコムギアレルギー歴が今までなかった使用者がコムギアレルギーやコムギ食品依存性運動誘発アナフィラキシー(WDEIA)を主訴としてNHO福岡病院を受診するようになった。受診患者の転帰を調査し今後の治療と他の人々への予防に役立てる。対象と方法) 2008年症例報告した例の現在までの転帰を調査し、これらの患者を含めた受診患者の経過をカルテと問診調査結果を検討した。当院では皮膚テスト、血液検査、食物運動負荷検査などで診断、治療、日常生活指導を行って経過観察を行っている。結果と考察) 2012年8月36名に問診表を送付し、1か月以内に24名(67%)が回答した。30歳代の女性が多く、症状は洗顔使用時の眼瞼浮腫、鼻炎・結膜炎、接触皮膚炎、蕁麻疹、アナフィラキシーショックなど多彩な症状が小麦食品摂取後に誘発され、石鹸中止にて症状は軽快するが、誘発症状は続き、薬剤を使用しながらあるいは小麦食品摂取と運動を調整しながら工夫して日常生活を送っていることが分かった。結論) 軽症化しているが完治例は非常に少なく、経過観察が必要である。

キーワード：小麦アレルギー、アナフィラキシーショック、食物依存性運動誘発アナフィラキシー、加水分解コムギ、石鹸による食物アレルギー

緒 言

福富ら¹⁾により報告された石鹸中に含まれる加水分解小麦が接触性に感作され、小麦運動誘発アナフィラキシーを来すことが明らかにされた洗顔石鹸(茶のしずく石鹸[®])は、2004年頃より販売されはじめ、数年間で460万人以上のひとが約4600万個を購入したといわれている²⁾。定期使用した一部の消費者が上記疾患を発症してとくにアナフィラ

〒811-1394
福岡市南区屋形原4-39-1
藤国立病院機構福岡病院臨床研究部
岸川 禮子
TEL : 092-565-5534
FAX : 092-566-0702
E-mail : kishi@mfukuoka2.hosp.go.jp

キシーを主訴として福岡市NHO福岡病院に紹介受診や、個人的にアレルギー科を受診するようになった。他の地区からも報告が見られており^{3~5)}、石鹸を定期的に使用しているうちに食物アレルギーを発症し、石鹸使用と食物アレルギーとの関連性はわかり難いが、症例報告¹⁾と患者の訴えがきっかけとなり、診断できるようになった。石鹸使用歴の問診が重要なポイントとなり、急速に増加した成人の小麦アレルギー症例を経験したのでその経過を報告する。

研究目的

今まで食物アレルギー歴がなく、加水分解小麦グルパール19Sを含有する茶のしずく石鹸®を定期的に使用するうちに小麦アレルギーや小麦依存性運動誘発アナフィラキシー(WDEIA: Wheat Dependent Exercise induced Anaphylaxis)を含む重症の即時型コムギアレルギーを発症した臨床像を明らかにし今後の予防・治療に役立てる

研究方法

対象は2008年5月から2011年9月までに当院を受診して上記疾患と診断された症例についてカルテよりレトロスペクティブに調査した。1) 当学会で2009年に症例報告した受診初期の典型的な2症例の転帰について経過観察した。2) 上記疾患と診断された36例について2012年9月26日に経過・自己管理についてのアンケート調査表を郵送して調査した。質問の内容は1) 今も症状があるかどうか、2) ある場合、コムギ食品摂取についての質問、3) 使用している薬剤、4) 症状がない場合、小麦食品の回避状況、5) 薬剤の使用状況、6) 症状ありの場合の症状の種類、7) 病院受診状況の7問である。返信用封筒を同封し、2012年10月末までの約1か月間に返信された24症例について解析した。

研究結果

1) 症例の経過

(37歳女性) 主婦。主訴: アナフィラキシーの精査・治療。既往歴: 小児期アトピー性皮膚炎(AD)、22歳AD再発、31歳時脳梗塞、右片麻痺があり、バイアスピリン®常時内服中であつた。現病歴: H19年(2007)秋頃より皮膚のかゆみが強くなった。H20年(2008)4月26日、グラタン摂取後30~40分歩行後、全身蕁麻疹が出現し、動悸、呼吸困難、意識消失となり救急搬送された。

2008年(H20年)5月2日、アナフィラキシーショックを疑い精査目的で当院に紹介された。WBC 6870/mm³ (Eo 9.5%), RBC421x10⁴/mm³, Hg 10.0g/dl, 肝機能正常、T.IgE 969 IU/ml, 特異的IgEスコアHD (5) ヤケヒョウヒダニ (5) スギ花粉 (3)、コムギ (3)、ヨモギ花粉 (2)、カモガヤ花粉 (1)、ブタクサ花粉・ネコ・コメ・エビ (0) であつた。小麦アレルギーと診断して食物回避、定期内服、誘発重症時のセレスタミン®, ポララミン® 頓服処方を行い経過観察した。経過: アレグラ®, バイアスピリン®を定期内服しているが、時々皮膚がかゆくなる。コムギ食品を極力回避しているが、ハンバーグ少量摂取、米パンの表面にわずかに付着したコムギ粉に反応して症状が誘発されていた。皮膚の痒みが強いため2008年(H20年)5月12日より皮膚科治療(タリオン®内服)を平行して行っていた。2008年(H20年)8月18日~20日希望にて負荷検査入院を行った。病棟で小麦食品摂取後15分後にリハビリ棟へ車椅子で移動した。摂取後一時皮膚の痒みが出現したが軽快したので検査を続行した。エルゴメーター運動開始4分後じんましん・呼吸困難出現のため運動を中止したが、アナフィラキシーショック状態となり救急処置を行った。翌日退院以来、外来治療を続けていたが、定期的に抗アレルギー薬内服中もわずかなコムギ食品で症状が誘発され、セレスタミン®内服後

救急室に複数回受診していた。

2008年（H20年）12月26日受診時、本人が気づいて愛用の石鹸を中止したら急に皮膚症状、他の症状が改善したと担当医師に告げた。2007年（H19年）8月から当該石鹸を全身に使用していた。開始後約2ヶ月目から皮膚症状が出現・悪化していた。石鹸使用を中止し、小麦食品を回避することで症状はかなり軽減した。以後、定期的に抗アレルギー薬を使用、小麦食品回避にて経過中であるが、2012年4月総血清IgE 567 IU/ml、特異的IgEスコアではコムギ（2）、グルテン（2）、 ω 5グリアジン（0）、2013年4月総血清IgE 561 IU/ml、特異的IgEスコアはコムギ（1）、グルテン（1）、 ω 5グリアジン（0）でより減少していた。

症状はまだ出現し、軽度に留まっているが、不安が強い問題を残している。

（56歳女性）。主訴：検査希望。

元来、薬物過敏症あり（ミノマイシン、アスピリンで発疹、クラリシッド、クラビットで口内炎）。

現病歴：2009年（H21年）9月、スパゲッティを摂取して30分間散歩した後、眼瞼腫脹が出現した。2009年（H21年）11月、感冒症状で風邪薬内服2回、ラーメン摂取後40分間散歩し、急に眼瞼腫脹、咳・痰、呼吸困難が出現した。近医の皮膚科を受診し、WDEIAを疑われた。精査目的で当院をweb siteで探して2010年（H22年）1月7日受診した。前医でゼスラン®、アドエア®が処方されていた。過去に学校の管理栄養士をしていたが、コムギを常時扱ったことはない。パン食が週3日ほどあり、家庭でたまにケーキを作る程度であった。2009年（H21年）1月から加水分解コムギの入った石鹸を毎日使用していた。洗顔後、眼瞼腫脹があったが、とくに気にしていなかった。WBC4770/mm³（Eo6.3%）、RBC 509 x10⁴/mm³、Hg14.9g/dl、CRP（-）、肝機能正常、T.IgE 436 IU/ml、特

異的IgEスコアHD・ヤケヒョウヒダニ（0）スギ・カモガヤ・ブタクサ・ヨモギ花粉（0）、コムギ（3）、グルテン（3）、オオムギ（2）、ライムギ（3）、オートムギ（1）、コメ・ゴマ・ピーナッツ・バナナ・ラテックス・コムギ花粉（0）、呼吸機能FVC2.64L、FEV_{1.0} 2.03L、FEV_{1.0}% 76.7%で正常範囲であった。

2010年（H22年）1月25日～1月28日 検査入院。リハビリ棟で施行した。第1日目のエルゴメーター運動負荷のみでは特変なかったが、第2日目、リハビリ棟でパスタ摂取10分後トレッドミルによる20分間漸増運動負荷後、身体の痒み、じんましん、眼瞼の痒み、咳が出現した。皮膚症状は無治療で軽快した。呼吸機能は運動後5分に1秒量が減少したが、10分後は元に戻った。退院後、石鹸を中止してコムギ食品を回避し、必要時のみ内服した。2010年（H22年）5月21日受診：WBC 3600/mm³（Eo 6.3%）、RBC483x10⁴/mm³、CRP（-）、肝機能正常範囲、T.IgE 436 IU/ml、特異的IgEスコアHD（0）ヤケヒョウヒダニ（0）スギ・カモガヤ花粉（0）、コムギ（3）、オオムギ（3）、ライムギ（2）であった。症状無しで経過中である。コムギ食品の摂取に関しては注意しながら摂取可。一度に大量摂取や疲労時の摂取を避けている。しかし加水分解コムギの皮膚テストはまだ陽性を示している。現在、小麦食品摂取と運動、解熱鎮痛薬剤服用との関係に留意しながら通常の生活をしている。治療薬剤はトン用し、使用してなくなった時に処方を受けているとのことであった。

2) 加水分解コムギ入り石鹸使用にてアレルギー症状を発症した症例の特徴

アンケート調査を郵送した36例は男性2名女性34名で平均年齢36.1 ± 8.7歳であった。回収された調査用紙は24名、回収率67%であった。

男性1名女性23名で平均年齢36.8 ± 10.5歳（17～56歳）で当院初診時よりアンケート

美容石鹸使用後発症した即時型コムギアレルギー症の経過

調査までの期間は2年以上が13名(54%)で、平均 23.8 ± 9.5 か月(12~52か月)であった。

図1に示すように当院初診時の主訴はアナフィラキシー7名(29%)、小麦依存性運動誘発アナフィラキシー9名(38%)、蕁麻疹4名(17%)、眼瞼浮腫/鼻症状2名(8%)、小麦食物アレルギー1名(4%)、アレルギー検査希望1名(4%)であった。質問の回答では今

現在も症状があるが17名(71%)で、なし7名(29%)であった。どんな症状が出現したかの回答では、無回答の1名を除いて16名中眼瞼腫脹8名(50%)、鼻症状7名(44%)、じんましん4名(25%)、アナフィラキシー2名(13%)、全身倦怠感2名(13%)、吐気1名(6%)、喘鳴・咳痰2名(13%)など重複して症状が見られた(図2)。

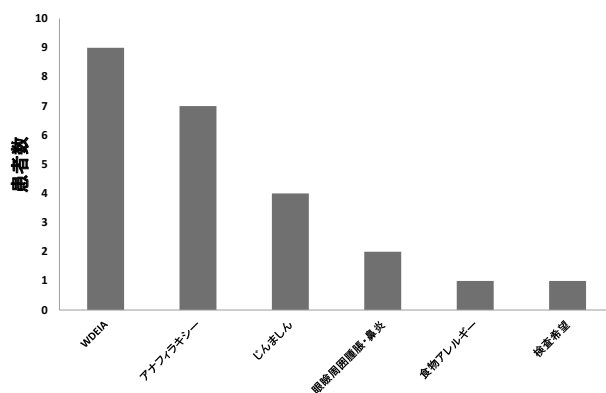


図1. 初診時の主訴

NHO福岡病院に2008~2011年9月までに受診した当該疾患患者中の36名に2012年9月にアンケート調査を行い、1か月以内に24名(回収率67%)から回答を得た。初診時の主訴を1患者1症状で示した。WDEIAとアナフィラキシーが約70%(16例/24例)を占めた。

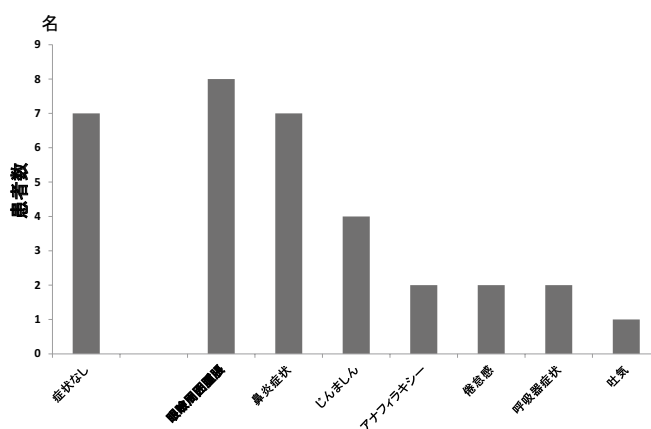


図2. 経過のアンケート調査時の症状(複数回答)

NHO福岡病院に2011年(H23年)9月までに受診した当該疾患患者中の36名に2012年9月にアンケート調査を行い、1か月以内に24名(回収率67%)から回答を得た。

調査時に症状なしが7名/24名(29%)で、眼瞼周囲浮腫、鼻、じんましん症状が主で、アナフィラキシー症状は2名/24名(8%)に減少していた。

さらに薬剤の使用頻度は、なし6名(25%)、薬剤使用ありが18名(75%)で、使用薬剤は18名中17名(94%)が抗アレルギー薬、セレスタミン®などの合剤を含むステロイド薬4名(22%)、MDI 1名(6%)であった。またエビペン®を準備している症例が1名(6%)であった。病院受診についての質問の回答は、受診なし3名(13%)、ほぼ定期に受診が14名(58%)、受診したいが時間がなく不定期や受診なしが7名(29%)を占めた。

小麦食品の摂取状況は、全面的に回避している5名(21%)、全く気にせず摂取している1名(4%)で、時間や量を工夫して摂取しているが18名(75%)と最も多く見られた。

考 察

2004年頃より福岡から美容石鹸として当該石鹸が全国的にインターネットなどを通して販売され、非常に多くの人々が購入して定期使用した。一部が2008年頃より上記疾患を発症して病院を受診しはじめた^{3~7)}。福岡病院でも紹介受診や、個人的にアレルギー

科を受診するようになった^{6, 7)}。2011年5月の報道以来、受診数は急増し、図3. に示すように2011年秋頃に受診数がピークを示した。日本アレルギー学会は特別委員会を設立し(委員長: 藤田保健衛生大学皮膚科 松永佳世子教授)²⁾、全国の症例が委員会で登録・集計されるようになった。加水分解小麦によるアレルギーとして診断基準が設けられ、石鹸使用後に発症した小麦アレルギー症状と加水分解小麦による皮膚反応(プリックテスト)陽性条件を満たすことがポイントである。診断を確実にするために加水分解小麦(グルパール19S®)の特異的IgE抗体をELISA法で測定することができるようになり、確実診断が可能となっている²⁾。当院では現在の時点で200名を超える茶のしずく石鹸®を使用後に何らかの症状を呈した患者が受診しているが、報道後は当初とは異なって加水分解コムギ皮膚テストは陰性を示し、症状が非典型的で上記診断ができない例が増加した。皮膚テスト、ELISA検査などの診断法が役に立っている。さらに診断困難な症例については従来

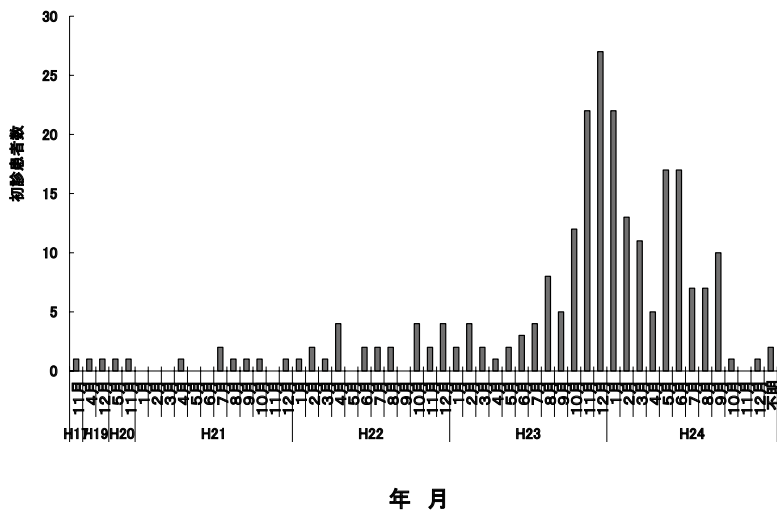


図3. NHO福岡病院を受診した患者数の推移

2008年(H20年)頃よりコムギアレルギー、アナフィラキシーを主訴とする初診患者が目立ち始め、2012年(H24年)5月の報道後、受診患者数が急増した。

の免疫検査法が応用された⁸⁾。加水分解コムギの皮膚テストは従来型のコムギアレルギーでは陰性所見であることがほとんどで例外はあるが、鑑別が可能であることが興味深かった。

当初、石鹸中のコムギ成分がどのようなものか不明で、成分表から加水分解コムギが含まれる茶のしずく石鹸[®]と含まれていない石鹸を選択してコムギタンパクをイムノブロット法による検出を依頼して図4.のような結果を得た。コムギタンパクのグルテン（30～36 k Dalton）を含む分子量が不特定なスメア状のタンパクが検出された。スメア状のタンパクは再現性があり、加水分解による変化と考えられた。

今回の症例はまだ茶のしずく石鹸[®]によるアレルギー発症が不明の頃から典型的な症状が反復して起こる症状の継続・悪化で受診した症例が多い^{6, 7)}。症例1はこれまでに小麦アレルギーと診断されて、小麦食品を極力回避しても症状が改善せず、バイアスピリン常時内服、石鹸使用、わずかな加水分解コムギ

入り食品を気が付かずに摂取していたため症状がさらに悪化した可能性が高かった。小麦に関する職業歴はなく、また環境中に小麦粉末を吸入、接触する機会はなかったが、元来アレルギー素因が強く、脳梗塞発症でバイアスピリンを常用するようになって食物アレルギー症状が誘発されやすくなったことが考えられた。米粉パンの表面の小麦粉で症状が出現しことを述べているが、米粉パン中にグルテンが含まれている可能性が高く、食物成分を注意深く観察する必要がある。アトピー素因が強く重症であり、今後バイアスピリン内服を中止するわけに行かず、小麦食品回避、抗アレルギー薬など治療を継続して現在に至っており、不安が強く生活の質が低下していた。この症例は負荷検査入院時、小麦食品を摂取したのみですでに症状が出現し始めていたと考えられ、摂取後極力動かないように指導し、車椅子で検査室まで移動したため目立たなかった可能性が高い。本症例検査後は食物運動負荷検査前に運動負荷検査のみを施行して、運動のみでは誘発されないことを

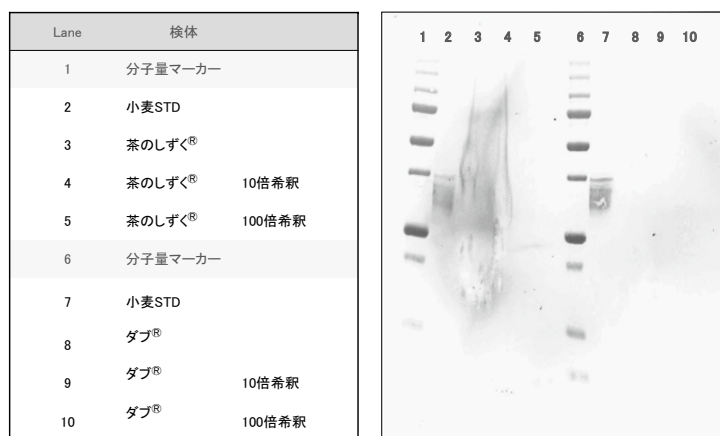


図4. 石鹸検体のウェスタンブロット試験結果

日本ハム（株）中央研究所の森下直樹氏が2010年（H22年）7月に茶のしずく[®]石鹸中のコムギ蛋白成分を検出する目的でコムギグリジンモノクローナル抗体を用いてウェスタンブロットを行った。茶のしずく[®]検体（lane 3）はバンドがブロード化し、不明瞭なスメア状となった。さらに茶のしずく[®]石鹸から1.74ppmのグリジンを含むコムギタンパク質が検出され、lane 8～10の小麦を含有しないコントロール（ダブ[®]）では陰性（0.03ppm以下）を示した。

確かめるようにし、小麦食品も移動時の動きが影響しないようリハビリ棟で摂取するようにした。症例2は加水分解コムギ入りの石鹸を定期に使用し、感作・発症したことが考えられた。典型例であるが、症例1に比較して軽症で経過し、石鹸中止と小麦食品を回避して症状は非常に改善し、血液中抗体価も減少した。比較的早期から小麦食品も上手に摂取できているが、転帰が良好であったのはアトピー素因が症例1より軽度で石鹸との関係に早期に気づいたことも大きな因子と考えられた。

一方、アンケート調査を回収できた24例を見ると当院受診時の年齢は17～75歳と幅が広く、平均37.4歳で、30代をピークに90%が30～50歳代の女性で占められた。特別委員会が全国の約2000名の登録者の年齢分布は40代にピークが見られているが²⁾、当院症例はやや若い年代が多く受診していた。一方、石鹸の使用頻度と部位は、2011年(H23年)年5月までに当院受診して診断された40例中5名が1日1回、33例が2回、2例が3回定期に使用していた。その80%以上が主に顔面に使用していた。症状出現までの使用期間を見ると平均 20 ± 13 か月で、2年前後での発症が多く見られた。年齢が若いほど早く出現し、高齢になるほど症状出現までの期間が有意に長かった⁶⁾。検査所見ではコムギ特異的IgE抗体、グルテン特異的IgE抗体陽性者が多いが、すでに小麦食品の摂取制限や気づいて石鹸使用中止例もあり、初診時陰性を示す例が見られた。石鹸中に含有している加水分解小麦のプリックテストを施行すると全例で陽性を示した。また食物依存性運動誘発アナフィラキシー症状を主訴として受診した症例や今後の食生活や運動について不安がある症例について、同意を得て小麦食品・運動負荷検査を行い、90%以上が陽性を示し、今後の生活指導を行った。負荷検査症例は女性が多く、平均年齢30代後半であった。石鹸が

高価であること、美容石鹸の必要性などから性・年齢の特徴が納得できる。受診時の主訴はアナフィラキシー・食物依存性運動誘発アナフィラキシーの頻度が67%と高く、内科受診時の症状の特徴であり、受診前に重篤な症状を経験した症例が多く見られた。当院を受診後、症状出現と食物または食物・運動との関係が判明し、石鹸使用中止、小麦食品回避、日常生活パターンの見直し、症状出現時の薬剤摂取などが基本的な対策であったが、食物運動負荷検査を施行した例では、より具体的に治療対策に役立った。今回の調査では当院を受診後平均2年以上の症例が半数を占めているが、小麦食品の摂取方法を時間・量の点で工夫しながら、薬剤を使用し、症状が出現しても局所反応で済んでいる症例が多かった。また局所反応の眼瞼症状、アレルギー性鼻炎症状は改善しにくいことが考えられた。また石鹸を中止して、食事摂取に気を付けた期間が長くても症状が続いている例があり、症例のアトピー素因や合併症などの影響が考えられた。定期的に病院受診している例は多く、時間がないので定期受診ができないなどの理由で病院受診をしていないが治療の他、不安をいだいて医療機関へ関心を残していた。今後さらに経過観察を行うとともに本症例が完治するかどうか、また精神面も含めて完治に要する期間を調査して行きたい。また、本症例が使用する可能性のある他の化粧品や食物に混じている小麦類および共通抗原性を有するものにも注意深く観察して行きたい。

謝 辞

当時、茶のしずく石鹸®でアナフィラキシーが惹起されることに気付いたのは患者の訴えとすでに症例報告を行ったNHO相模原病院福富友馬先生のコメントからで症例の原因追究ができたことを感謝します。また当初の確実な診断は食物運動誘発検査を行った。こ

のような検査方法と検査の場がすでに設定されていたNHO福岡病院の小児科・リハビリ棟スタッフに深謝します。さらに石鹸中の微量なコムギ蛋白の検出についてNHO福岡病院柴田留美子先生のコメントと実際検索していただいた日本ハム（株）中央研究所の森下直樹氏、松本貴之氏のご協力と資料提供に深く感謝します。

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 ClinImmunol 2011; 127 : 531-33.
- 2) 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報告および茶のしずく石鹸等に含まれた加水分解コムギ（グルパール19S）による即時型コムギアレルギーの診断基準（2011.10.11 委員会作成）、2011.
- 3) 千貫祐子, 金子栄, 崎枝薫ほか：石鹸中の加水分解小麦で感作され小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを発症した3例の解析. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergy 2011; 4 : 411.
- 4) 平郡真記子, 石井 香, 平郡隆明ほか：加水分解コムギ含有石鹸の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とその経過について加水分解コムギ含有石鹸の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とその経過について. アレルギー2011 ; 60 : 1630-40.
- 5) Hiragun M, Ishi K, Hide M.et al : The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap - secondary publication, Allergol. Int. 2013 ; 62:351-58.
- 6) 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 :1532-42.
- 7) 杉山晃子, 岸川禮子：加水分解コムギにより生じた小麦アレルギーについて、臨床免疫・アレルギー科、2012 ; 58 : 77-84.
- 8) Chinuki Y, Kaneko S, Dekio I et al : CD203c expressionbasedbasophil activation test for diagnosis of wheatdependentexercise-induced anaphylaxis. J Allergy ClinImmunol, 2012; 129 : 1404-06.

Follow up study the patients with severe wheat allergy associated with beauty soap including hydrolyzed wheat protein.

Reiko Kishikawa, Akiko Sugiyama, Kiyotaka Shimada,
Haruko Nisie, Akiko Ishimatsu, Terufumi Shimoda,
Tomoaki iwanaga and Sankei Nishima

The National Hospital Organization Fukuoka Hospital Clinical Research Center

Abstract

Rational) Since 2008 not small number of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, associated with beauty soap including high dose hydrolyzed wheat protein, have been consulted to our hospital.

We investigated the patients' clinical course for their treatment and the prevention to others.

Method) The patients were diagnosed by their clinical symptoms with skin prick test, blood test and wheat-exercised induced test and so on. Then we checked and estimated the each case of clinical records retrospectively, especially the typical two cases, from May 2008 to September 2012 in our hospital and we send questionnaire to the 36 patients at September 2012.

Results) The twenty four of 36cases (67%) were answered in a month. The thirties women were mainly diagnosed as wheat allergy due to hydrolyzed wheat after using the beauty soap. The symptoms or chief complaint were eye lid edema, rhinitis, conjunctivitis, contact dermatitis, urticaria, anaphylaxis and anaphylaxis shock. Especially most of all patients in our hospital had anaphyraxis shock and anaphyraxis symptoms after wheat eating and exercise. They have improved the symptoms after stopping face wash by the beauty soap and avoidance wheat eating during 2 years from first examination. About thirty percent of all have no symptom, but they still have taken medication and/or avoidance of wheat and exercise in each case.

Conclusion) We have not recognized the patients cured completely yet. We can follow their clinical course up in future.

keywords :

Wheat allergy, anaphylaxis shock, wheat dependent exercise induced anaphylaxis, hydrolyzed wheat protein, food allergy due to soap

原 著

アトピー性皮膚炎モデルマウスに対する ビスフェノールA経口曝露の影響

定金香里¹⁾ 市瀬孝道¹⁾ 高野裕久²⁾ 柳澤利枝³⁾ 小池英子³⁾

¹⁾ 大分県立看護科学大学生体反応学

²⁾ 京都大学大学院工学部都市環境工学専攻

³⁾ 国立環境研究所環境健康研究センター生体影響研究室

要 旨

【目的】アトピー性皮膚炎の増悪に、環境中の化学物質が関与しているのではないかと考えられている。ビスフェノールA (BPA) は、ポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料として使用されており、経口的に微量、生体内に取り込まれる可能性がある。本研究では、アトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて、低用量のBPAを経口曝露し、アトピー性皮膚炎様症状や病態にどのような影響があらわれるか検討した。

【方法】NC/Nga系雄マウスの耳介皮下にダニ抗原を投与し、アトピー性皮膚炎を発症させた。BPAの曝露濃度を最大無毒性量の $\times 1/400$ 、 $\times 1/20$ 、 $\times 1$ の3用量(それぞれ、0.0125, 0.25, 5.0 mg/kg/day)とし、抗原投与4日前から経口的に、週に1回、計4回投与した。BPA非曝露群には、溶媒のオリーブ油を同様に投与した。抗原投与24時間後に皮膚症状を経時的に観察し、スコア化した。また、血清中抗体量測定、病理組織の評価、耳介組織中の炎症関連タンパク量測定を行った。

【結果と考察】最大無毒性量の $1/400$ のBPA曝露で、統計的に有意ではないものの、BPA非曝露群より症状スコアが高い傾向がみられた。 $1/20$ 、最大無毒性量の曝露では症状に変化を認めなかった。皮下組織中好酸球、マスト細胞の浸潤も皮膚症状と同様の傾向を示した。一方、組織中の炎症性サイトカイン・ケモカイン類の発現や血清中の抗体産生に対してはBPA曝露の影響は弱かった。以上の結果から、最大無毒性量以下のBPA曝露がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響は弱いと考えられる。しかし、本研究で用いた高用量、中用量の経口曝露では各指標にほとんど影響が現れなかったのに対し、最も低用量の曝露では、炎症局所での炎症細胞の遊走・活性化に伴う皮膚炎増悪傾向が見られた。今後、さらに低用量でのアトピー性皮膚炎への影響を検討する必要がある。

キーワード：アトピー性皮膚炎，ビスフェノールA，経口曝露，最大無毒性量

〒870-1201

大分市大字廻栖野2944-9

大分県立看護科学大学生体反応学

定金 香里

TEL : 097-586-4432

FAX : 097-586-4386

E-mail : sadakane@oita-nhs.ac.jp

1. 緒言

ビスフェノールA (BPA) は、ポリカーボネート樹脂やエポキシ樹脂の原料として、多くのプラスチック製品に含まれている。ヒトへの曝露経路としては、経口が主であると考えられる。ポリカーボネート、エポキシ樹脂

の製造過程で、反応しなかった未重合のBPAが製品中に残存している。そうした食器や容器から溶出したBPAが食品に移行し、食事によって体内に取り込まれる。また、缶詰や飲料缶の内側にコーティングされている防蝕剤からの溶出によって、BPAが体内に取り込まれる場合もある。しかし、BPAに関しては、食品衛生法により含有濃度や溶出濃度が制限されており、食器やエポキシ樹脂がコーティングされた缶に入れられていた食品から検出されるBPA量は、微量であることが報告されている^{1, 2)}。

BPAは、内分泌かく乱作用が疑われており、各国で様々なリスク評価、有害性評価が実施された。日本では、Tylら(2002)が行ったラットの三世代生殖・発生試験から、BPAの最大無毒性量(NOAE)として、5mg/kg/dayを採用している³⁾。しかし、我々の研究グループは、NOAE以下のフタル酸エステル類(フタル酸ジエチルヘキシル、フタル酸ジイソノニル)を腹腔内に曝露すると、アトピー性皮膚炎様症状が増悪することを、動物を用いた実験によって明らかにした^{4, 5)}。これは、経口曝露に於いても同様の傾向があることがわかった⁶⁾。フタル酸エステル類は、プラスチックの可塑剤としてBPAと同様に広く用いられている化学物質であり、内分泌かく乱作用を有するとされている化学物質でもある。BPAにおいても、フタル酸エステル類と同様に、低用量曝露がアトピー性皮膚炎の増悪因子となる可能性が考えられる。

そこで本研究では、NOAE以下のBPAをアトピー性皮膚炎モデルマウスに経口曝露し、症状や病態にどのような影響が現れるか、検討した。

2. 方法

2.1 使用動物

日本チャールス・リバー(横浜)から購入したNC/Nga系マウス(オス、7週齢、SPF

グレード)、60匹を一群12匹とし、Saline + vehicle群、Der p + vehicle群、Der p + BPA 2.19群、Der p + BPA 43.75群、Der p + BPA 875群の5群に分けた。飼育環境は、温度23℃～25℃、湿度50～70%、明暗サイクル12h/12hで、水、飼料(CE-2型固形飼料; 日本クレア、東京)は自由に摂取させた。

2.2 BPA経口曝露

BPA(≥99%, CAS No. 80-05-7)は、Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA)から購入した。マウスへの1回投与量は、ラットの経世代生殖・発生毒性試験³⁾から得られたNOAE(5.0mg/kg/day)、その1/20(0.25mg/kg/day)、1/400(0.0125mg/kg/day)の3用量である。実際の1回投与量は、マウスの体重を25g、投与間隔を7日ごととして算出した量で、NOAE(5.0mg/kg/day)はマウス1匹あたり875μg、その1/20(0.25mg/kg/day)は43.75μg、1/400(0.0125mg/kg/day)は2.19μgとなる。BPA(2.19μg、43.75μg、875μg)をオリーブ油に溶解し、マウス1匹あたり200μlの液量で、それぞれ、Der p + BPA 2.19群、Der p + BPA 43.75群、Der p + BPA 875群のマウスに強制的に経口投与した。投与は週1回の間隔で、4回行った(図1)。Saline + vehicle群、Der p + vehicle群には同様の方法で、溶媒のオリーブ油を投与した。

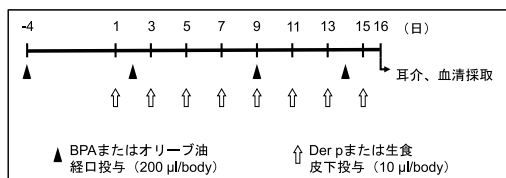


図1. 実験プロトコル

2.3 アトピー性皮膚炎の誘発

BPA初回経口曝露の4日後から、ダニ抗

原を用いたアトピー性皮膚炎誘発処理⁷⁾を開始した(図1). 5 μ g量の*Dermatophagoides pteronyssinus*の粗抽出物(Der p, LSL, 東京)を10 μ lの生理食塩水に溶解したものを抗原として, Der p群, Der p + BPA 2.19群, Der p + BPA 43.75群, Der p + BPA 875群のマウスの右耳介腹側に皮下投与した. この処理を2~3日間隔で, 計8回, 行った. Saline + vehicle群には, 溶媒の生理食塩水を投与した.

2.4 影響評価方法

抗原を投与する前と, 抗原を投与した24時間後の計9回, マウスの耳介を観察した. 乾燥・紅斑・鱗屑(0; 無症状, 0.5; 軽微, 1; 軽症, 2; 中等度), 痂皮・血痂・びらん(0; 無症状, 0.5; 軽微, 1; 軽症, 2; 中等度, 3; 重症, 4; 最重症), 耳介の肥厚(0; 0.35mm未満, 0.5; 0.35-0.5mm, 1; 0.5-0.65mm, 2; 0.65mm以上)の3徴候について評価し(最高点8点), 各徴候の合計点を皮膚症状のスコアとした. 耳介の肥厚は, 観察と同時期に耳介尖部から5mm内側の位置を, 厚み測定器(G-1 A, 尾崎製作所, 東京)を用いて測定した.

屠殺時に心採血して得た血清を用いて, 総IgE抗体濃度, Der p特異的IgG₁抗体価を測定した. 総IgE抗体濃度は, レビスIgE-ELISAキット(シバヤギ, 群馬)を用いて, Der p特異的IgG₁抗体価は, Takanoら(2006)の方法⁴⁾に従って測定した.

病理組織学的解析を行うために, 各群6匹のマウスの耳介を, 4%ホルマリン・リン酸緩衝液にて一晚, 4℃で固定し, 脱水, パラフィン包埋後, 薄切組織標本作製した. これをヘマトキシリン・エオジンまたはロングトルインジンブルー染色し, 光学顕微鏡下で好酸球数とマスト細胞数を数えた. 400倍の観察視野下, 耳介軟骨長0.1mm(好酸球)または0.4mm(マスト細胞)幅の垂線を耳介背側

の表皮層基底膜まで下ろし, 耳介軟骨, 垂線, 基底膜に囲まれた真皮組織内にある細胞を対象とした. 任意に選んだ9カ所の合計細胞数を一個体の細胞数とした. なお, マスト細胞については, 脱顆粒の程度を脱顆粒なし, 中程度, 重度にわけ, それぞれカウントした. またその合計をマスト細胞の総数とした.

各群, 6匹のマウスの耳介を液体窒素で瞬時に凍結後, Takanoら(2006)の方法⁴⁾に従って, 組織上清を作成した. ELISAキットを用いて, 組織上清中のinterleukin (IL)-4, IL-13, eotaxin, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , interferon (IFN)- γ (以上R & D systems, Minneapolis, MN, USA), IL-18 (MBL, 名古屋)を測定した.

2.5 統計解析

多重比較にはExcel統計(エスミ, 東京)を用いた. 等分散検定の後, 分散が等しいときはダネット検定を, 分散が等しくないときにはスティーラ検定を行った. 有意水準は5%とした.

2.6 倫理的配慮

本研究は, 大分県立看護科学大学, 研究・倫理安全委員会の承認を得て実施した. また, マウスの飼育は, 大分県立看護科学大学の「実験動物施設利用の手引き」に従った.

3. 結果

3.1 皮膚症状への影響

図2に皮膚症状の経時変化(A)と実験最終日のマウスの耳介像(B)を示す. Saline + vehicle群は, アトピー性皮膚炎様症状の発症を認めなかった. Der pを投与した4つの群では, 乾燥・紅斑やびらん形成などが観察され, 症状スコアの上昇が認められた. 最も低用量を投与したDer p + BPA 2.19群は統計的には有意でないが, Der p + vehicle群よりもスコアが高い傾向が見られた. 一方, Der

p + BPA 43.75群, Der p + BPA 875群では, Der p + vehicle群と同程度のスコアを示した。

3.2 血清抗体産生への影響

Der p + vehicle群は, Saline + vehicle群に対し, 有意に総IgE抗体濃度が上昇していた (図3A)。しかし, BPAを経口曝露した群ではいずれも, IgE抗体上昇は見られなかった。Der p 特異的IgG₁抗体価においても同様

にBPA経口曝露による抗体価の上昇は認められなかった (図3B)。

3.3 炎症細胞浸潤への影響

耳介組織中のマスト細胞数をカウントした結果, Der p + BPA 2.19群は統計的には有意でないが, Der p + vehicle群よりもマスト細胞の総数が増加する傾向が見られた (図4)。一方, Der p + BPA 43.75群, Der p + BPA 875群では, Der p + vehicle群と同程

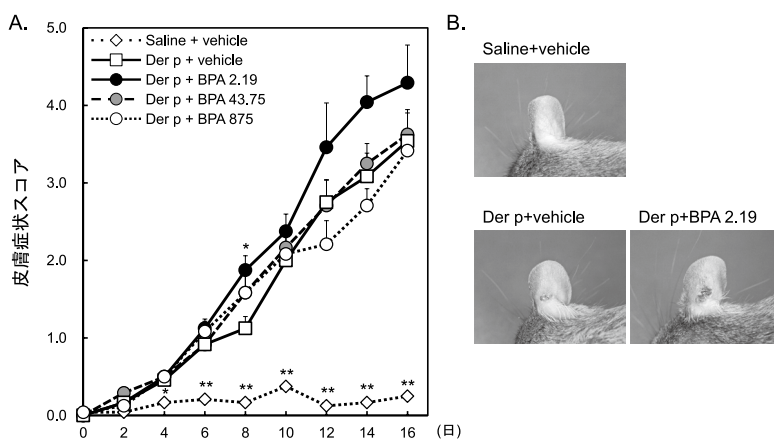


図2. 耳介皮膚症状

(A) 皮膚症状スコア Data; mean $\pm$ SE * p > 0.05, ** p > 0.01 vs Der p + vehicle
(B) 17日目 (実験最終日) のマウスの右耳介像

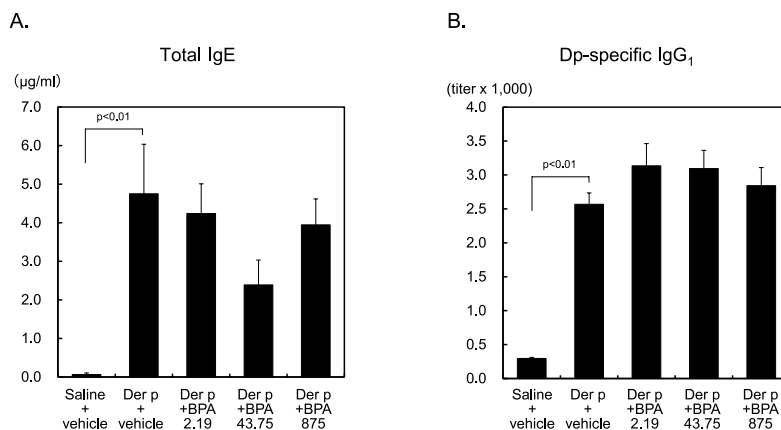


図3. 血清中抗体産生

(A) 総IgE抗体濃度 (B) ダニ抗原特異的 IgG₁ 抗体価
Data; mean $\pm$ SE

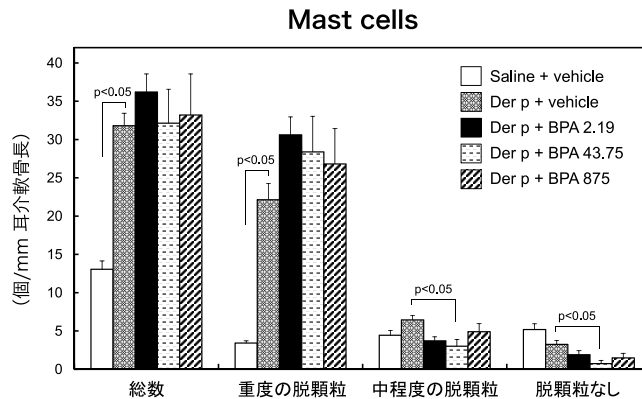


図4. 皮下組織中のマスト細胞数

Data; mean $\pm$ SE

度の値を示した。しかし、重度の脱顆粒を示すマスト細胞数においては、BPA経口曝露した群で増加する傾向にあり、Der p + BPA 2.19群は、他の2群よりも重度の脱顆粒を示すマスト細胞数が増加していた。

3. 4 組織上清中炎症性タンパク質産生への影響

耳介組織をホモジネートし、組織上清中の炎症性タンパク量を測定した。MIP-1 α は、Der p + vehicle群で、Saline + vehicle群に対し有意に産生量が増加し、BPAを曝露すると、統計的に有意でないが、Der p + BPA 2.19群とDer p + BPA 875群で、Der p + vehicle群よりもさらに増加する傾向が見られた(図6A)。IL-13量についても同様の傾向が見られた(図6B)。IL-18量については、Der p + BPA 2.19群とDer p + BPA 43.75群で統計的には有意でないが、Der p + vehicle群よりも値が上昇する傾向が見られた(図6C)。IL-4、eotaxinについてはBPA曝露の影響はみられなかった(Data not shown)。

4. 考察

本研究では、アトピー性皮膚炎モデルマウスにNOAEL以下の量のBPAを経口投与し、

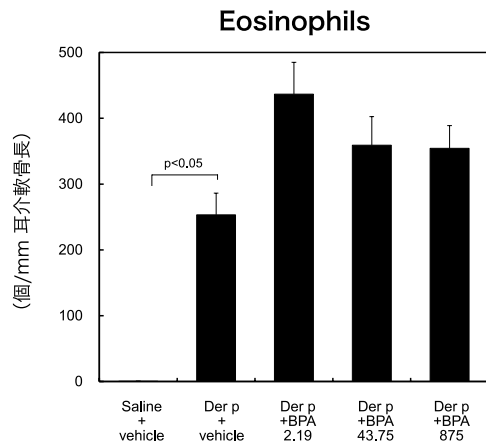


図5. 皮下組織中の好酸球数

Data; mean $\pm$ SE

症状や病態にどのような影響が現れるか検討した。その結果、症状や病態には統計学的に有意な増悪は認められなかった。しかし、NOAELの1/400量(2.19 μ g/animal)のBPA経口曝露により、症状の増悪や皮下組織中の炎症細胞の活性化傾向がみられた。

BPAは、1990年代に内分泌かく乱物質(環境ホルモン)が社会的関心を集めた際、その候補の一つに挙げられた物質である。vom Saalら(1998)は、0.002~0.02mg/kg/dayのBPAを経口投与された妊娠マウスの仔に、

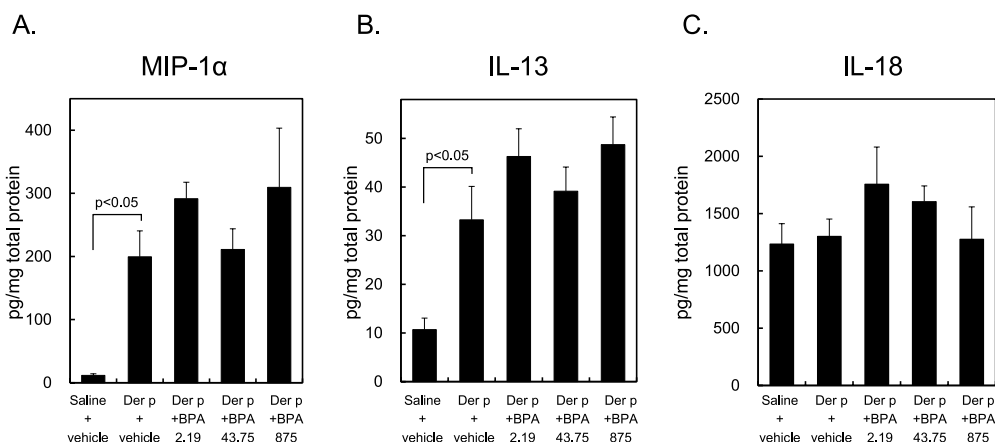


図6. 皮下組織上清中のサイトカイン・ケモカイン量

(A) MIP-1 α (B) IL-13 (C) IL-18Data; mean $\pm$ SE

雄性生殖器異常が認められたことを報告した⁸⁾。この量は、それまでの毒性実験で影響が見られた値の1000分の1以下の量であったことから、非常に衝撃的に受けとめられたが、その後の幾つかの報告では再現性が得られず^{9, 10)}、妊娠中の低用量曝露による胎仔、出生仔への影響については明確な判断が付けられていない。日本においても低用量BPA曝露の問題が検討されたが、再現性を認める実験結果が得られないことから、低用量における内分泌かく乱作用は疑問視されている。ただし、経済産業省（2002）は「内分泌かく乱作用の有無に関わらず、生殖・発生毒性による影響がみられることから有害性評価や曝露評価を踏まえてリスク評価を実施し、適切なリスク管理のあり方について検討すべき」とした¹¹⁾。こうした中、近年、低用量のBPAが免疫系・アレルギーに影響を及ぼすことが報告されている。Younら（2002）は、0.015, 1.5, 30mg/mlのBPAを含む飲用水を4週間、ICR系マウスに与えたところ、脾細胞におけるIFN- γ 、IL-18の転写活性が増強したことを報告した¹²⁾。疾患モデルを用いた実験では、Midoro-Horiutiら（2010）は、妊娠・授

乳中のBalb/c系マウスに飲用水としてBPA（推定摂取量：2mg/kg BW/day）を与え、出生仔にアレルギー性気管支喘息を発症させたところ、気道過敏性が亢進し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が増加することを報告した¹³⁾。また、血中IgG₁産生には影響が無かったがIgE産生が増加することも報告している。同様に母獣にBPAを経口投与し、成獣期の仔に肺炎を発症させたモデルでは、統計的な有意差は認められなかったが、幾つかの指標で、炎症の増悪が見られている¹⁴⁾。

アトピー性皮膚炎は、一般的にI型アレルギーの特徴を有するとされる。I型アレルギーでは、Th2細胞から分泌されるサイトカイン（IL-4, IL-13など）の産生が増加し、これに刺激されたBリンパ球から、IgE, IgG₁抗体産生が亢進する¹⁵⁾。また、マスト細胞、好酸球も重要な役割を果たす¹⁶⁾。マスト細胞にはIgEが結合し、抗原刺激により脱顆粒を生ずる。マスト細胞から放出される物質には、ヒスタミンやロイコトリエンなど様々な起炎症物質があり、これらが組織傷害を惹起する。また抗原の侵入により、好酸球性の炎症も誘導される。好酸球には、IgG₁が結合し、

抗原刺激により同様に脱顆粒し、炎症が生じる。本研究では、抗体産生には影響は見られなかったが、炎症局所に於いて、好酸球数やマスト細胞数、特に著しい脱顆粒を示すマスト細胞の数が増加する傾向が見られた。その傾向は、低用量のBPA投与群の方がむしろ強かった。

BPA曝露によって好酸球浸潤が亢進する傾向がみられたが、好酸球の遊走に関わるeotaxin産生には影響がなかった。一方、MIP-1 α ではBPA曝露により、増加する傾向があった。好中球遊走活性因子のMIP-1 α は、マウスのアレルギー性気道炎症の好酸球浸潤を誘導することが報告されている¹⁷⁾。BPAは、炎症局所のMIP-1 α 産生を亢進することによって好酸球の遊走を増強するのかもしれない。また、本研究では、IL-18産生の増加がみられた。IL-18は、IFN- γ の発現を誘発するサイトカインとして同定されたが、近年、IgE抗体を介さずに、アトピー性皮膚炎が発症することがわかり、その際、ケラチノサイトから産生されるIL-18が重要な役割を担っていることがわかった¹⁸⁾。BPAの経口投与により、これらのサイトカイン類の産生が亢進したことも、アトピー性皮膚炎様症状の増悪傾向に関与することが考えられる。しかし、全体的にBPA曝露は、サイトカイン産生に強い影響をもたらさなかった。

今回の実験で最も投与量の少ない1/400 NOAEL量のBPAが、最もアトピー性皮膚炎様症状や病態を増悪させる傾向が見られた。このことから、今後、さらに低用量での影響を検討する必要があると考えられる。また、本研究では、成体を用いて短期間の試験を行ったが、若齢期や経世代での影響について、さらには長期曝露の影響やBPA曝露終了後の症状・病態の変化についても検討する必要がある。

5. 結論

モデルマウスを用いて、NOAEL以下のビスフェノールAを経口曝露した結果、アトピー性皮膚炎様症状が増悪する傾向がみられた。本研究の結果は、低用量のBPAが、アトピー性皮膚炎を増悪しうる可能性を示唆するものである。

謝 辞

本研究は、環境省の環境研究総合推進費(S-2-12)により実施された。

引用文献

- 1) 河村葉子, 小谷野有希, 武田由比子, ほか. ポリカーボネート製品からのビスフェノールAの溶出. 食品衛生学雑誌 1998 ; 39 : 206-212.
- 2) 今中雅章, 佐々木久美子, 根本了, ほか. GC/MSによる各種食品中のビスフェノールAの分析. 食品衛生学雑誌 2001 ; 42 : 71-78.
- 3) Tyl RW, Myers CB, Marr MC, et al. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. Toxicol Sci. 2002; 68: 121-46.
- 4) Takano H, Yanagisawa R, Inoue K, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances atopic dermatitis-like skin lesions in mice. Environ Health Perspect. 2006; 114: 1266-9.
- 5) Koike E, Yanagisawa R, Sadakane K, et al. Effects of diisononyl phthalate on atopic dermatitis in vivo and immunologic responses in vitro. Environ Health Perspect. 2010; 118: 472-8.
- 6) Sadakane K, Ichinose T, Takano H, et al. Effects of oral administration of di-(2-ethylhexyl) and diisononyl phthalates on atopic dermatitis in NC/Nga mice. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2014; 36: 61-9.
- 7) Sasakawa T, Higashi Y, Sakuma S, et al. Atopic dermatitis-like skin lesions induced by topical application of mite antigens in NC/Nga mice. Int Arch Allergy Immunol. 2001; 126: 239-47.
- 8) vom Saal F, Cooke PS, Buchanan DL, et

- al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health*, 1998; 14: 239-260.
- 9) Ashby J, Tinwell H, Haseman J. Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1999; 30: 156-166.
- 10) Cagen SZ, Waechter JM, Diamond SS, et al. Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. *Toxicol Sci*, 1999; 50: 36-44.
- 11) 経済産業省. ビスフェノールA の有害性評価. 化学物質の安全確保対策:「内分泌かく乱作用を有すると疑われる」と指摘された化学物質の個別物質有害性評価について. <http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g20515b15j.pdf>. 2014年1月7日.
- 12) Youn JY, Park HY, Lee JW, et al. Evaluation of the immune response following exposure of mice to bisphenol A: induction of Th1 cytokine and prolactin by BPA exposure in the mouse spleen cells. *Arch Pharm Res*. 2002; 25: 946-53.
- 13) Midoro-Horiuti T, Tiwari R, Watson CS, et al. Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect*. 2010; 118: 273-7.
- 14) Bauer SM, Roy A, Emo J, et al. The effects of maternal exposure to bisphenol A on allergic lung inflammation into adulthood. *Toxicol Sci*. 2012; 130: 82-93.
- 15) Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003; 361(9352): 151-60.
- 16) Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 41: 298-310.
- 17) Lukacs NW, Strieter RM, Shaklee CL, et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha influences eosinophil recruitment in antigen-specific airway inflammation. *Eur J Immunol*. 1995; 25: 245-51.
- 18) Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, et al. IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 11340-5.

Effect of oral administration of bisphenol A on mite-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice

Kaori Sadakane¹⁾, Takamichi Ichinose¹⁾, Hirohisa Takano²⁾,
Rie Yanagisawa³⁾, Eiko Koike³⁾

1) Pathobiology Division, Oita University of Nursing and Health Sciences

2) Department of Environmental Engineering, Kyoto University Graduate School of Engineering

3) Biological Impact Research Section, Center for Environmental Health Sciences, National Institute for Environmental Studies

Abstract

Context: Certain environmental agents have been associated with the aggravation of atopic dermatitis. Bisphenol A (BPA) is widely used as a plasticizer in polyvinyl chloride plastic. It is probable that small amount of BPA eluted from such plastic containers is ingested along with food.

Objective: To investigate the effects of oral administration of BPA at doses lower than the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) on the development of atopic dermatitis in an NC/Nga mouse model.

Materials and methods: NC/Nga mice were subcutaneously injected with mite allergen (Der p) to induce atopic dermatitis skin lesions (ADSLs) and then orally administered with varying doses of BPA (0.0125, 0.25, or 5.0 mg/kg/day) once a week for 4 weeks. Skin disease symptomatology was subsequently evaluated and the immunoglobulin levels in the serum and inflammatory cytokine levels in the lesion sites were determined.

Results: Oral administration of the lowest dose (0.0125 mg/kg/day) of BPA tended to aggravate allergen-induced ADSL. However, oral administration of higher doses of BPA did not cause aggravation. The aggravation involved increased infiltration of eosinophils and degranulation of mast cells at the lesion site. On the other hand, oral administration of BPA only slightly affected the local production of inflammatory cytokines, chemokins, and serum immunoglobulins.

Conclusion: Oral administration of BPA at doses lower than the NOAEL did not strongly induce aggravation of atopic dermatitis. However, even the lowest dose of BPA tends to increase the allergic response in animal models against atopic dermatitis. Oral administration of doses higher than 0.0125 mg/kg/day of BPA did not aggravate the ADSLs. Further studies are required to determine the lowest concentration at which BPA induces atopic dermatitis.

Key words :

atopic dermatitis, bisphenol A, oral exposure, no-observed-adverse-effect level (NOAEL)

原 著

スギ花粉症合併喘息におけるヒノキとビャクシンの IgE-RAST陽性率の検討

渡邊直人、牧野莊平

東京アレルギー・呼吸器疾患研究所

要 旨

背景) One airway, One diseaseが提唱されてから、アレルギー性鼻炎と気管支喘息の関係が注目されている。一方、スギ花粉症においてはヒノキ科との交差率が高く、最近ではビャクシン花粉症もクローズアップされるようになった。

目的) 我々はスギ花粉症合併喘息の病態を把握するにあたって他のアレルゲンを検索した。また、ビャクシンに注目してヒノキ同様陽性率を調査した。

対象) スギ花粉症を合併している喘息患者137名(平均年齢48歳、男性58名、女性79名)。

方法) 対象患者において、血液検査でIgE-RASTあるいはMASTによりアレルゲンを検索し、スギ陽性者に対してヒノキと共にビャクシンの陽性率を解析評価した。

結果) 花粉アレルゲンのみに着眼するとスギ単独陽性率は23.4%で、スギと他の花粉が重複している症例が76.6%であった。そのうちヒノキの合併陽性率は66.4%、ビャクシンの合併陽性率は68.6%、ヒノキ・ビャクシン両方の合併陽性率は62.8%であった。

結論) スギ花粉症合併喘息におけるビャクシンの陽性率は6～7割と比較的高く、ヒノキ陽性者のビャクシン陽性率およびビャクシン陽性者のヒノキ陽性率はいずれも9割を超えていた。

スギ花粉症合併喘息においてヒノキ・ビャクシンの合併を確認することは重要で、それらを有する場合はそれらの花粉飛散時期終了まで初期療法薬(ロイコトリエン受容体拮抗薬など)を継続されることを推奨する。

キーワード: 気管支喘息、スギ花粉症、ヒノキ、ビャクシン、One airway, one disease

緒 言

One airway, One diseaseは1997年にGrossman¹⁾によって提唱され、上気道から下気道までを1つのアレルギー疾患として捉え、アレルギー性鼻炎と気管支喘息(以下、喘息)は密接に関係しているとする概念である。

〒111-0015

東京都台東区蔵前1-8-6 リバーサイドタワー1階

東京アレルギー・呼吸器疾患研究所

渡邊 直人

Tel: 03-3866-1710

Fax: 03-3864-9981

E-mail: drnaotow@jiu.ac.jp

実際に、喘息患者の77.3%にアレルギー性鼻炎を合併し、63.4%に花粉症を合併していたとする報告²⁾がある。また、奥田³⁾は喘息患者にアレルギー性鼻炎を合併する率は、成人で59.4%と報告している。2006年度に東北地方で行われた調査⁴⁾によると成人喘息患者のアレルギー性鼻炎診断率は68.2%であった。

一方、スギ花粉症患者ではスギ花粉にのみ感作されている者より他の種々の花粉あるいはそれら複数の花粉に感作されている症例が多く見受けられ、特に中でもヒノキ科との合併率が高い⁵⁾ ⁶⁾。現在ヒノキ科としてヒノキとビャクシンの花粉抗原が測定できる。ビャクシン属はヒノキ科の針葉樹であり、本邦のヒノキとは異なるが中国では檜と書かれている。

近年材木料金の安価から、日本でもビャクシンが植えられるようになり、本邦の花粉症のアレルゲンの1つとして注目されるようになった⁷⁾。

今回我々は、スギ花粉症を合併している喘息患者において他のアレルゲンの検索を行い、スギ花粉症合併喘息が有するアレルゲンの実態を調査し、さらにヒノキとビャクシンのIgE-RAST陽性率を検討した。

対 象

通院加療中でスギ花粉症を合併している気管支喘息患者137名。

年齢：24-78歳（平均48歳）。

性別：男性58名、女性79名。

喘息重症度：Step1が17名、Step2が41名、Step3が41名、Step4が38名。

方 法

スギ花粉症状を有する気管支喘息患者において、血液検査でIgE-RASTあるいはMASTによりアレルゲンを検索し、スギ陽性者に対してのヒノキ陽性率と同時にビャクシンの陽

性率を解析評価した。初めMASTで検索したスギ花粉陽性者には、あらためてスギ、ヒノキ、ビャクシンのRASTを追加測定した。

また、その他のアレルゲンとの関係も検討した。

血液検査は、抗アレルギー薬および全身性ステロイド薬が投与されていない状況下で行い、過去3年以内の結果をもとに後ろ向きにカルテにより調査した。

IgE抗原検査項目は、ダニ、室内塵（HD）、動物（イヌ、ネコなど）、真菌類（アスペルギルス、アルテルナリアなど）、花粉（スギ、ヒノキ、ビャクシン、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、カナムグラ、シラカンバ、ハンノキ、オオアワガエリなど）、その他（昆虫、食物など）で、スギ、ヒノキ、ビャクシン、ダニ、HDは必須項目とした。

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言を遵守して遂行され、鼻炎合併喘息の疫学調査の背景として同愛記念病院倫理委員会、日立横浜病院倫理委員会の承認を得ている。

結 果

今回の血液検査範囲内でのアレルゲンの内訳では、花粉のみが全体の12%で花粉とダニ・HDの合併が18%、花粉とその他（真菌、動物、昆虫、食物など）の合併が12%で、花粉とダニ・HDにその他と種々重複している症例が58%（79名）を占めた（表1）。

一方、ダニ・HDの合併陽性率は75.9%（104/137）であった。

また、花粉アレルゲンのみに着眼するとスギ単独陽性率は23.4%（32/137）で、スギと他の花粉が重複している症例が76.6%（105/137）であった（表2）。

そのうちスギにヒノキの合併陽性率は66.4%（91/137）、ビャクシンの合併陽性率は68.6%（94/137）、ヒノキ・ビャクシン両方の合併陽性率は62.8%（86/137）であった（図1）。

表1 スギ花粉症合併喘息におけるアレルゲンの内訳
n=137

アレルゲン	症例数 (名)	割合 (%)
花粉+室内塵・ダニ+その他	79	58
花粉+室内塵・ダニ	25	18
花粉+その他	16	12
花粉	17	12
計	137	100

表2 スギ花粉症合併喘息が有する花粉アレルギーに対するスギ花粉単独の割合

原因花粉	症例数 (名)	割合 (%)
スギのみ	32	23.4
スギ+スギ以外	105	76.6
計	137	100

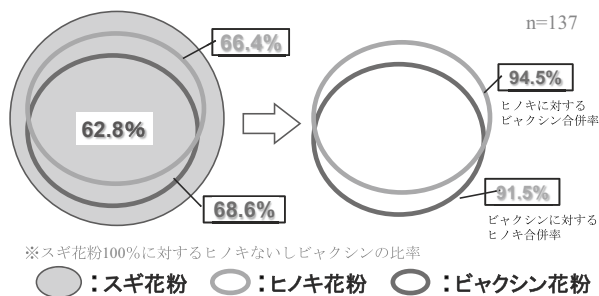


図1 スギ花粉症合併喘息におけるヒノキないしビャクシンのRAST陽性率

スギ花粉症合併喘息におけるヒノキの合併陽性率は66.4% (91/137)、ビャクシンの合併陽性率は68.6% (94/137)、ヒノキ・ビャクシン両方の合併陽性率は62.8% (86/137) であった。

また、ヒノキに対するビャクシン合併陽性率は94.5% (86/91) で、逆にビャクシンに対するヒノキ合併陽性率は91.5% (86/94) であった。

また、ヒノキに対するビャクシン合併陽性率は94.5% (86/91) で、逆にビャクシンに対するヒノキ合併陽性率は91.5% (86/94) であった (図1)。

考 察

本臨床研究においてスギ花粉症合併喘息はスギのみよりもむしろ複数のアレルゲンを有している症例が多いことが明らかとなった。花粉のみに着目した結果においてもスギのみの割合は23.4%で、他の花粉抗原と重複している比率が7割以上を示した。特にヒノキ科との交差率は6~7割と高い。

これらの結果は中山ら⁸⁾の喘息を合併して

いないスギ花粉症患者における報告と同様であるが、今回喘息合併しているスギ花粉症ではダニ・HDの合併率も7割と高かった点や種々のアレルゲンを重複している点が異なる。

上野ら⁹⁾は、花粉症合併喘息の35%が花粉飛散時期に症状悪化することを述べている。我々の調査でも、スギ花粉症合併喘息において、スギ花粉飛散時期に喘息症状が悪化する症例の割合が約30%に認められた¹⁰⁾。

また、Bousquetら¹¹⁾は、アレルギー性鼻炎を合併する喘息患者は、合併しない喘息患者よりも発作回数や救急外来受診回数が多いと報告し、安場ら¹²⁾は、喘息入院患者の

46%がアレルギー性鼻炎を合併していたことを述べ、スギ花粉症合併喘息において、喘息症状の悪化が花粉症症状と同時かやや遅れて出現することを報告した。

このように花粉症を合併している喘息においては、その花粉抗原が飛散する時期において喘息増悪を予防することが望ましい。

Busseら¹³⁾は両疾患に共通するメカニズムとして、鼻閉や気道炎症を引き起こすロイコトリエンの関与を指摘している。Priceら¹⁴⁾は、アレルギー性鼻炎合併喘息に対してはブデソニドの倍量投与よりもモンテルカストを併用した方がピークフローの改善効果が大きかったことを報告している。

国際喘息ガイドライン (GINA) ではアレルギー性鼻炎を合併した喘息の長期管理にはLTRA併用が考慮されている¹⁵⁾。

我々もプラナルカストの初期投与が喘息増悪抑制に有効であったと報告¹⁶⁾している。

プラナルカストを初めとするLTRAは特に鼻閉に有効¹⁷⁾で、花粉症においても他の抗アレルギー薬治療に追加投与することは短期にQOLを改善させると報告されている¹⁸⁾。特にヒスタミンH1拮抗薬との併用は相乗効果をもたらす^{19) 20)}。その理由の1つにロイコトリエンによってヒスタミン受容体発現が亢進することが報告²¹⁾されている。

LTRAは喘息とアレルギー性鼻炎の両疾患に適応があり、その有用性と安全性も評価されている²²⁾。Ichimaruら²³⁾は、喘息関連のアレルギー性鼻炎患者をLTRA投与群と投与しない群に分けて、投与3カ月後にQOLと肺機能の評価したところ、LTRA投与群で有意な改善がみられたが、投与しない群では認められなかったことより、LTRAはアレルギー性鼻炎症状、喘息症状と肺機能を改善させたとして述べている。その他にもLTRAが花粉症合併喘息に有用である報告^{24) 25)}は多い。季節型鼻炎合併喘息に対して、モンテルカストがDesloratadineより喘息症状および吸入 β 刺

激薬の回数を減らした報告²⁶⁾がある。安場ら²⁷⁾はスギ花粉症合併喘息において、プラナルカストとエバスタチンの初期療法を比較した結果、プラナルカスト群の方が優れていたことを報告した。我々の検討²⁸⁾では、プラナルカスト (P群) と塩酸フェキソフェナジン (F群) で比較したが、鼻炎症状はP群において改善したが、F群では効果は得られず、肺機能を含んだ喘息状態に関してもP群では比較的安定していたのに対し、F群では3割の症例に増悪が認められた。

Sagaraら²⁹⁾は、喘息のない花粉症患者を対象に花粉飛散後に気道過敏性が亢進する症例の存在を指摘し、プラナルカストとフェキソフェナジンの花粉飛散後の気道過敏性への影響を検討した結果、プラナルカストが気道過敏性の亢進を抑制したことを報告している。

以上のことから花粉症合併喘息には、ロイコトリエン受容体拮抗薬の初期療法は有効であると考えられる。さらに伊藤ら³⁰⁾は、スギ花粉症状終了時期に関してはヒノキ科花粉の影響を受けることを述べており、共通抗原を有する花粉の重複感作例は、少なくともそれら共通抗原花粉の飛散がすべて終了するまでは初期療法治療薬を継続されることが望ましいと考えられる。

このように花粉症が喘息状態を悪化させる要因になる場合があることから、喘息患者においてあらかじめ有する花粉アレルゲンを確認することは喘息悪化予防の前段階として重要であると考えられる。

今回の我々の検討では、ヒノキと同時にビャクシンに関して調査したが、各々スギ花粉症合併喘息に対して6~7割の合併が認められた。ヒノキとビャクシンの交差率は9割以上であった。

花粉症合併喘息はその花粉飛散時期に3割が不安定状態に陥ることから、スギ花粉症合併喘息においてヒノキ・ビャクシンの合併を

確認し、それらを有する場合はそれらの花粉飛散時期終了まで初期療法薬を継続されることを推奨する。

結 論

スギ花粉症合併喘息におけるビャクシンの陽性率は6〜7割と比較的高く、ヒノキ陽性者のビャクシン陽性率およびビャクシン陽性者のヒノキ陽性率はいずれも9割を超えていた。

また、ダニ・HDの合併率は7〜8割でヒノキ科合併率より若干高かった。

今後は、スギ花粉症合併喘息患者においては、ヒノキ花粉症の合併同様にビャクシン花粉症合併も念頭に入れて確認されることが望まれる。

なお、本研究同様の内容は第25回日本アレルギー学会春季臨床大会および第44回日本職業・環境アレルギー学会で発表した。

文 献

- Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111:11S-16S.
- Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
- 奥田稔. 鼻アレルギーー基礎と臨床ー. 大阪: 医学ジャーナル社, 1999; 397.
- Yamauchi K, Tamura G, Akasaka T, et al. Analysis of the Comorbidity of Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis by Questionnaire in 10,009 Patients. *Allergology International* 2009;58: 55-61.
- 木村 聡. 樹木花粉同士でみた特異的IgE濃度の相関ー検査室からみた、スギのずば抜けた抗原惹起性ー. *アレルギーの臨床* 2010;30:79-82.
- 佐藤三吉、稲村直樹、鈴木直弘、他. スギ花粉症患者のヒノキIgE抗体陽性率について. *耳鼻免疫アレルギー* 1994;12:28-9.
- 伊藤博隆、西村 稔、鈴木元彦、他. ヒノキ花粉に対する特異IgE抗体の検索. *耳鼻臨床* 86 1993;7:957-62.
- 中山嘉孝. スギ花粉症患者のビャクシン、ヒノキIgE抗体陽性率について. *耳鼻免疫アレルギー* 1995;13:58-59.
- 上野香奈、美濃口健治、河野泰郎、他. 気管支喘息増悪要因としてのスギ花粉症の調査研究. *アレルギー* 2002;51:565-570.
- 渡邊直人、今野昭義、中川武正、他. 喘息と花粉症の因果関係に関するアンケート調査結果. *アレルギー* 2006; 55: 1194.
- Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, et al: Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
- 安場広高、藤田修治、竹中洋. スギ花粉症は気管支喘息の増悪因子となりうるか? *耳鼻免疫アレルギー* 2005;23:19-23.
- Busse W, Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation: strategic target for therapy. *Chest* 2005;127:1312-26.
- Price D.B, Swern A, Tozzi C.A, et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006; 61: 737-42.
- GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012.
- 渡邊直人、星野 誠、中川武正、他. スギ花粉症合併喘息患者における花粉飛散時期の鼻炎及び喘息症状増悪に対するプラナルカストの効果の検討. *アレルギー* 2007;56:1071 (抄録)
- 湯田厚司、吉村栄治、坂井田寛、他. スギ花粉症に対するプラナルカスト初期治療例でのacoustic rhinometerによる客観的鼻腔開存度の評価. *Prog. Med.* 2004; 24: 465-9.
- 菅原一真、御厨剛史、橋本 誠、他. プラナルカスト水和物追加投与の花粉症に対する短期QOL改善効果. *アレルギー・免疫* 2009;16:92-8.
- Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, et al. Antihistamines added to an antileukotriene

- in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2004; 36: 67-70, 72.
- 20) Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 61-8.
 - 21) Pynaert G, Grooten J, van Deventer SJ, et al. Cysteinyl leukotrienes mediate histamine hypersensitivity ex vivo by increasing histamine receptor numbers. *Mol Med* 1999; 5: 685-92.
 - 22) Virchow JC, Bachert C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis. *Respir Med.* 2006; 100: 1952-9.
 - 23) Ichimaru Y, Kanazawa H, Kamoi H, et al. Correlations of Health-related quality of life questionnaire results in asthma and allergic rhinitis: effects of a leukotriene receptor antagonist. *Journal of international medical research* 2008;36: 559-66.
 - 24) Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1549-58.
 - 25) Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 60-8.
 - 26) Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, et al. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130: 307-13.
 - 27) 安場広高、佐藤 寛、小林良樹、他. スギ花粉症合併気管支喘息に対する花粉飛散期の PRANLUKAST投与の効果. *アレルギー・免疫* 2008; 15: 74-81.
 - 28) 渡邊直人、星野 誠、中川武正、他. スギ花粉症合併喘息におけるスギ花粉飛散時期の鼻炎および喘息症状増悪に対するプラナルカストとフェキソフェナシンの効果の比較検討. *職業・環境アレルギー誌* 2010; 16: 53-60.
 - 29) Sagara H, Yukawa T, Kashima R, et al. Effects of pranlukast hydrate on airway hyperresponsiveness in non-asthmatic patients with Japanese cedar pollinosis. *Allergology International* 2009;58:277-87.
 - 30) 伊藤由紀子、大川親久、岡田英作. スギ花粉症患者における発症日と症状終了時期に関する検討. *免疫アレルギー* 1992;10: 110-111.

Examination of IgE-RAST positive score for Japanese cypress and juniper in bronchial asthma with Japanese cedar pollinosis

N. Watanabe, S. Makino

Tokyo Allergy and Respiratory Disease Research Institute, Tokyo Japan

Abstract

Background: The relationship between bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis has been attracting attention since the concept of “one airway, one disease” was proposed. On the other hand, the merge rate of cypress is high in Japanese cedar pollinosis, and hay fever due to juniper has recently increased.

Purpose: We searched for other allergens to clarify the pathogenesis of BA with Japanese cedar pollinosis (JCP). In addition, we investigated the positive rate by focusing on juniper in the same manner as Japanese cypress.

Subjects: Participants comprised 137 outpatients with both BA and JCP (mean age, 48 years; 58 men, 79 women).

Methods: In subjects, allergens were tested for using IgE-RAST or MAST of blood samples. The positive rate of juniper along with Japanese cypress to JCP was evaluated.

Results: The positive rate for Japanese cedar alone was 23.4%, and the duplicate rate of other pollen was 76.6% when focusing on only pollen allergens. In BA with JCP, the merger positive rate was 66.4% for Japanese cypress and 68.6% for juniper, while the duplicate positive rate of both Japanese cypress and juniper was 62.8%.

Conclusion: Positive rates of juniper and cypress to JCP were as high as 60-70%, and juniper and Japanese cypress pollen each other merge at more than 90% in BA patients with JCP. Confirming juniper allergen is as important as confirming Japanese cypress allergen in BA patients with JCP. Continuing initial pharmacotherapy (such as leukotriene receptor antagonists, etc.) is recommended until the end of pollen dispersal time to prevent exacerbation of asthma if Japanese cypress and/or juniper merge in BA patients with JCP.

keywords :

Key Words, Bronchial asthma, Japanese cedar pollinosis, Japanese cypress, Juniper, One airway, one disease

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に書くこと。

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46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27年（2015年）7月3日（金）・7月4日（土）

会 場：東京大学伊藤国際学術研究センター（東大赤門の右隣）
（東京都文京区本郷7-3-1 TEL：03－5841－0799）

会 長：大田 健（国立病院機構 東京病院 院長）

連絡先：国立病院機構 東京病院
〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3丁目1-1
電話 042-491-2111（代）
事務局長：大島信治

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第21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26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. 21 No. 2

May 2014

REVIEWS :

The relationship between air pollution and respiratory disease From SORA project	T. Tsuburai	(1)
Prevention and Compensation of Occupational Allergy	Y. Aizawa	(11)
Recent trends of occupational respiratory allergy	H. Tanaka et al.	(19)
Concerning the discovery and study of sea squirt asthma.	T. Katsutani	(27)
Reconsideration of relationship between asthma and air pollution	N. Sakamoto	(33)
Brief History of Ragweed Pollinosis	K. Koshio	(45)
Occupational anaphylaxis	Y. Nakamura	(53)

ORIGINALS :

Follow up study the patients with severe wheat allergy associated with beauty soap including hydrolyzed wheat protein	R. Kishikawa et al.	(63)
Effect of oral administration of bisphenol A on mite-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice	K. Sadakane et al.	(73)
Examination of IgE-RAST positive score for Japanese cypress and juniper in bronchial asthma with Japanese cedar pollinosis	N. Watanabe et al.	(83)