

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol.22-2
2015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		
スギ花粉症に対する舌下免疫療法	後藤 穰	1
総説		
石綿ばく露と肺障害	森本 泰夫	7
総説		
気管支喘息の診断と治療 ～吸入薬を中心に～	矢寺 和博	15
総説		
花粉症患者における労働生産性の損失	荻野 敏	25
総説		
食物アナフィラキシーの現状と対応	柴田瑠美子	33
総説		
枯草熱の記憶	奇 貞政、小塩 海平	41
総説		
気管支喘息の管理に影響する職場の問題	灰田美知子	51
原著		
各種感染症抗体価の年齢別陽性率、及びアトピー素因、 気管支喘息、アレルギー性鼻炎との関連 － 北海道上士幌住民における検討 －	伊佐田 朗、今野 哲 服部 健史、清水 薫子 清水 健一、谷口菜津子 檜澤 伸之、西村 正治	65
原著		
養蜂業者にみられたミツバチ刺傷後に発症した 間質性肺炎の1例	二橋 文哉、豊嶋 幹生 秋山 訓通、鈴木清一郎 須田 隆文	73
原著		
ビニルハウス内トマト栽培研究者に発病した アレルギー性鼻結膜炎・接触性蕁麻疹の1例	古川 瞳、鈴木慎太郎 相良 博典	79
日本職業・環境アレルギー学会会則		89
日本職業・環境アレルギー学会役員		91
日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定		92

総 説

スギ花粉症に対する舌下免疫療法

後藤 穰

日本医科大学多摩永山病院耳鼻咽喉科

抄 録

スギ花粉症の舌下免疫療法治療薬が2014年に発売された。舌下免疫療法という投与経路は海外ではすでに実用化されているものも複数あるが、本邦では新規の治療法である。

従来アレルゲン免疫療法（減感作療法）は、アレルゲンを少量から漸増しながら皮下注射する方法が用いられてきた。舌下免疫療法は疼痛がなく、自宅で投与でき、全身性副反応発生が極めて少ないことから、簡便で安全な免疫療法として主に欧州で普及してきた。

舌下免疫療法を開始するにあたって、舌下免疫療法もアレルゲン免疫療法の一方法であることを認識すべきである。具体的には①症状を起こしているアレルゲンを確実に診断して治療を開始すること、②適応と禁忌を正しく判断すること、③副反応に対処できること、の3つに留意して投与開始する必要がある。

キーワード：スギ花粉症、アレルギー性鼻炎、アレルゲン免疫療法、舌下免疫療法

皮下から舌下へ

アレルゲン免疫療法はNoon L（1911）が花粉抽出エキスを皮下注射する方法として報告してから100年以上の臨床実績のある治療法で、長期寛解・治癒を誘導できる唯一の治療法である。しかし皮下注射法では定期的に長期の通院が必要になることや、稀ながらアナフィラキシーショックの危険性もあるため

我が国では一般に普及していない。ヨーロッパで1986年に舌下免疫療法の臨床研究が報告されて以来、より簡便で副作用の頻度が極めて少ない新しい免疫療法として注目が集まり、いくつかのアレルゲンに対してはすでに実用化されている。

スギ花粉症に対して

スギ花粉症に対して我々は2002年から舌下免疫療法の臨床研究を開始し、2005年には多施設共同研究で臨床的有用性を確かめることができた（図1, 2）¹。基礎的研究からいくつかのエビデンスも集まり、効果発現メカニズムの解明も進んでいる。2006年から東京都で行われた実薬だけの臨床研究では、2シ

〒206-8512

日本医科大学多摩永山病院 耳鼻咽喉科

東京都多摩市永山1-7-1

後藤 穰

電話：042-371-2111

e-mail：m.gotoh@nms.ac.jp

ーゼン目の著効例が55%存在する一方で27%が不変例だった(図3)²。これまでの報告通り、舌下免疫療法でもある一定の割合で効果が出にくい患者が存在することが確かめられた。その後、2010年から製薬企業による臨床開発治験第3相が実施され、治療2シーズン目である2012年シーズンの有効性解析結果が公表された。プラセボに比較してスギ舌下免疫療法実薬は症状薬物スコアを約30%減少させるだけでなく、シーズン中のQOL改善効果も認められている(図4)。この結果に基づき2014年1月17日に本邦での製造販売承認を得て10月8日発売された。日本でもようやくスギ花粉症に対する舌下免疫療法の

実用化がされたのである。

舌下免疫療法の実際

1) 診断と適応

舌下免疫療法を開始するにあたって、舌下免疫療法はアレルゲン免疫療法の一方法であることを認識すべきである。具体的には①症状を起こしているアレルゲンを確実に診断して治療を開始すること、②適応と禁忌を正しく判断すること(表1, 2)、③副反応に対処できること、の3つに留意して投与開始する必要がある³。花粉症の正しい診断がなければ効果も期待できないことになるし、頻度が少ないとはいってもアナフィラキシーショッ

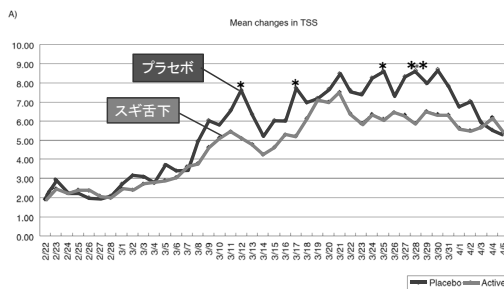


図1 鼻症状スコアの変化

Allergology International. 2008;57:265-275 より改変

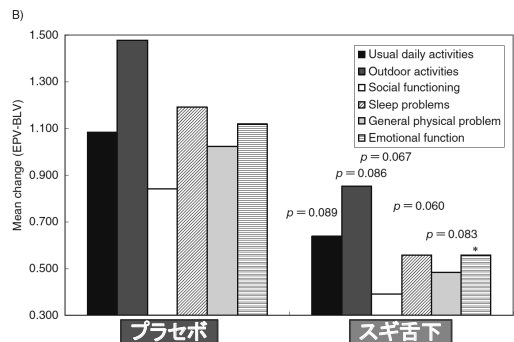


図2 QOLに対する効果

Allergology International. 2008;57:265-275 より改変

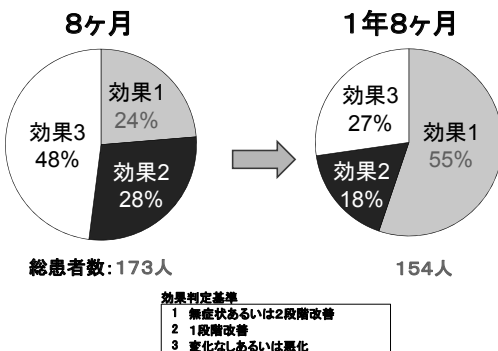


図3 治療期間における効果判定の比較

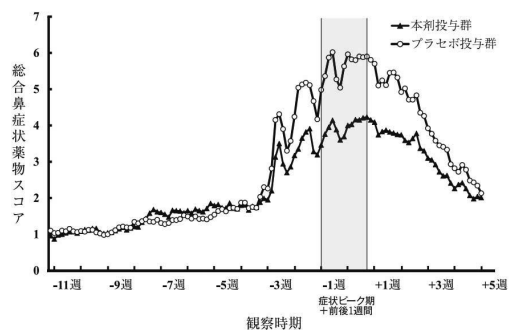


図4 総合鼻症状薬物スコア(2シーズン目)

(シダトレン添付文書より)

クの発生はゼロではない。局所副反応は口唇の腫れや痒み、舌下粘膜の腫脹や浮腫、口内炎などが高頻度で、悪心、下痢などの消化器症状も報告されている。また、患者管理で治療を行うための注意点もある（表3、4）。

2) アドヒアランスの維持

有効性を高めるためには患者自身が治療を正しく継続できるかどうかにかかっているといっても過言ではない。舌下免疫療法は簡便である反面、自宅で投与するために治療アドヒアランスが低下することが懸念される。治療を中断しやすいのは、若い患者や花粉症のように有症期が短い患者に多いと報告されている⁴。また、定期的な診察回数が少ないほど脱落しやすく、患者教育が十分でないと脱落しやすいという報告もあり、舌下免疫療法の開始にあたっては患者教育の方法や時間、

フォローアップの方法や回数をどうすべきか検討の余地がある。

今後の展開

アレルゲン免疫療法裾野が広がるという意味で舌下免疫療法は期待の大きい治療薬であることに間違いはないが、実際の診療には課題が残されているのも事実である。また、今後ダニ舌下免疫療法（錠剤）やスギ舌下免疫療法（錠剤）が市場に出ると予想されているが、複数抗原に対する治療法の確立や治療対象の判断にも臨床的なエビデンスの集積が必要である。

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

表1 舌下免疫療法の適応

- ・ 花粉・ダニが原因のアレルギー性鼻炎患者
 - － 症状に合致したアレルゲン検査陽性
- ・ 薬物療法で十分コントロールできない患者
 - － 無効例
 - － 副作用が強い
 - － アドヒアランスが不良
 - － 薬物療法を希望しない
- ・ SCITで全身性副反応を生じた患者
 - － 全身性じんましん
 - － 喘息発作
- ・ SCITが不適な患者
 - － アドヒアランス不良
 - － 注射を希望しない
- ・ 臨床的治癒・寛解を希望する患者

表2 舌下免疫療法の禁忌

- ・ β 阻害薬を使用している患者
- ・ 開始時に妊娠している患者
- ・ 重症喘息合併している患者（1秒率70%未満）
- ・ 全身性の重篤疾患（悪性腫瘍、自己免疫疾患、免疫不全、重症心疾患、慢性感染性疾患など）
- ・ 全身性ステロイド薬、抗がん剤を使用している患者
- ・ 急性感染症に罹患している患者

表3 投与を見合わせる時

- ・ 喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいとき
- ・ 口腔内の搔痒などがひどいとき
- ・ 抜歯後など口腔内の術後、口腔内に炎症があるとき
- ・ 感冒時や体調が悪いとき
- ・ 服用を長期に中断した後、再開するとき（医師に相談）

表4 治療開始後の注意点

- ・ 治療中に異常があればすぐに医療機関を受診する
- ・ 過量投与した場合、吐き出しうがいをする。翌日以降は正確な用量を服用する
- ・ 舌下に保持せず飲み込んだ場合には、その日は再度投与せず、翌日から正しい用法で服用する
- ・ 服用を忘れた場合は、同日であればその日に服用する。前日忘れた場合は、その翌日に1日分のみ服用する

参考文献

- 1) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, Masuyama K, Okamoto Y, Kobayashi M. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int.* 2008 Sep; 57(3) : 265-75.
- 2) 東京都福祉保険局. スギ花粉症の舌下免疫療法の臨床研究報告書 (平成21年10月)
- 3) アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応. *日本鼻科学会会誌.* 52巻4号 Page483-488
- 4) Kiel MA, Röder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Mölken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug; 132(2) : 353-60

Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis

Minoru Gotoh

Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Sublingual immunotherapy of Japanese cedar pollinosis was released in 2014. Route of administration of sublingual immunotherapy although several others that have already been put to practical use in foreign countries, it is a novel therapy in Japan.

Conventional allergen immunotherapy (desensitization therapy) is a method for subcutaneous injection, while increasing the allergen from a small amount has been used. Good point of sublingual immunotherapy, that there is no pain, that can be administered at home, systemic side reaction is that very few. It is popular in Europe.

To begin sublingual immunotherapy, it should be recognized that sublingual immunotherapy is also one method of allergen immunotherapy. Specifically, to initiate treatment can be reliably diagnose allergens that cause symptoms, to determine contraindications and adaptation properly, to cope with side reactions, it is necessary to start administered by placing the 3 points in mind.

Key words :

Japanese cedar pollinosis, allergic rhinitis, allergen immunotherapy, sublingual immunotherapy

総 説

石綿ばく露と肺障害

森本泰夫

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学

要 旨

石綿ばく露により業務上疾病と認定されているのは、石綿肺がん、石綿肺、悪性中皮腫、びまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水の5疾患である。このうち、石綿肺がんと石綿肺は、石綿の高濃度ばく露で誘発すると考えられており、具体的な数値としては累積石綿ばく露量として25繊維/cc x 年が相当する。悪性中皮腫は石綿と因果関係があることがほぼ認められているので、疾患が診断されれば業務上疾病の認定は比較的容易と考えられるが、診断自体に苦慮することが多い。びまん性胸膜肥厚や良性石綿胸水は、他の疾患でも画像上同様の所見が認められるので、鑑別を十分に行う必要がある。

キーワード：石綿、アスベスト、業務上疾病、石綿肺、石綿肺がん

はじめに

石綿とは、天然に産する繊維状鉱物のうち商業ベースに生産された6種類の繊維、すなわち、アクチノライト、アンソフィライト、アモサイト、クリソタイル、クロシドライト及びトリモライトを言う。このうち、日本では、白石綿であるクリソタイル、茶石綿のアモサイト、青石綿のクロシドライトの3種類が主に使用されていたが、平成18年に全面禁止となった。しかし、この後も体内に蓄積

した石綿が様々な呼吸器疾患を引き起こしており、ここでは、石綿関連肺疾患の発症とばく露との関係、業務上疾病に関する法規制である労働者災害補償保険法や労働基準法等の基準と合わせて解説する。

石綿作業環境と一般環境

主な石綿ばく露作業¹⁾としては、石綿鉱山における採掘、粉碎、精製作業、倉庫内における石綿袋詰め、運搬作業、石綿紡績、セメント製品、ブレーキライニング、ガasketなどの石綿製品の製造業、吹き付け作業、断熱材の被覆、補修作業などである。この中で、石綿糸、石綿布等の石綿紡績製品製造作業、石綿セメントまたはこれを原料として製造される石綿スレート、石綿高圧管、石綿円筒などセメント製品の製造工程における作業（石

〒807-8555

北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

産業医科大学 産業生態科学研究所

森本 泰夫

TEL : 093-691-7466

FAX : 093-691-4284

綿のセメント板やスレート板などは、1980年後半以前の含有率が概ね15%以上で、多いものは30%以上と高濃度に含有)、石綿の吹き付け作業などが我が国における高濃度ばく露作業である。これらの作業では、石綿関連肺疾患の発症が多い。日本におけるコホート研究では、石綿紡績などの製品製造業が、他の業種より、肺がんの標準比死亡率(SMR)が2.52から6.81と高い²⁾。海外の報告を踏まえると、紡績、断熱作業、断熱製品の製造業などのばく露のリスクは高い。

一般環境においては、大気汚染防止法の第18条5および同法施行規則第16条の2において石綿製品製造工場等は敷地境界基準が10f/Lと規定されている³⁾。環境省が大気環境中の石綿計測の報告書を公開しており、平成23年度の報告では、住宅地域、商工業地域、農業地域などのバックグラウンド地域のみならず、旧石綿繊維製造事業者や廃棄物処理場などの発生源周辺においても1f/L以下であり、一般環境上、問題はないと思われる。但し、震災などにより建築物が一挙に崩壊した際には石綿が飛散することが考えられる。平成7年1月の阪神・淡路大震災において一般環境濃度は2月、3月において一部の地域で高い地点が見られたが、同年の夏期においては他の一般の地域と同レベルまで低下した。東日本大震災の被災地においては、平成23年に行われた環境省の石綿では、高濃度を示した地域はなかった⁴⁾。

また、海外からの輸入品の中に石綿が混入していることがわかり、新たな石綿ばく露の可能性が問題化した⁵⁾。石綿の規制が十分でない国(中国や台湾)からの輸入品のうち、学校で理科の実験などに使用されるセラミック付き金網、二輪車用のブレーキシュー、ガasket、農業機械用パッキンなどに混入が認められた。厚生労働省では、平成23年に通達にて石綿含有製品の輸入や使用禁止の周知徹底をはかった。その後は新たな石綿混入

の事例は生じていない。

石綿肺がん

肺がんの主な原因は喫煙であり、石綿による肺がんは全肺がん中の数パーセントと推定されている。石綿ばく露による肺がんは、高濃度(高蓄積量)石綿ばく露により発症する。では、どのくらいの石綿ばく露量が肺がんの発症につながるかというと、累積石綿ばく露量として25-100繊維/cc x 年が相当量と考えられている^{6) 7)}。日本において、その最小値である25繊維/cc x 年が業務上疾病の基準となっている。具体的に累積ばく露量を説明すると、25繊維/cc x 年では、作業環境で、1繊維/ccのばく露であれば25年間、2繊維/ccであれば12.5年間でそのレベルに到達することとなる。ただし、この石綿累積ばく露量を直接業務上疾病に適応するのではなく、このばく露量に相当する指標による基準(石綿肺、広範囲の胸膜プラーク、石綿繊維・小体量、特定の石綿作業歴など)が法令に定められている。石綿肺がんにおける国の業務上疾病の認定基準は以下の通りである⁷⁾。

肺がんの発症が、最初の石綿ばく露から10年以上が経過し、以下の1)から5)のいずれかの条件を満たすことである。

- 1) 石綿肺の所見が認められること、つまり、胸部レントゲン写真上、1型以上の不整型陰影を認める。
- 2) 胸部レントゲン写真、胸部CT画像で胸膜プラークを認めることで、以下のいずれかの条件に一致する。
 - (1) 石綿ばく露の従事期間が10年を超える場合は、胸部レントゲン写真、または胸部CT画像上胸膜プラークを認めることである
 - (2) 石綿ばく露の従事期間が1年から10年の場合は、胸部レントゲン写真上明らかな胸膜プラークか、胸部CT画像上広範囲の胸膜プラークのいずれかに該当す

る。

明らかな胸膜プラークとは、横隔膜部の石灰化プラークまたは側胸部の非対称性プラーク（石灰化は問わない）で、いずれも胸部CT画像にて胸膜プラークであることが確認できたことに限る。

胸部CT画像上広範囲の胸膜プラークとは、広範囲にプラークが認められるスライスで、腹側は胸骨縁から背側は肋骨起始部までの胸側の内側で胸膜プラークの広がり1/4以上を有することである。1/4以上の広がりにおいて、後述の石綿小体が5000本以上の割合が73%を占めていることが報告されている。

注意事項であるが、石綿従事歴は、(1)、(2)とも共通で平成8年以降は、1/2として換算する。たとえば、平成8年と9年の2年間従事しても、カウントは1年である。これには、平成8年以降に、クロシドライトやアモサイトなどの角閃石の石綿が製造・使用が禁止されたこと、マスクなどの保護具の使用が義務化されたことによる。

3) 石綿小体・繊維が一定数以上あり、石綿ばく露歴が1年以上あること

(1) 光学顕微鏡にて肺組織内の石綿小体数

が、乾燥肺1gあたり5000本以上あること、または、気管支肺胞洗浄液（BALF）1mlあたり石綿小体が5本以上あることのいずれかを満たす（図1）。光学顕微鏡では、直径の細い繊維を観察できないため、石綿小体を計測する。ただし、繊維が観察できないからと言って石綿曝露量を過小評価することはない。石綿小体として石綿曝露量との関連を検討されており、用量依存性が見出されている。さらに各機関により測定較差をなくすため、計測マニュアルが提示されていること、精度管理事業も行われており、労災病院など測定できる機関も比較的多い。

(2) 電子顕微鏡では、乾燥肺1gあたり長さが5 μ m以上の繊維であれば200万本以上、または、長さが1 μ m以上の繊維であれば500万本以上を認めることである（図2）。現在石綿肺がんの評価基準ができていないのは、肺組織ブロック（ホルマリン固定、パラフィン固定）のみである。NaOCl、NaOH、KOHなどで肺組織を消化処理し、カーボンで抽出し、透過電子顕微鏡（TEM）にエネルギー分散型X線分析装置（EDX）が推奨されている。石綿検出数が少ないと、検出下限値が高



図1 光学顕微鏡で観察された石綿小体像



図2 走査型電子顕微鏡で観察された石綿小体と石綿繊維像

くなり、データの信頼性が確保できなくなるため、検出下限値5-20万本/gを確保することが望まれる。

- (3) 肺組織切片中に石綿小体または石綿繊維が認められること。光学顕微鏡で、肺組織標本から1本でも石綿小体または石綿繊維が確認されることである。実際には、石綿小体が確認されることが多い。
- 4) 特定の石綿ばく露作業の従事期間が5年以上あること。高濃度ばく露作業と考えられている石綿糸、石綿布等の石綿紡績製品製造作業、石綿セメントまたはこれを原料として製造される石綿スレート、石綿高圧管、石綿円筒などセメント製品の製造工程における作業、石綿の吹き付け作業などが該当する。
- 5) びまん性胸膜肥厚が併発していること。

また、いずれかの条件も満たしてなくとも本省で協議することもあるので、もよりの労働局、労働基準監督署に相談していただきたい。

石綿肺

石綿肺も、肺がんと同様に高濃度（高蓄積量）にて発症すると考えられる。Browne and Churgらが石綿肺の発症には25-100繊維/cc x 年の累積ばく露が必要であることを報告しており、肺がんと同様に25繊維/cc x 年以上ないと石綿肺が発症しないと考えられている⁷⁾。また、石綿ばく露開始から発症までの期間、つまり潜伏期間が10年以上経過して石綿肺が発症する。石綿肺の診断基準として、1) 職業性に石綿ばく露があること、2) 胸部レントゲン写真上に下肺野を中心に不整型陰影があること、3) 肺機能検査で努力肺活量の低下が認められること、4) 両側肺底部に吸気時捻髪音を聴取すること、5) ほかの類似疾患やアスベスト以外の原因物質による疾患を除外することであり、このうち、

1)、2)、5)は診断に必須である。じん肺の業務上疾病としての申請には、上記内容が必要になるが、随時申請、健康管理手帳交付申請などで多少用意するものが異なるので、基準監督署に確認していただきたい。ただし、胸部CT画像は、法的に必須項目ではないが、認定の判断する際には非常に有用であるので、胸部レントゲン写真と同時期の画像を提出していただきたい。

石綿肺の病態^{8) 9)}は、石綿繊維のうち特に長い石綿繊維が、肺内にとどまり、細気管支炎周囲に炎症・線維化をおこすことによる。これは、胸部レントゲン写真上では、不整型陰影（下肺野を中心とした）、胸部CT画像上、胸膜直下に小葉中心性粒状影、分枝状影や胸膜下曲線様陰影などとして認められる。さらに病変が肺胞全体に広がり、胸部CT画像では、小葉内間質肥厚像、肺内に向かう線状像、さらに線維化が進行すると牽引性気管支拡張像や蜂巢肺像を呈する。但し、これらの牽引性気管支拡張像や蜂巢肺像などの肺のリモデリングを伴った病変は、特発性肺線維症で多くみられる非特異的な病変である。石綿肺と特発性肺線維症はしばしば鑑別が困難な場合がある。もちろん、胸膜プラークは、石綿ばく露の医学的所見であり、重要であることには間違いないが、しかし、低濃度ばく露で引き起こされる所見である。よって、胸膜プラーク所見だけでは、低濃度により胸膜プラークを伴う特発性肺線維症の症例を鑑別できないことになる。このことに関して、加藤ら⁹⁾は、石綿肺には、胸膜下の粒状影と胸膜下曲線様陰影が存在し、一方、特発性肺線維症では、粒状影自体がほとんど認められないことを報告している。よって、高濃度ばく露職歴を有さない場合は、胸部CT画像（HRCT）における胸膜下粒状影、曲線様陰影所見の有無を確認すること、または、上述した肺内石綿小体量の計測が石綿蓄積ばく露量を類推する手がかりとなる。

悪性中皮腫^{10) 11)}

悪性中皮腫は、胸膜、心膜、腹膜等の表面を覆う中皮細胞から発症した腫瘍である。特に胸膜中皮腫は全中皮腫の7割から9割を占めて、壁側胸膜由来と考えられる(図3)。自覚症状は、胸痛、呼吸困難が主症状で、健診で発見されることも比較的多い。また、中皮腫の発生と石綿のばく露量との反応関係を示す信頼の高い情報がないが、低濃度ばく露でも発生すると考えられている¹²⁾。造船所や車両製造業などの直接石綿を使用していない、いわゆる間接作業においても発生していること、石綿が付着した作業着を家庭内で洗濯、石綿鉱山や石綿製品製造業の周辺住民においても発症しており、職業以外のばく露などによっても引き起こされたことによる。胸膜中皮腫のうち、肺内石綿小体数が肺1gあたり5000本以上は、全体の55%であり、低蓄積量で発症するものも多い。ただ、石綿の種類が中皮腫発症率に関わることが報告されており、クリソタイル、アモサイト、クロシドライトの発生の強さが1:100:500と考えられている。どの石綿を使用していたかは重要な情報になると思われる。

画像に関しては、典型的な胸膜中皮腫の所見は、片側性胸水、広範なびまん性不整結



図3 悪性中皮腫の胸部CT画像：胸水があることにより壁側胸膜だけでなく臓側胸膜まで腫瘍が浸潤していることが認められる。

節状胸膜肥厚である。患側胸郭の容量は低下し、胸膜はびまん性に厚く不整に肥厚をきたし、肺を環状全周性に取り巻き、葉間胸膜にも進展する。胸膜プラークに関しては、悪性中皮腫の50%程度に認められ、肺がんの様に高率に示す所見ではない。よって胸膜プラークがなくても悪性中皮腫を疑うことが大切である。

悪性中皮腫の業務上疾病としての認定の診断基準¹²⁾は、最初の石綿ばく露作業から10年以上経過し、1) 1型以上の石綿肺を認めること、または2) 石綿ばく露の作業歴が1年以上あることのいずれかを認めることである。実際は、病理診断にて悪性中皮腫であることが診断されれば、石綿と悪性中皮腫には因果関係がほぼ認められていることから、業務上疾病の認定は比較的行われやすいと考えられる。しかし、この悪性中皮腫の診断に苦渋することも少なくない。病理学上肺腺がん、反応性中皮腫などと鑑別が困難なことが多々ある。十分な組織を採取し病理学的検査を行い、特に中皮細胞系マーカーと称されるcalretinin, D2-40, WT-1, cytokeratin 5/6, mesothelin や腺がんマーカーであるCEA, CA19-9, MOC31などの複数の両マーカーを用いて免疫組織化学的検査を行う必要がある。

びまん性胸膜肥厚⁷⁾

びまん性胸膜肥厚は、臓側胸膜の疾患であり、壁側胸膜と癒着することが多く呼吸困難や肺機能低下をもたらす。石綿ばく露者の成因としては、1) 肺実質病変である石綿肺が臓側胸膜および壁側胸膜へ波及したもの、2) 良性石綿胸水が先行病変として関与するものの、3) 石綿肺所見や良性石綿胸水もないものの3つにわかれており、2) と3) が多いと言われている。

石綿ばく露との関係に関しては、十分な疫学調査が行われていないため詳細は不明では

あるが、中皮腫や胸膜ブランクが発生するほどの低濃度では発症しなく、石綿肺のような高度には至らない中間的な濃度のばく露が必要と推測されている¹²⁾。びまん性胸膜肥厚の業務上疾病の認定基準^{7) 13) 14)}は、1) 石綿ばく露作業歴が3年以上あること、2) 著しい呼吸機能障害あること（パーセント肺活量が60%未満であることなど）、3) 胸部CT画像で片側のみである場合側胸壁の1/2以上、両側の肥厚の場合は側胸壁の1/4以上の肥厚の広がりがあることである。大多数においては、肋骨横隔膜角の鈍化が認められる。呼吸機能障害の程度と自覚症状の呼吸困難感（MRC分類）は相関を認めているので、著しい呼吸機能障害をきたした症例では、予後が悪い傾向にある。びまん性胸膜肥厚は、悪性腫瘍の胸膜転移などと鑑別すること重要である。

良性石綿胸水^{13) 14)}

石綿ばく露によって生じる非悪性の胸水であり、通常は片側で少量の胸水を認める。診断基準として、1) 石綿ばく露歴があること、2) 胸水が存在すること、3) 他に胸水をきたす原因となる疾患が認められないことの3項目を満たす必要がある。3) の他の疾患に関しては、石綿以外の様々な原因（SLE、リウマチなどの膠原病、結核性あるいはがん性胸膜炎）で発症するため、除外しなければならない。他の疾患を鑑別するために一定の経過観察、胸部レントゲン写真であれば3年間、胸部CT画像であれば1年間が必要である。石綿ばく露との関係に関しては、びまん性胸膜肥厚と同じく中間的な濃度のばく露が必要と推測されている¹²⁾。

上述の石綿肺がん、石綿肺、悪性中皮腫、びまん性胸膜肥厚の業務上疾病の判定は、各都道府県の労働局で行われるが、この良性石綿胸水に関しては厚生労働省本省が協議する。

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

【文献】

- 1) 石綿と健康被害 独立行政法人 環境再生保全機構 2012年6月版
- 2) 森永謙二 疫学からみた石綿関連疾患－過去、現在、未来－ 肺癌2009; 49: 39-47
- 3) 大気汚染防止法施行規則 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S46/S46F03602003001.html>.
- 4) 環境省<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=15230>
- 5) 石綿含有製品等の製造、輸入、譲渡、提供又は使用の禁止の徹底について 基安発0127第1号 平成23年1月27日
- 6) Henderson DW, Leigh J: Asbestos and carcinoma of the lung. In: Dodson RF, Hammar SP, eds. Asbestos. Risk assessment, epidemiology and health effects, second edition. CRC press; 269-306. 2011
- 7) 石綿による疾病の認定基準に関する検討会報告書 厚生労働省 平成24年2月
- 8) 審良正則 アスベスト肺 IPF, NSIP様とこれらの独立性について 日本胸部臨床 2010; 69 (1): 38-44
- 9) 加藤勝也 石綿肺 日本胸部臨床 2013; 72 (9): 972-978
- 10) 宇佐見郁治、岸本卓巳、木村清延ほか 我が国における中皮腫、石綿肺がんの臨床像 日職災医誌 2009; 57: 190-195
- 11) 武島幸男、櫛谷桂、Amatya V. Jeetほか 腹膜悪性中皮腫の病理 診断病理 2014; 31 (1): 6-14.
- 12) アスベスト関連疾患日常診療ガイド 増補改訂2版 労働者健康福祉機構編 労働調査会 2012
- 13) 大西一男 アスベスト疾患の管理と認定基準の改正点 日本臨床内科医会誌 2014; 28 (5): 733-736
- 14) 宇佐見郁治 2.アスベスト関連疾患 4) 胸膜ブランク、びまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水 日本胸部臨床 2009; 68 (10): s126-s136

Respiratory disease induced by asbestos-exposure

Yasuo Morimoto

University of Occupational and Environmental Health, Japan.

Abstract

The work-related diseases which are designated by Japanese law are 5 ones, namely “lung cancer”, “asbestosis”, “malignant mesothelioma”, “diffuse pleural thickening” and “benign asbestos pleurisy”. Among them, lung cancer and asbestos is thought to be induced by high-exposure of asbestos which correspond to 25 fibers/ml-yrs as cumulative asbestos exposure concretely. As asbestos-exposure and malignant mesothelioma have a causal relationship above a certain level, the decision of work-related disease is not difficult, if malignant mesothelioma is diagnosed. However, there are often difficulty for diagnosis in itself. As the signs of chest X ray and CT image in diffuse pleural thickening and benign asbestos pleurisy are similar to other disease, it is necessary to perform the differential diagnosis sufficiently.

Key words :

asbestos, work-related disease, asbestosis, lung cancer

総 説

気管支喘息の診断と治療 ～吸入薬を中心に～

矢寺和博

産業医科大学医学部呼吸器内科学

抄 録

近年の気管支喘息の治療は、ガイドラインによる吸入療法を中心とした治療戦略の普及や、短時間作用型としても効果のある長時間作用型 β_2 刺激薬と吸入ステロイド薬との配合剤を含めた吸入薬アドヒアランスの改善が期待される新たな薬剤が出現したこともあり、配合剤を含めた吸入ステロイド薬の使用量と反比例して喘息死亡者数は年々減少し、2012年、2013年と連続して2,000名を下回った。近年の吸入薬を中心としたより良い喘息治療の普及がこの喘息死者数の減少に多大に寄与していると考えられ、今後もさらに減少傾向が続くことが期待される。また、2013年末には呼気中の一酸化窒素(nitric oxide; NO)の測定(FENO)も保険適応となり、impulse oscillation system(IOS)やMostGraphによる簡便な呼吸抵抗測定なども併せて、喘息のより正確な診断やきめの細かい治療・管理が評価できる環境が整ってきている。

喘息治療薬の中心である吸入ステロイド薬については、長時間作用型 β_2 刺激薬との配合剤の選択肢がさらに広がり、長時間作用型抗コリン吸入薬についても喘息の適応が追加された。これらの吸入薬の適切な選択と吸入療法の実践、アドヒアランスの向上が今後の課題と考えられる。加えて、ロイコトリエン受容体拮抗薬やテオフィリン徐放薬、内服ステロイド薬などの内服薬、テオフィリン製剤やステロイド薬などの注射薬、抗IgE抗体注射薬などの多くの内服薬や注射薬があり、これらの薬剤を病状に合わせてうまく組み合わせて、きめの細かい治療戦略を立てて実践することにより、現在の喘息症状はもとより、将来の気道のリモデリングの抑制につなげることが重要である。

キーワード：気管支喘息、吸入療法、ガイドライン、アドヒアランス

〒807-8555

福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

産業医科大学医学部呼吸器内科学

矢寺 和博

TEL : 093-691-7453

FAX : 093-602-9373

E-mail : yatera@med.uoeh-u.ac.jp

はじめに

喘息は気管支が狭小化して咳嗽、喘鳴、呼吸困難をきたす慢性炎症性気道疾患であり、気道狭窄の可逆性や種々の刺激に対する気道過敏性を特徴とする。本邦における気管支喘息の治療は、喘息予防管理ガイドライ

ン2012 (JGL2012)¹⁾の普及をはじめとした吸入療法の治療戦略の普及に加えて、より速い治療効果の発現や1日1回の吸入薬などのアドヒアランスの改善が期待される新たな薬剤の出現、既存薬剤の適応拡大など、主に吸入薬剤を中心として使用可能な薬剤の選択肢が増えている。本邦における喘息による死者数は、長時間作用型 β_2 刺激薬 (long-acting beta agonist; LABA) との配合剤を含めた吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid; ICS) が普及するとともに年々減少しており、2012年、2013年と連続して2,000名を下回り、今後もさらなる減少傾向が期待される。また、2013年には呼気中の一酸化窒素 (nitric oxide; NO) の測定 (FENO) も保険適応となり、impulse oscillation system (IOS) やMostGraphによる簡便な呼吸抵抗測定などとも併せて、喘息のより正確な診断やきめの細かい治療・管理の環境がますます整っている。

1980年代半ばから本格的にICSの治療が導入され、喘息予防・管理ガイドラインの普及と吸入薬の発展に伴って、喘息による入院患者は減少している。喘息治療薬の中心はICSであるが、2013年には2種類の新たなICS/LABA配合薬が本邦で使用可能となり、本邦における喘息治療薬としてのICS、ICS/LABA配合薬などの選択肢がさらに広がった。またICSやICS/LABAに加えて、2014年には抗コリン薬のチオトリピウムにも新たに喘息の適応が追加され、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (leukotriene receptor antagonist; LTRA) やテオフィリン徐放薬 (slow-releasing theophylline; SRT)、内服ステロイド薬などの内服薬や、テオフィリン製剤やステロイド薬などの注射薬、抗IgE抗体 (オマリズマブ) などの多くの内服薬や注射薬などを吸入薬とうまく組み合わせることにより、JGL2012における「喘息の治療薬は使用しているが、喘息の症状がない状態」という「コ

ントロール良好な状態」という管理目標を達成し (表1)¹⁾、それを継続可能となるように、きめの細かい治療戦略を立てていくことになる¹⁾。また、この喘息の管理目標を達成・維持することは、将来の気道のリモデリングの抑制につながるため重要である。

欧米の報告では、労働環境に起因する作業関連喘息は成人喘息の10-15%程度と推測されている²⁾ ため、生活環境のみならず、労働環境の把握も喘息の適切な診断や治療・管理には重要であり、特に一定の労働環境と喘息の増悪とが関連性がある場合は配置転換などが有効な場合があるため、適切な介入が重要となる場合がある³⁾。また、近年では喘息のみならず、作業関連COPDについても認識が広がっており⁴⁾、今後の知見の集積が期待される。

表1 喘息コントロールの目標

	コントロール良好 (すべての項目が該当)	コントロール不十分 (いずれかの項目が該当)	コントロール不良
喘息症状 (日中および夜間)	なし	週1回以上	コントロール不十分の項目が3つ以上当てはまる
発作治療薬の使用	なし	週1回以上	
運動を含む活動制限	なし	あり	
呼吸機能 (FEV ₁ およびPEF)	予測値あるいは自己最高値の80%以上	予測値あるいは自己最高値の80%未満	
PEFの日 (週) 内変動	20%未満	20%以上	
増悪 (予定外受診、救急受診、入院)	なし	年に1回以上	月に1回以上*

(*増悪が月に1回以上あれば他の項目が該当しなくともコントロール不良と評価する。)

(文献1より引用改変)

診 断

受診時に典型的な発作性の呼吸困難、咳嗽、喘鳴を呈し、 β_2 刺激薬の吸入に対する治療反応性 (気道可逆性) を認めるような場合は喘息の診断は比較的容易であるが、夜間の発作時以外は受診時には喘鳴を聴取しない症例もあり、夜間の咳嗽や呼吸困難による覚醒や喘鳴の自覚、症状増悪の季節性や日内変動、発作性の症状などの詳細な病歴聴取が診断に役立つ。また、喘鳴などがなく、咳嗽のみの

症状の場合（咳喘息）や喫煙歴がありCOPDを鑑別すべき症例、心疾患を有する症例などでは注意深い疾患の鑑別および診断が必要である。

咳喘息 (cough variant asthma; CVA)

咳喘息は、咳嗽のみを症状とする喘息の一亜型であり、喘鳴を伴う典型的な喘息と同様に、好酸球性気道炎症を主体として気道過敏性の亢進や気道のリモデリングなどの病態生理学的特徴を有する。気管支拡張薬（ β_2 刺激薬）が有効であることが診断に重要であるが、診断確定後は典型的な喘息と同様に吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症治療を行う。

高齢者喘息

本邦の喘息死者数のうち、65歳以上の高齢者が90%を占めており、喘息死者数をさらに減少させるには高齢者における喘息死を減少させる必要がある。高齢者喘息では後述する喘息とCOPDの病態が並存するオーバーラップ症候群（asthma COPD overlap syndrome; ACOS）⁵⁾が高頻度に見られるため、注意が必要である。症状の評価や生理機能検査だけでは喘息とCOPDの厳密な鑑別は困難な症例も多く、ACOSの適切な診断や治療戦略については今後の知見の集積が期待される。

Asthma COPD overlap syndrome (ACOS)

2013年にGlobal Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) およびGlobal Initiative for Asthma (GINA) から喘息とCOPDのオーバーラップであるAsthma COPD overlap syndrome (ACOS) についてのガイドラインが合同で発表された⁵⁾。高齢者のCOPD患者の約半数に喘息を合併しているという報告もあり⁶⁾、高齢者では喘息とCOPDの合併は比較的高いことが考えられるが、本邦における高齢者における喘息とCOPDとの合併頻度に

についての正確な疫学は分かっていない。喫煙歴を有する高齢者の喘息患者や、COPD患者の中で喘息を疑わせる症状や検査所見がある場合は、ACOSの可能性を念頭に置いた診療が必要である。特にCOPD患者で喘息の並存が疑われる場合には、LABAのみの治療となってしまうICSによる治療が欠損しないように十分な注意が必要と考えられる。

呼気一酸化窒素 (FENO)

喘息には様々なフェノタイプがあることが知られており、基本的には好酸球性気道炎症が中心の症例が多いものの、そうでない症例もある。気管支肺胞洗浄液中の好酸球数とFENOの相関が示されており⁷⁾、好酸球性気道炎症についてはFENOは高い診断精度を示すと考えられている。日本人のFENOについては、22 ppbをカットオフとした場合に感度91%、特異度84%となることが報告されており⁸⁾、American Thoracic Society (ATS) のガイドラインでも症状とFENOの値(<25 ppb, 25-50 ppb, >50 ppb) とをモニタリングすることによる喘息の管理が推奨されている⁹⁾。また、咳喘息と喘息との鑑別におけるFENOの有用性についても報告されている¹⁰⁾。しかしながら、好酸球性気道炎症が中心ではない症例や、すでにICSなどによる治療がなされている場合などでは低値となる場合もあり、喘息の診断において、現時点ではFENOをルーチンに測定することを推奨するほどのエビデンスはなく、補助的な役割と考えるべきである。FENOの値が参考となる症例では好酸球性気道炎症の程度やICSの治療反応性もある程度予測することが可能な場合もあり、現時点では症例を適切に選択して気道炎症のモニタリングに用いることがよいのではないかと考えられ、今後の治験の集積が期待される。

呼吸機能検査

喘息におけるスパイロメトリーは種々の程度の閉塞性換気障害が認められることが多いが、年齢や、喘息の発作時か非発作時かなどに大きく左右される。また、スパイロメトリーの値により治療ステップの基準や目安、目標などもない。一方、気道可逆性をみる場合は気管支拡張薬吸入前後もしくは中、長期の吸入ステロイド薬の治療前後などで気道閉塞の改善の程度について、一秒量 (forced expiratory volume in one second; FEV₁) や努力性肺活量 (forced vital capacity; FVC) の値の改善として評価することが出来るため有用である。気道可逆性の評価として、FEV₁ が200ml以上かつ12%以上の改善があれば気道可逆性ありと判定するが、COPDの中にも種々の程度の気道可逆性がみられるため、有意な気道可逆性が認められるということのみで喘息と診断することやCOPDを鑑別することは出来ないため、あくまで参考とすべきである。

気道過敏性試験

気道過敏性の亢進は喘息の重要な臨床的所見の一つである。一般的にはメサコリン、ヒスタミン、アセチルコリンなどの吸入で気道収縮を誘発し、FEV₁測定を繰り返す標準法とアストグラフという機器を用いたオシレーション法による呼吸抵抗 (respiratory resistance ; Rrs) の測定により気道収縮を評価する方法がある。この試験は気道収縮の負荷テストであるため、慎重に実施する必要がある。

広域周波オシレーション法

現在、本邦ではMaster-Screen Impulse Oscillation System (MS-IOS) とMostGraphの2種の機器による呼吸抵抗の測定が可能であり、特にMostGraphは色付けされたグラフがモニター上で視認性が良いため、施設に

よっては外来での喘息の診断やモニタリングにも用いられている。5Hzにおける呼吸抵抗 (respiratory resistance ; Rrs) であるR5や、Rrsの周波数特性としてR5-R20が気道抵抗の指標としてよく用いられている。R5-R20は特に重症喘息例やCOPD例で高値となるが、これについては気道閉塞による換気不均等を示していると理解されている。呼吸リアクタンス (respiratory reactance ; Xrs) には生理的な周波数依存性があるが、Xrsが0となる周波数である共振周波数 (resonant frequency ; Fres) と、5Hzにおける値であるX5が指標としてよく用いられており、喘息の典型症例ではFresは高くなり、X5はマイナス側にシフトする。

治療

治療の目標

喘息の管理・治療の目標は、気流閉塞や気道炎症をきたす種々の原因の除去・回避に加えて、薬物療法により気道の炎症抑制と気道狭窄が解除されることで、結果的に喘息に起因する自覚症状がなくなり、可能な限り呼吸機能が改善・正常化し、健常人と変わらない日常生活が送れるようになることが目標となる (JGL2012)¹⁾。Asthma Control Test (ACT) やAsthma Control Questionnaire (ACQ) な質問紙票などを用いた喘息の自覚症状の把握や、ピークフロー、呼吸機能やFENOのモニタリングなどが喘息の症状や病状の評価に有用である¹⁾。

JGL 2012では慢性気道炎症をコントロールすることが目標とされており、長期管理薬 (コントローラー) を用いて治療を行う¹⁾。未治療患者では症状をもとに該当する治療ステップを考慮する (表2)¹⁾。コントローラーの中ではICSが中心であり、基本的には治療ステップ1~4までのすべての場面で使用する (表3)¹⁾。治療ステップによりICSの用量は低用量、中用量、高用量の投与が推奨されて

おり、ICSのみの治療では治療効果が不十分な場合はLABAやICS/LABA配合剤、SRT、LTRAとの組み合わせも推奨される。LABAについては、吸入薬、貼付薬、内服薬があるが、どの剤型についてもICSとの併用を基本とすることが重要であり、LABA単独による

喘息治療は避ける。またSRTについては、血中濃度に依存した副作用の発現を認めるため注意する。これらの薬剤の組み合わせでも喘息の管理が不十分な場合は、抗IgE抗体（オマリズマブ）による治療も考慮する（表3）¹⁾。

長期管理薬（コントローラー）

ICS、LABA、ICS/LABA配合剤

ICSは喘息の気道炎症に対して最も有効性の高い薬剤であり、長期管理薬の第一選択薬として位置付けられ、長期投与による喘息症状、気道過敏性、急性増悪の頻度の減少などの臨床指標が改善する。本邦で使用可能なICSとしては、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（beclometasone dipropionate; BDP）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（fluticasone propionate;

表2 未治療患者の症状と目安となる治療ステップ

	治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
対象となる症状	（軽症間欠型相当） ・症状が週1回未満 ・症状は軽度で短い ・夜間症状は月に2回未満	（軽症持続型相当） ・症状が週1回以上、しかし毎日ではない ・月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状は月に2回以上	（中等症持続型相当） ・症状が毎日ある ・短時間作用性吸入β ₂ 刺激薬がほぼ毎日必要 ・週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が週1回以上	（重症持続型相当） ・治療下でもしばしば増悪 ・症状が毎日ある ・日常生活が制限される ・夜間症状がしばしば

（文献1より引用改変）

表3 治療ステップ

		治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド薬（低用量） 上記が使用できない場合は以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が軽ければ必要なし	吸入ステロイド薬（低～中用量） 上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用 LABA （配合剤の使用可 ⁵⁾ ） LTRA テオフィリン徐放製剤	吸入ステロイド薬（中～高用量） 上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数併用 LABA （配合剤の使用可 ⁵⁾ ） LTRA テオフィリン徐放製剤	吸入ステロイド薬（高用量） 上記に下記の複数併用 LABA （配合剤の使用可） LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不良の場合は下記のいずれかあるいは両方を追加 抗IgE抗体 ²⁾ 経口ステロイド薬 ³⁾
	追加治療	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾
	発作治療	吸入SABA	吸入SABA ⁵⁾	吸入SABA ⁵⁾	吸入SABA

- 1) 抗アレルギー薬は、メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミンH1拮抗薬、トロンボキサンA2阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬を示す。
- 2) 通年性吸入抗原に対して陽性かつ血清総IgE値が30～1,500IU/mLの場合に適用となる。
- 3) 経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。他の薬剤で治療内容を強化し、かつ短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は、必要最小量を維持量とする。
- 4) 軽度の発作までの対応を示す。
- 5) プデソニド/ホルモテロール配合剤を長期管理薬と発作治療薬の両方に使用する方法で薬物治療を行っている場合には、プデソニド/ホルモテロール配合剤を発作治療薬に用いることもできる。長期管理と発作治療を合わせて1日8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入（プデソニドとして1,920 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 μg）まで増量可能である。ただし、1日8吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するように患者に説明する。

（文献1より引用改変）

FP)、ブデゾニド (budesonide; BUD)、シクレソニド (ciclesonide; CIC)、モメタゾンフランカルボン酸エステル (mometasone furoate; MF)、フルチカゾンフランカルボン酸 (fluticasone furoate; FF) の6種類がある (FFはICS/LABA配合薬のみ)。また、加圧定量噴霧式吸入器 (pressured metered-dose inhaler; pMDI) とドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler; DPI) の2種類があり、DPIでは有効な薬剤の吸入には患者の十分な吸気流速が必要となるため、患者の吸入流速などに応じてどの剤型や吸入器を用いるかが重要である。高齢者や低肺機能者などで十分な吸入流速がない場合はpMDIを使用した方がよい場合もあり、またスパーサーの使用も考慮する。ICS単独による治療で喘息の管理が不十分である場合はLABAの吸入薬、貼付薬、内服薬の併用が有用であり、各症例に応じて剤型を選択して使用できる利点がある。

ICS/LABA配合薬

ICSとLABAの2種類の薬剤が配合されているため吸入回数が少なく済み、吸入治療のアドヒアランスの向上につながることや、ICSとLABAの2種類の薬剤による同一標的部位に対する相乗効果が得られる¹¹⁾ことも報告されている。現在本邦で使用可能なICS/LABA配合薬はFP/サルメテロール (DPI、pMDI)、BUD/ホルモテロール (DPI)、FP/ホルモテロール (pMDI)、FF/ビランテロール (DPI) の4種類5剤型があり、それぞれDPIやpMDIの違い、吸入回数の違いなどがあり、個々の症例に応じて使用する。また、BUD/ホルモテロールについてはSymbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART) 療法として、長期管理薬として用いるほかに、発作治療薬 (レリーバー) としても使用することが可能であり、一剤でコントローラーとレリーバーとして使用可能である。吸入薬については、内服薬と比

較して長期的なアドヒアランスに問題があることも指摘されており¹²⁾、吸入デバイスや各薬剤の特徴を適切に生かしたICS単剤やICS/LABA配合薬の選択に加えて、定期的に適切な吸入指導を行うことにより、治療のアドヒアランスを向上させることが今後の課題と考えられる。

抗Ig-E抗体 (オマリズマブ)

喘息に対する世界初の分子標的治療薬であるヒト化IgG1抗IgEモノクローナル抗体製剤のオマリズマブ (omalizumab) が、重症・難治性喘息に対する治療薬として2009年から使用可能となった。また、2013年には、成人について血中IgE濃度30~1,500 IU/lまで、1回投与量についても最大量が375mgから600mgと適応が拡大され、さらに小児の適応追加も行われ、より多くの重症気管支喘息患者への使用が可能となった。

オマリズマブは遊離および細胞膜に結合したIgEと結合することでIgEと高親和性IgE受容体との結合を阻害して組織中のマスト細胞や循環血液中の好塩基球上の高親和性IgE受容体の発現を低下させ¹³⁾、喀痰や気道組織中の好酸球やT、B細胞、Th2サイトカイン陽性細胞の減少や、血中interleukin (IL) -5/IL-13濃度の低下などにより喘息治療薬としての臨床効果が得られる^{13), 14), 15)}。

高用量ICSを中心とした治療でもコントロール不十分な症例に対する喘息増悪の予防や症状スコアの軽減、QOLの改善効果やステロイド薬の減量効果が報告されており^{16), 17), 18), 19), 20)}、通年性吸入抗原に感作された最重症持続型のアトピー型喘息患者が適応となる。血中の遊離IgE濃度を10 IU/ml以下に抑制できるように、患者の体重と血中IgE濃度による投与量換算表に基づいて一回の投与量や投与間隔を決める。JGL 2012でも治療ステップ4の治療薬とされている (表3)¹⁾。オマリズマブの有効性は約60%程度とされ、投与開始

後2～4ヶ月間における自覚症状、発作頻度、QOL、呼吸機能検査などを参考に治療効果を総合的に判断し、その後の投与継続について考慮する。

発作治療薬（レリーバー）

JGL2012では発作の治療についても患者の状況に応じて治療ステップ1から4までを設定して、治療ステップに応じた治療薬の選択を行う（表4）¹⁾。軽症の場合は短時間作用型吸入 β_2 刺激薬を使用し、効果が不十分な場合は全身ステロイド薬（経口または注射薬）を用いる。また、前述したICS/LABA配合薬を用いたSMART療法も適応となる（表3）¹⁾。

新しい抗体医薬

気管支喘息については、interleukin (IL) IL-5 受容体 α サブユニットモノクローナル抗体、可溶性IL-4受容体抗体、tumor necrosis factor (TNF) - α 阻害薬、抗IL-13抗体、抗IL-17抗体、抗TSLP抗体などの臨床研究が現在進行中であり、今後の実用化が期待される。

表4 喘息の発作治療ステップ

	治療	自宅治療可、救急外来入院、ICU管理 ¹⁾
発作治療ステップ1	β_2 刺激薬吸入、補用 ²⁾ テオフィリン薬服用	自宅治療可
発作治療ステップ2	β_2 刺激薬ブライザー吸入反復 ³⁾ アミノフィリン点滴静注 ⁴⁾ ステロイド薬点滴静注 ⁵⁾ 酸素吸入（鼻カニューレなどで1～2L/分） ボスミン [®] (0.1%アドレナリン) 皮下注 ⁶⁾ 抗コリン薬吸入考慮	救急外来 ・1時間で症状が改善すれば帰宅 ・2～4時間で反応不十分 } 入院治療 ・1～2時間で反応なし } 入院治療 高度喘息症状として発作治療ステップ3を施行
発作治療ステップ3	アミノフィリン持続点滴 ⁷⁾ ステロイド薬点滴静注反復 ⁸⁾ 酸素吸入 (PaO ₂ 80mmHg前後を目標に) ボスミン [®] (0.1%アドレナリン) 皮下注 ⁶⁾ β_2 刺激薬ブライザー吸入反復 ³⁾	救急外来 1時間以内に反応なければ入院治療 悪化すれば重症症状の治療へ
発作治療ステップ4	上記治療継続 症状、呼吸機能悪化で挿管 ¹⁾ 酸素吸入にもかかわらずPaO ₂ 50mmHg以下および/または意識障害を伴う急激なPaO ₂ の上昇 人工呼吸 ¹⁾ 、気管支洗浄 全身麻酔（インフルラン・セボフルランなどによる）を考慮	直ちに入院、ICU管理 ¹⁾

（ステップアップの目安：治療目標が1時間以内に達成されなければステップアップを考慮する。）

（文献1より引用改変）

おわりに

本邦で喘息に対して現在使用可能な薬剤をICSを中心として単剤もしくは適切に組み合

わせて用いることにより、短期的な症状の改善だけでなく、良好なコントロールを持続させることが重要である。良好な喘息コントロールを維持することにより、将来の気道のリモデリングを軽減することが可能となり、可能な限りの呼吸機能の正常化およびその維持が実現可能となる。様々な薬剤の特徴やその組み合わせを用いた喘息治療を行って良好な喘息コントロール状態を達成し、定期的に適切にコントロール状態を評価して良好なコントロール状態を維持していくことが重要である。

謝 辞

本論文の要旨は第45回日本職業・アレルギー学会総会（岸川禮子会長）の特別講演1で発表した。関係者各位に深謝致します。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会・監：喘息予防・管理ガイドライン 2012. 協和企画 2012
- 2) 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.
- 3) 日本職業環境アレルギー学会 2013作成委員会. 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
- 4) Tarlo SM, Malo JL; Fourth Jack Pepys An official American Thoracic Society proceedings: work-related asthma and airway diseases. Presentations and discussion from the Fourth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. Workshop on Asthma in the Workplace Participants. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: S17-24.

- 5) Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Based on the Global Strategy for Asthma Management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf>
- 6) Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124: 474-81.
- 7) Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002; 57: 383-7.
- 8) Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, et al. Exhaled nitric oxide cutoff values for asthma diagnosis according to rhinitis and smoking status in Japanese subjects. *Allergol Int* 2011; 60: 331-7.
- 9) Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. : An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602-15.
- 10) 下田 照文, 岸川 禮子, 岩永 知秋. 気管支喘息と咳喘息の鑑別における呼気一酸化窒素濃度の有用性に関する研究. *医療* 2014; 68, 597-605.
- 11) Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 29-36.
- 12) Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1695-707.
- 13) Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 583.
- 14) Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1493-9.
- 15) van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy* 2009; 64: 72-80.
- 16) Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
- 17) Finn A, Gross G, van Bavel J, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 278-84.
- 18) Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) : INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
- 19) Maykut RJ, Kianifard F, Geba GP. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. *J Asthma* 2008; 45: 173-81.
- 20) Ohta K, Yamamoto M, Sato N, et al. One year treatment with omalizumab is effective and well tolerated in Japanese Patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Allergol Int* 2010; 59: 167-74.

Diagnosis and treatment of bronchial asthma

Inhalation treatment

Kazuhiro Yatera

Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

Abstract

Recent advances of the diagnosis and management of bronchial asthma have improved not only quality of life of asthmatic patients but also reduced the number of fatal asthmatic patients year by year. Widespread of the use of ICS and combined inhaler of ICS and long-acting beta agonist(LABA) as an achievement of the widespread of clinical guideline for asthma has an important role for controlling asthma patients nowadays in Japan. In relation to diagnosis and management of asthma, monitoring of exhaled nitric oxide (FENO) and airway resistance by impulse oscillation system(IOS) and MostGraph has also important roles for diagnosing and evaluating of clinical status in patients with asthma in addition to spirometry. Appropriate use of ICS and ICS/LABA combined inhalers and combined treatment with additive treatments such as leukotriene receptor antagonist, slow-releasing theophylline, long-acting beta agonists, anti-IgE antibody, oral corticosteroids and anticholinergic agent is a key for proper control of asthmatic patients. In addition to an appropriate use and combination of these antiasthma agents, proper preservation of treatment adherence by repetitive instructions of inhaler techniques is also an important key for preventing airway remodeling and reduction of a decline of lung function.

Key words :

Bronchial asthma, inhalation treatment, guideline, treatment adherence

総 説

花粉症患者における労働生産性の損失

萩野 敏

大阪大学名誉教授

抄 録

スギ花粉症は現在も増加が認められ、その罹患率は30%を超えるともいわれている。スギ花粉症の症状は、鼻症状、眼症状だけでなく、重症の場合には、咽頭痛、咳、頭痛、微熱や全身倦怠感などを伴う。これらの症状による労働生産性への影響は大きく、我が国の経済にも大きな影響を与えていると思われる。以上のことから今回スギ花粉症患者における労働生産性について検討した。

研究はWPAI-AS調査票を用いた。花粉飛散量が中等度であった2008年においては、就労者202名、授業受講者25名の計227名が対象となった。就労者における労働時間損失率は0.9%、全般労働障害率は33%であり授業受講者では勉学時間損失率は0%、全般勉学障害率は33%であった。花粉飛散量が2008年の約3倍であった2009年の大量飛散年では、就業者の労働時間損失率は1.2%、全般労働障害率は42%、であり授業受講者はそれぞれ1.5%、52%とその損失率は大きく、より障害を受けた成績が得られた。労働生産性はQOLや症状の重症度と有意な関連が認められ、花粉飛散量も関係するようであった。

以上からの確な治療により症状やQOLの障害を抑えることが労働生産性の損失の改善にも有用であるように思われた。

キーワード：スギ花粉症、労働生産性、WPAI-AS、重症度

1、はじめに

花粉症とは花粉が原因で起こるアレルギーを広く表している。理論的にはすべての花粉が花粉症の原因となるが、我が国においてはその発症率、重症度からスギが最も重要な花

粉といえよう。

昨今も増加が認められ、現在では全人口の30%を超え、国民病とまで言われている¹⁾。症状はくしゃみ、鼻水、鼻詰まりなどの鼻症状、目のかゆみ、流涙などの眼症状に加え、重症な場合には皮膚のかゆみ、胃腸障害、全身倦怠感、頭痛、微熱、不眠など全身の症状を起こす。またスギ花粉症は多くの地域で2月中旬から4月下旬が最も症状がひどくなるが、スギ花粉症の約70%は同時にヒノキ花粉症も有しているため、症状はさらに長く続

〒664-0013
兵庫県伊丹市瑞穂町5丁目83-3
萩野 敏
Tel and Fax : 072-784-4035
E-mail : oginosatoshi45@gmail.com

く。

それらの症状、程度は花粉の飛散量、地域などにより変わるが、患者個人に与えるQOLへの影響は大きく、同様に社会全体としてみた場合においても労働生産性に与える影響は決して少ないものではない。本論文では労働生産性について説明し、花粉症患者における労働生産性の影響の実態について概説し、社会全体において考慮すべき問題点であることを報告したい。

2、労働生産性とは

1) 医療費とは

医療経済学的に、医療費は表1のような費用から成り立っている。すなわち直接費、間接費、無形費用にわけられ、さらに直接費は(狭義の)医療費と医療関連費に分けられる。診療費、薬代など診療所、薬局で払う費用を(狭義の)医療費という。医療関連費とは、通院にかかる費用や待ち時間など、直接ではないが診療所などで治療を受けることに関連した費用をいう。

間接費が労働生産性に関連するものであり、病気のために休業したり能率の低下のために仕事に影響を与えた費用(機会費用)をあらわしている。それらのパラメータとしては生産ロス、内容としては労働損失として表現される。

もうひとつの無形費用は、実際に算出するのはきわめて難しい。子供の病気などによる

親の精神的な損失を示すが、ほとんどの報告においてこの部分は検討されていない。しかし、実際に、病人、介護すべき人がいる家庭においては極めて大きな問題であろう。

2) 労働生産性とは

広辞苑によれば、労働生産性とは「生産過程に投入された労働力が生産物の算出に貢献する程度」とされている。すなわち労働力の低下は生産物の算出の低下を招くとともに、会社、工場などの得べき費用の低下を招き、ひいては社会全体に対してマイナスの影響を与える。これは学校などでの勉学の低下も同様に考える必要がある。

医療費との関連では前述したごとく間接費が労働生産性に関連し、それにより損失した費用、かかった費用を労働生産性の損失、生産ロスとして表すことになる。

医療経済学的な生産ロス、経済損失は大きく労働時間の損失と労働能力の低下からもたらせる。それを総合したものが労働生産性の低下であるが、後述するようにその評価法として「Absenteeism」と「Presenteeism」の2面から検討されることが多い。

3、花粉症における労働生産性の低下

花粉症において労働生産性が影響を受けるであろうことは前述したように容易に想像できる。そして花粉症においては労働生産性の低下の原因として「花粉症そのものによる低下」と「抗ヒスタミン薬の中枢抑制による低下」が加わりおこってくるものと思われる。

それらの結果から「Absenteeism」と「Presenteeism」の2つの面に分けられそれらについて検討される。「Absenteeism」とは、病気のために欠勤、遅刻、早退などにより損失した労働時間を示す。通院時間や待ち時間は当然これに含まれる。「Presenteeism」とは、職場には出ているものの病気により生産性が低下した状態を表す²⁾。

表1 経済分析における費用

費用	パラメータ		内容
	直接費 (direct cost)	医療費 (medical cost)	医療費
		医療関連費 (non-medical cost)	通院費および待ち時間
	間接費 (indirect cost)	生産ロス	労働損失 (休学、休職、休業等によるもの)
	無形費用 (intangible cost)		精神的損失

4、ニンテンドーDSを用いた検討³⁾

以上のようなことから我々は10年ほど前にニンテンドーDSを用い、花粉症が生産性、能率に与える影響を検討した。方法としてはそれに内蔵されている「計算100」というゲームで100問の計算を解くのにかった時間、及び正解率を花粉症患者を対象に花粉飛散期と非飛散期に行った(図1)。それによると、約10%、飛散期では時間がかかり、また正解率も低かった(図2)。その傾向は重症な患者ほど著明であった。またQOLとも関連がみられ、QOLが障害されている症例ほど時間がかかり、飛散期には有意に改善が認められた。

なお、同じゲームを用いた検討で飲酒前後においても測定したが同様に飲酒により約

10%時間が延長するという成績が得られた。このように、花粉症の発作時期にはゲームにおいても能率が低下することを示唆する成績が得られた。

5、欧米での報告

アレルギー疾患が労働など社会に大きな影響を与えているという研究は欧米では10年以上前から行われている。

たとえばアメリカにおいては、クレジットカード会社のテレホンオペレーターを対象に、顧客からの電話処理件数による生産性の調査研究で、健常者に比べ無治療のアレルギー性鼻炎患者では、約10%の生産性の低下が認められたという報告⁴⁾がある。

同様に、イギリスでは入学試験の予備テストにおいて、花粉症を有する学生の方が成績は悪く、特に眠気の副作用のある薬剤を服用した受けた学生でより低かったとしている⁵⁾。

6、質問票を用いた検討

A、質問票について

世界的に用いられているアレルギー疾患を対象とした労働生産性を調査、研究する質問票は大きく2種類に分けられる。すなわちアレルギー疾患特異的なものとしてWPAI-AS (Work Productivity and Activity Impairment-Allergy Specific) 調査票⁶⁾、疾患非特異的なものとしてWLQ (Work Limitations Questionnaire) ⁷⁾やSPS (Stanford Presenteeism Scale) ⁸⁾などがある。

B、WPAI-ASを用いた調査

我々はWPAI-ASを用いスギ花粉症における全般労働障害率を求めてきた。

この調査票の特徴として

- ・アレルギー疾患によって過去7日間においてどの程度仕事の時間と生産性が損なわれたかを定量化する質問紙である。
- ・M. C. Reillyにより開発され、2003年に奥

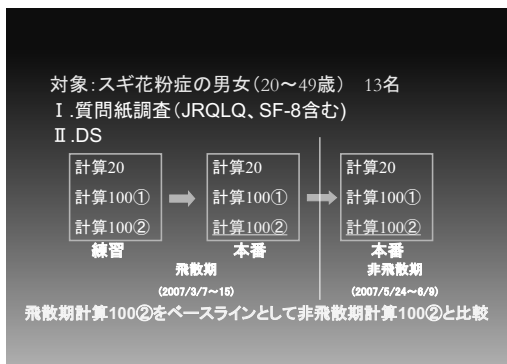


図1 対象・方法

(文献3より)

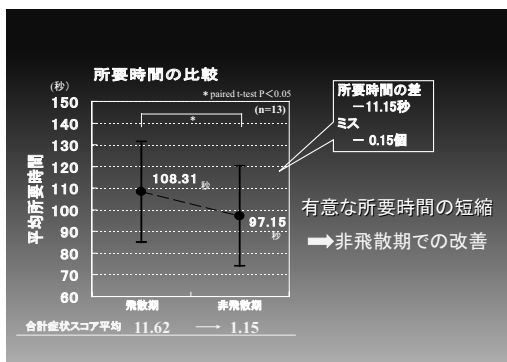


図2 ニンテンドーDSの変化

(文献3より)

田らによって日本語版⁹⁾が作成され、妥当性が示された。

- ・臨床試験でも利用されているが、その数はまだ少ない。
- ・障害の程度が0～100%で示され、高いスコアはより大きい生産性の低下を示す。

以上のようなことが挙げられる。

またその質問内容は表2のような項目となり、その回答から労働（勉学）時間損失率、全般労働（勉学）障害率、日常活動障害率を求める。

このWPAI-ASを用いて2008年から毎春、スギ花粉飛散ピーク時にスギ花粉症患者の全般労働障害率の検討を行っているが¹⁰⁾簡単にその結果を述べる。

2008年には294名のスギ花粉症患者を対象に検討したが、回答の得られた就労者202名のAbsenteeismと関連する労働時間損失率は0.88%、全般労働障害率は33.16%、授業受講者（いわゆる学生）25名の勉学時間損失率は0%、全般勉学障害率は32.69%であっ

た（表3）。この値は症状合計スコア（症状の重症度）、QOLとも正の相関を認め、重症であるほど、またQOLが障害されているほど全般労働障害率も高く、労働生産性への影響が強く見られるという成績であった（図3）。性別では男性の方が女性に比べ障害率は高く、年齢では29歳以下の若い人ほど障害されていた（図4、5）。同様の検討を継続して行っているが、障害率は花粉飛散量とも相関し、花粉の多い年ほど高率であり、2008年の約3倍の大量飛散年であった2009年では就労者の労働時間損失率は1.2%、全般労働障害率は41.8%、であり、授業受講者はそれぞれ1.5%、51.9%とその損失率は大きく、より障害を受けた成績が得られた（図6）。また反対に少量飛散年の翌2010年では全般労働障害率は約25%と花粉飛散量、おそらく重症度と関係するようであった^{11、12)}。

これに加え、実際の治療に当たって注意しなければならないことは、花粉症においては労働生産性の低下は「花粉症による低下」す

表2 WPAI-ASの質問内容

（文献9より）

労働	1	現在お勤めしていますか？
	2	普段、週に何時間ぐらい働きますか？
	3	過去7日間、アレルギーの影響により、何時間ぐらい仕事を休みましたか？
勉学	4	過去7日間、仕事をする際、アレルギー症状がどれぐらい効率に影響を及ぼしましたか？
	5	現在、学校で授業を受けていますか？
	6	普段、週に何時間ぐらい授業に出席しますか？
	7	過去7日間、アレルギーの影響により、何時間ぐらい授業や学校を休みましたか？
	8	過去7日間、学校や授業に出席する際、アレルギー症状がどれぐらい効率に影響を及ぼしましたか？
	9	過去7日間、アレルギー症状がどれほど、仕事や学校以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしましたか？

表3 WPAI-ASの結果(2008)

		平均値 (%)	標準偏差
就労者 (202人)	労働時間損失率	0.88	4.72
	労働能率低下率	32.7	28.5
	全般労働障害率	33.16	28.7
授業受講者(25人)	勉学時間損失率	0	0
	勉学能率低下率	32.69	32.93
	全般勉学障害率	32.69	32.93
全員	日常生活障害率	38.13	30.18

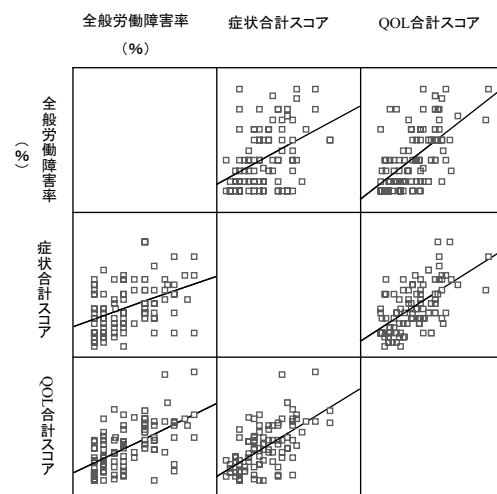


図3 症状、QOLと労働生産性の関係

（文献10より）

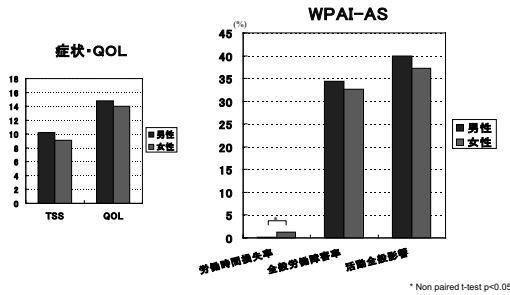


図4 男女別の比較

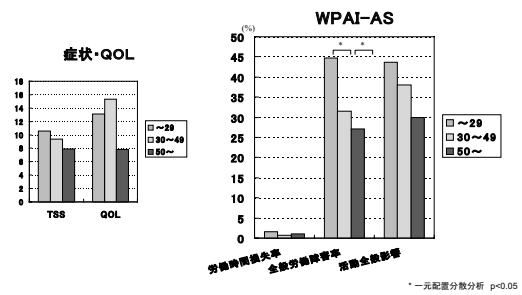
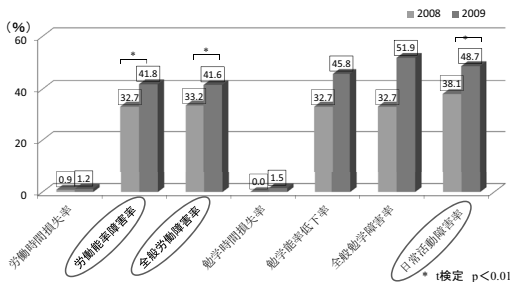


図5 年齢との関連


図6 労働生産性の2008年と2009年の比較
(文献10より)

なわち重症度と関連する部分と「抗ヒスタミン薬の中枢抑制による低下」も少なからず関係している事実である。今回も治療薬との関係では、市販の花粉症薬など眠気の強い抗ヒスタミン薬を服用した患者の方が眠気の少ない薬剤の服用患者より障害率は高いことを示唆する成績も得られている。常に考慮すべきことといえよう。花粉症の有病率はきわめて高い。つまり個人における生産ロスは少ないとしても社会全体で見れば花粉症による生産ロスはきわめて大きい。このことを我々は再認識すべきであろう。

7. 終わりに

企業において花粉症患者の作業能率が低下することにより、そのことが企業全体にも少なからず影響を与える可能性があることから、企業としても取り組む必要がある。大切なことは職場内に花粉を持ち込まないことで

ある。コートや衣服、頭や靴などについて室内に入ってくる花粉は決して少ない。そしてそこに長期間とどまる。花粉症以外の人にもこのことに留意し、また窓を開ける、頻繁に扉をあけることなどは避けることが望ましい。

スギ花粉症は我が国においても北海道と沖縄にはほとんど見られない。また外国には日本のスギはほとんど存在しない。転勤などの際に考慮すべきことかもしれない。

アレルギー疾患は疲れやストレスで悪化する。また飲酒は鼻閉を発症、悪化させる。花粉の飛散する2～5月は、年度末、新年度であり、入社、転勤などストレスや飲酒などの機会が増える。学生においては入学試験、定期試験の時期である。そのようなことに対してもセルフケアの勧め、また企業全体で対処していくことは花粉症患者の生活の質を上げ、社会全体で見ても労働生産性への影響を少なくすることが可能と思われる。

本論文の要旨は第45回日本職業・環境アレルギー学会総会（平成26年6月、福岡市）においてシンポジウム2として発表した。

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) 馬場廣太郎、中江公裕：鼻アレルギーの全国疫学調査2008（1998年との比較）－耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として－. Prog Med 28：2001-2012, 2008.
- 2) 山下未来、荒木田美香子、他：Presenteeismの概念分析及び本邦における活用可能性. 産業衛生学雑誌48: 201-213, 2006.
- 3) 伊藤真貴、竹内紀子、荻野 敏：花粉症による労働生産性への影響の研究（第一報）－ニンテンドーDSを用いて. 耳鼻免疫アレルギー26: 291-296, 2008.
- 4) Bruton WN, et al: The impact of allergies and allergy treatment on worker productivity. J Occup Environ Med 43: 64-71, 2001.
- 5) Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, et al: Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: Case-control study. J Allergy Clin Immunol 120: 381-387, 2007.
- 6) Reilly MC, Tanner A, Meltzer EO: Work, classroom and activity impairment instruments. Validation studies in allergic rhinitis. Clin Drug Invest 11: 278-288, 1996.
- 7) Lermer D, et al: The work limitations questionnaire. Med Care 39: 72-85, 2001.
- 8) Koopman C, et al: Stanford Presenteeism Scale; health status and employee productivity. J Occup Environ Med 44: 14-20, 2002.
- 9) 奥田稔、他：アレルギー性鼻炎・結膜炎QOL調査票（RQLQ）日本語版及びアレルギーによる作業能率の低下、活動性障害調査票（WPAI-AS）日本語版の開発. アレルギー52：S70-S86, 2003.
- 10) 南 由優、塩崎由梨、加藤千晶、伊藤真貴、竹内紀子、小柳桃朱、荻野 敏：スギ花粉症患者の労働生産性と症状・QOLの関連. 日本鼻科学会誌 49: 481-489, 2010.
- 11) 荻野 敏：花粉症2011. 鼻アレルギーフロンティア 11: 14-19, 2011.
- 12) 荻野 敏：花粉症の労働生産性への影響と費用便益を考慮した治療. アレルギー・免疫19: 400-406, 2012.

Loss of Work Productivity in Patients with Japanese Cedar Pollinosis

Satoshi OGINO

Emeritus Professor of Osaka University

Abstract

Japanese cedar pollinosis(JCP) is increasing even in now. And it is thought that the prevalence rate of JCT is over 30%. JCP causes not only nasal and ocular symptoms but also general symptoms such as sore throat, cough, headache, subfever and general fatigue, in severe cases. Therefore, JCP interferes with cognitive function, impairing work productivity and inducing economic loss. In this study, we evaluated JCP impact on work productivity.

We used questionnaires on work productivity and activity impairment-allergy specific (WPAI-AS) . In 2008, the pollen count was moderate, and subject numbers was 227(202 employees and 25 students) . Mean workplace absence was 0.9% and mean work efficiency loss 33%, and mean classroom absence was 0% and mean study efficiency loss 33%. In 2009, the pollen counts was about three times compared with 2008, mean workplace absence was 1.2% and mean work efficiency loss 42%, and mean classroom absence was 1.5% and mean study efficiency loss 48%. Work productivity showed significantly positive correlation between QOL and degree of symptoms. It also good correlation with pollen counts.

It is thought that the good treatments for JCP improve not only symptoms and QOL but also work productivity.

Key words :

Japanese cedar pollinosis(JCP) , Work productivity, WPAI-AS, degree of symptoms

総 説

食物アナフィラキシーの現状と対応

柴田瑠美子

国立病院機構福岡病院小児科
中村学園大学栄養科学部

要 旨

アナフィラキシーは、食物、蜂刺され、薬物などにより誘発される即時型アレルギー症状であり、ショックに進展しやすい重篤なアレルギー状態である。近年、欧米および我が国の食物アナフィラキシーの増加が報告されており、アナフィラキシーの原因アレルゲン食品として、我が国では、牛乳、鶏卵、小麦、ピーナッツ、ソバ、エビなどが多いことが明らかにされている。食物アレルギーの増加の要因として、食物アレルゲンによる皮膚接触による経皮感作および花粉、ラテックス（天然ゴム）と交差反応を有するフルーツ、野菜などのアレルギーの増加が問題となっている。

アナフィラキシーの対応では、誘発症状よりアナフィラキシーの重症度を把握し迅速な治療が必要である。小児のアナフィラキシーでは、皮膚症状と気道症状が高率にみられるが、呼吸器症状や消化器症状から出現する場合もある。ショックへの進展予防にはアドレナリン筋注が第一選択の治療である。食物アナフィラキシーショックでのエピネフリン投与の遅れ、未使用など治療の不十分さが指摘されており、食物アナフィラキシーが家庭や郊外、学校で誘発されやすいことから、ショック緩和としてアドレナリン自己注射器エピペン[®]が保険適応となっている。アナフィラキシー児の増加に伴い学童のエピペン[®]処方数は2.7万人におよんでいる。学校給食での事故も少なくないことから学校でのアナフィラキシーの把握とエピペン[®]施行のための指導が必要である。

キーワード：食物アナフィラキシー、食物アレルゲン、アドレナリン、自己注射器エピペン[®]

はじめに

アナフィラキシーは、食物、蜂刺され、薬物などにより誘発される即時型アレルギー症状であり、ショックに進展しやすい重篤なアレルギー状態である。近年、欧米および我が国の食物アナフィラキシーの増加が報告されており、多彩な食物アレルゲン感作経路、機序が関連している。ここでは食物アナフィラ

〒811-1394
福岡市屋形原4-39-1
国立病院機構福岡病院小児科
柴田瑠美子
TEL : 092-565-5534
FAX : 092-566-9444
E-mail : rum@mfukuoka2.hosp.go.jp
rm-shiba@k7.dion.ne.jp

キシーの現状とアナフィラキシー誘発時のアドレナリン、エピペン® 対応の重要性について述べる。

1. 食物アナフィラキシーの増加

近年アナフィラキシーが増加しているとする報告が多い。英国では小児のアレルギー疾患は1971年からの20年間で花粉症2.5倍、湿疹1.5倍であるが最近10年は増加なく、アナフィラキシーは最近10年に7倍、食物アレルギーは5倍に増加している(図1)¹⁾。米国では18歳以下の食物アレルギー入院数は数年毎に倍増している。豪州では1993年～2005年の4歳以下の食物アナフィラキシーによる入院の増加が指摘されている²⁾。米国の食物アレルギーは年間3.3万件の食物アナフィラキシー受診と2000件以上の入院があり150～200例の死亡が推定されており、欧米の小児のアナフィラキシーでは食物によるものが半数以上をしめている³⁾。

わが国の食物アレルギー有症率は、乳児期10%、幼児期5%、学童期2%、成人1%と推定されており、平成16年の小、中、高校の生徒1277万人の調査では、食物アレルギー児童2.6%(約33万人)、アナフィラキシー

ーショック既往児0.14%(17,880人)でありショックは食物の関与したものである⁴⁾。平成25年の同様の調査では、食物アレルギー児童は4.5%、アナフィラキシー既往児は0.6%に急増している(図2)。全国調査による即時型食物アレルギー症状にて受診した症例の8割は乳幼児が占め、当院小児科でも8割は乳幼児である(図3)。小児の食物アナフィラキシー症例のみの集計でも発症年齢では0歳76%、1～2歳10%、3～6歳10%、7歳以上5%と低年齢ほど高率である⁵⁾。

食物アレルギーの増加の要因として、食物アレルゲンによる皮膚接触による経皮感作および花粉、ラテックス(天然ゴム)と交差反応を有するフルーツ、野菜などのアレルギー発症の増加が問題となっている(図4)⁶⁾。

2. 食物アレルギーの病型とアレルゲン診断

2006年アナフィラキシー診断の臨床基準が定義されている。基準1は皮膚粘膜症状に続く呼吸器、消化器、循環器症状、基準2は原因食物により急激な2つ以上の臓器症状の出現、基準3は原因に暴露後速やかな血圧低下としている。小児の食物アナフィラキシーでは、初発症状として皮膚・粘膜症状の誘発率

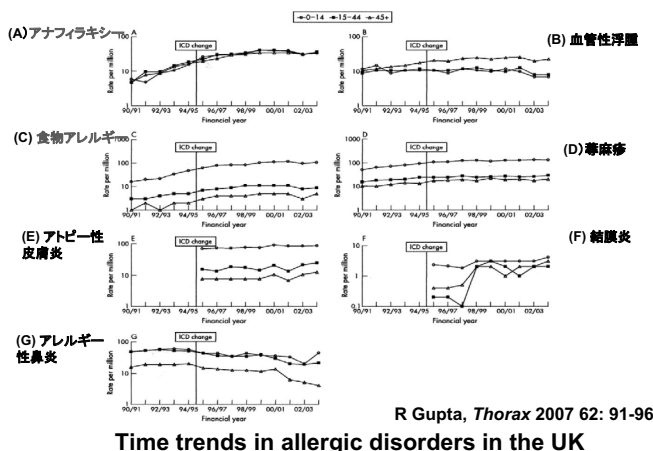


図1 アナフィラキシー(おもに食物)と食物アレルギー受診患者が増加している1990-2004年英国

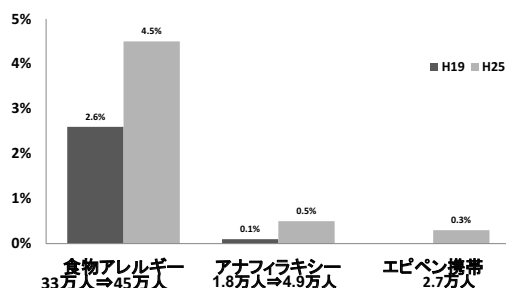


図2 学童の食物アレルギー・アナフィラキシー有病率の増加

平成19年(12,773,554人)および平成25年(10,153,188人)調査

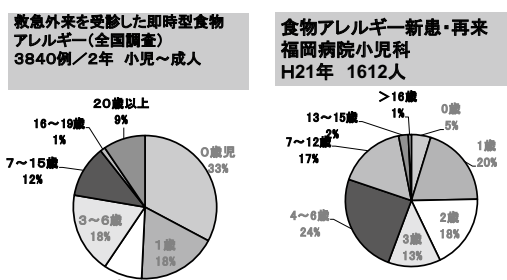


図3 即時型食物アレルギーの年齢分布

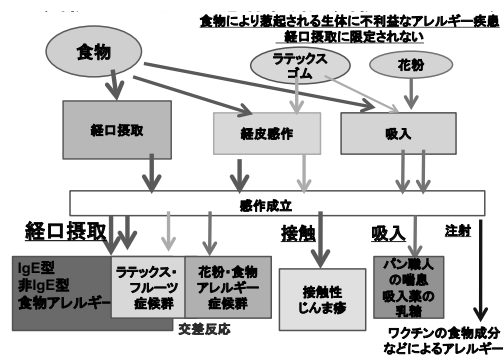


図4 食物アレルギーの感作経路と食物アレルギー発症

が高く診断基準1の経過を取りやすいが、致死的食物アナフィラキシーでは皮膚症状は死亡6例中1例のみである⁷⁾。誘発症状からの食物アナフィラキシーの重症度を把握する上で、米国のSampsonらは食物アレルギーの重

症度ランクとして5段階に分類し、アナフィラキシーショックへの進展の危険性を把握する上で、呼吸器症状の出現時期にエピネフリン投与を勧めている⁸⁾。致死的症例の検討からも、気道症状、喘息合併での注意が必要であるとしている。食物アナフィラキシーでは初期症状が一度治まって数時間後に再度出現する二相性反応を示すことがある(小児6～7%、成人20%)。二相性アナフィラキシーではアドレナリン投与の遅れが要因でもあるとしている。

わが国の集計による即時型食物アレルギーの誘発症状は、皮膚88%、気道症状30%、循環器症状10%であるが^{6,9)}、小児の食物アナフィラキシー117例では、皮膚97%、気道95%、消化器70%、神経40%、血圧低下・循環器症状29%であり、気道症状の割合が多くなる(図5)^{5,6)}。

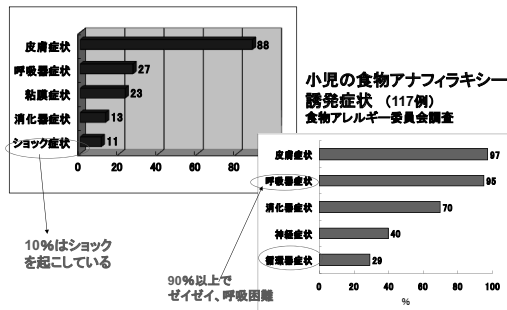


図5 即時型食物アレルギーで受診した症例の誘発症状

(平成13年度厚生労働省研究班調査2434例中(小児～成人))

3. 食物アナフィラキシーの原因食品と診断

アナフィラキシーショックの原因食品では、乳、卵、小麦、ピーナッツ、魚介類、ナッツ、ソバ、エビ、果実の順に多い⁹⁾。欧米では、ピーナッツ、ナッツはショック死の9割を占めている^{7,10)}。近年、豪州の小児ではカシューナッツによるアナフィラキシーショックが増加しピーナッツより問題視されている。英

国、豪州、イスラエルなどではゴマアレルギーの増加に対する警告がなされている。食物依存性運動誘発アナフィラキシーは学童以降にみられ、小麦、甲殻類（とくにエビ）などの摂取後の運動で誘発されている（図7）。

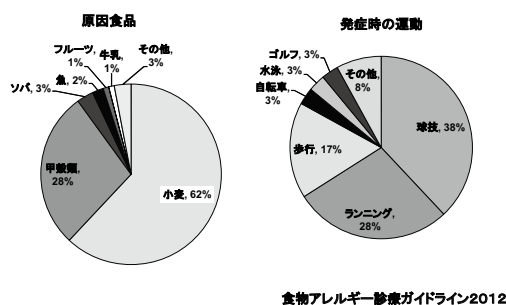


図6 食物依存性運動誘発アナフィラキシー

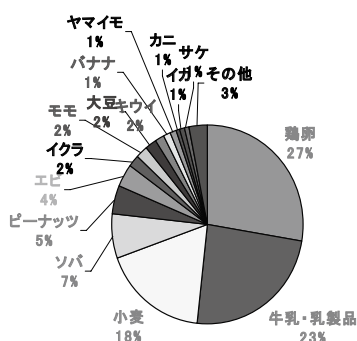


図7 ショックの原因食品(小児～成人424例)
平成14年厚生労働省食物アレルギー研究班

アナフィラキシーでは明らかな病歴と特異IgE抗体陽性、プリックテスト陽性であればアレルゲン診断としての経口負荷試験は誘発の危険性を考慮して避けることが多い⁶⁾。近年、食物アレルギーの主要コンポーネント特異的IgE抗体測定により臨床診断を行うcomponent resolved diagnostic (CRD) が行われている。とくに小麦アナフィラキシーにおける ω -5グリアジンIgE抗体、ピーナッツアナフィラキシーでのArah 2特異IgE抗体測定がアナフィラキシー誘発予測および耐性

化予測に有用である^{6, 11)}。天然ゴム、ラテックスアナフィラキシーではHev b 6.01、6.02やHev b 5特異IgE抗体陽性であり、交差する果実では、バナナ、キウイ、アボガド、クリなどのアナフィラキシーが多い（ラテックス・フルーツ症候群）。果実の多くは口腔内での果実の接触により局所蕁麻疹である口腔アレルギー症候群を呈し、アナフィラキシーは稀である。

4. アナフィラキシーの治療、アドレナリン、エピペン® 対応

アナフィラキシーショックでの治療手順としては、アドレナリン筋注をできるだけ早急に行うこと、効果不十分な場合は5～15分毎に筋注が必要である（図8）^{12, 13)}。アナフィラキシーショックによる死亡32例では、エピペン® 使用が14例43%、30分以上の遅れが8例あり、小児のショック25例の治療調査でもエピネフィリン使用は36%と低いことが指摘されている（表1）¹⁰⁾。アドレナリンのアナフィラキシー治療効果は、 α 1アドレナリン受容体作用（血管収縮、粘膜浮腫軽減）、 β 1アドレナリン受容体作用（心拍増加）、 β 2アドレナリン受容体（気管支拡張）による。抗うつ剤内服中のアドレナリン筋注で血圧が逆に低下することがある（アドレナリン反転、パラドックス）。抗精神病薬などの α 1遮断

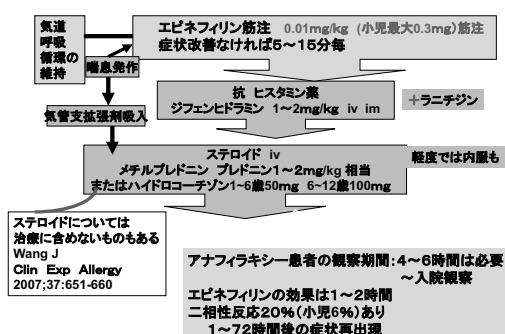


図8 アナフィラキシーの治療 Summary report 2006
欧州米国食物アレルギーガイドライン 2010

表1 小児食物アナフィラキシー致死例のエピネフィリン施行状況

Brock SA et al JACI 2001;107:191-3

	喘息あり	FA既往歴	エピネフィリン注射
原因確定群 (21例)	20例(95%) 不明 1	19(90%)	10(47%) 8例は30分以上 2例は数分内 不明 1
不確定(推定) (11例)	4例 不明 7	9例 (91%) 不明2	4例(36%) 2例は数分内 (不明 5例)

エピネフィリンが使用されたのは50%以下！

薬受容体拮抗薬の存在下ではアドレナリンによる血管壁の β 2受容体を介した血管拡張作用が有意となり血圧低下作用が起こる。ノルアドレナリンは β 2受容体作用が弱い、ノルアドレナリンを使用する。

抗ヒスタミン薬は、アナフィラキシーショック治療におけるエビデンスは無いとされているが、食物アレルギーでは全身蕁麻疹や血管神経浮腫を伴うことが多く投与は効果的である。喘息発作が誘発された場合は気管支拡張薬(β 刺激薬)による吸入を行う。ステロイド薬は遅発性、二相性のアナフィラキシーショックの予防効果が期待されるが効果がないとするものもある¹³⁾。臨床的にはステロイド静注や内服の併用は症状の鎮静化に効果的である。

アドレナリン自己注射器エピペン[®]は、食物アナフィラキシーが家庭や郊外、学校で誘発されやすいことから、欧米では早期に処方が行われていた¹⁴⁾。我国では平成17年より処方開始、平成23年9月より保険適応となっている。指導を受けた家族と本人が緊急時に使用できるようになった。

アナフィラキシー児の増加に伴い学童のエピペン[®]処方数は2.7万人におよんでおり、平成25年の調査(H20~25)では学校でのエピペン[®]施行数が408件あったことが公表されている。福岡市の小学校のエピペン[®]携帯

児は25年度3校に1校、26年度は2校に1校と増加している。学校給食での事故も少なくないことから学校でのエピペン[®]施行のための講習が行われている。東京の小学校での死亡事故ではエピペン[®]のタイミングが遅すぎたことが問題であった。アナフィラキシーの誘発症状を早急に把握し(5分以内に判断)早急に施行するよう学会からも提示されている。エピペン[®]はアナフィラキシー児の非誘発時に施行しても副反応は少ないことが報告されている¹⁵⁾。

エピペン[®]処方の適応となる対象児のリスク要因として著者は表のように提示している(表3)¹⁶⁾。

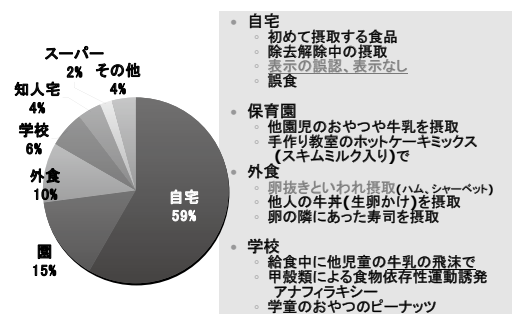


図9 緊急受診児の食物アレルギーが誘発された場所

表2 自己注射器エピペン[®]処方の適応

- 1) 病歴: 微量のアレルゲンで誘発されているアナフィラキシーを反復している
ショックを誘発させやすい食品が原因アレルゲン(ピーナッツ、ナッツ、魚介、ミルク、卵、小麦、ソバなど)
- 2) 喘息を合併している
- 3) 初期症状があきらかではないがアナフィラキシーの可能性が高い
- 4) 医療機関から離れた地域に住んでいる
- 5) 就学旅行や海外旅行の前
- 6) 経口減感作療法中

柴田瑠璃子 日本小児アレルギー学会誌 2010

5. アナフィラキシーの予防対応

食物アナフィラキシーでは厳密な除去食以外に症状の出現を予防する確実な方法はない。

加工食品を含め完全除去が必要である。厚生労働省の省令によりアナフィラキシー誘発主要食品7種類(卵、乳、小麦、ソバ、ピーナッツ、えび、かに)の表示義務化(数ppm以上の微量で表示が必要)が施行され、患者家族の食品の選択に役立っている。しかし、店頭販売やレストランでの表示義務化はなくアレルギー食品の認識不足による事故は少なくない。

集団生活における注意として欧米ではアナフラキシーの1~2割が園・学校で誘発されており、アナフラキシー児の食事、給食における対応は重要である。当院の食物アナフィラキシー緊急受診児の誘発場所は、自宅が60%と最も多く、ついで園15%、外食10%、学校6%などとなっており、全国調査と同様の傾向を示した(図7)。またアナフィラキシー児の周りで牛乳パックを閉じるときの飛散や、アレルギー食品を使う調理実習での接触を避ける配慮も必要である。学校におけるアレルギー対応ガイドラインにより管理指導表が平成20年から文部科学省で作成されており、食物アレルギー状況、アナフィラキシーの有無、除去食品、治療薬(内服、エピペン®)を記載するようになっている、福岡市では平成20年よりこの診断表に基づいて対応を行っており、保育園では平成16年から福岡市独自の共通の除去食指導表による指導を行っており、現在、医師による診断書の提出率は98%以上を占めている。食物依存性運動誘発アナフィラキシーでは小麦、甲殻類が最も多く、運動前の給食での除去食を行うか、除去が困難な場合は食後の運動をさける指導が行われる。

6. 食物アナフィラキシーの予後と治療

小児の卵、牛乳、小麦、大豆アレルギーでは、多くは年齢とともに耐性化がみられるが、ピーナッツ、ナッツ類、甲殻類、魚、ゴマは経年的な寛解が得られにくい^{17, 18)}。ソバ、フ

ルーツ、食物依存性運動誘発アナフィラキシーも耐性化しにくい。食物アナフィラキシーショックによる死亡年齢では32例(2歳~33歳)の多くは年長児~成人であり¹⁰⁾、わが国の食物アナフィラキシーショックによる死亡症例も7年間に19例で成人が多い。小児では10歳台のピーナッツ、ナッツ、牛乳アレルギーでの危険性が指摘されており、患者・家族にとっては食生活での不安感アレルギーに関わらず大きい。牛乳、小麦、卵のアナフィラキシーや特異IgE抗体高値が持続する場合は自然耐性化が得られにくい傾向がある。

2004年より積極的な治療として経口減感作療法が試みられており、食物アナフィラキシー例を含む治療効果が検討されてきている¹⁹⁾。しかし経口減感作療法は安全性や耐性化効果が不十分であり、本邦および欧米のガイドラインでも治療法として推奨されていない⁶⁾。

おわりに

食物アナフィラキシーは食生活の変化とともに増加しており、アナフラキシー誘発時の迅速な対応、誤食の予防対応、生活上のQOL支援が必要である。小児の食物アナフィラキシーでは、学校など集団生活でのエピペン®対応が確実に普及することが望まれる。

利益相反(conflict of interest)に関する開示: 著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007; 62: 91-6.
- 2) Poulos LM, Waters AM, Correll PK, et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 878-84.

- 3) 柴田瑠美子 小児のアナフィラキシーショック 光畑裕正編 アナフィラキシーショック 克誠堂出版 2008、161-173.
- 4) 文部科学省スポーツ・青少年局 アレルギー疾患に関する調査研究報告書2007.
- 5) 日本アレルギー学会食物アレルギー委員会報告. 食物に起因するアナフィラキシー症状既往児の保護者に対するアンケート調査 日小ア誌 2005 ; 19 : 96-100.
- 6) 宇理須厚雄、近藤直実 監修.食物アレルギー診療ガイドライン2012 協和企画 2011.
- 7) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP: Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med 1992; 327: 380-4.
- 8) Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics. 2003; 111: 1601-8.
- 9) 今井孝成、 即時型食物アレルギー－食物摂取後60分以内に症状が出現し、かつ医療機関を受診した症例——第1報－ アレルギー 2003; 52: 1006-13.
- 10) Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 191-3.
- 11) Shibata R, Sankei N, Tanaka A, et al. Usefulness of specific IgE antibodies to omega-5 gliadin in the diagnosis and follow-up of Japanese children with wheat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 107: 337-343
- 12) Muraro A, Roberts G, Clark A, et al; EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy. 2007; 62: 857-71.
- 13) Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base Int Arch Allergy Immunol 2013; 162: 193-204.
- 14) Sicherer SH, Simons FE. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. Pediatrics 2007; 119:638-46.
- 15) Simons FER, Gu X, Silver NA, Simons KJ. : EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. JACI 2002; 109: 171-175.
- 16) 柴田瑠美子 小児の食物アナフィラキシーの現状と対応の重要性 日小ア誌, 2009 ; 23 : 212-217.
- 17) 柴田瑠美子 : アナフィラキシー型食物アレルギーの予後. 日小ア誌, 2002 ; 16 : 149-153.
- 18) Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. J Pediatr. 1989 ; 115:23-27.

Prevalence and management of food anaphylaxis

Rumiko Shibata

Department of Pediatrics, Fukuoka National Hospital
Faculty of nutritional Science, Nakamura Gakuen University

Abstract

Anaphylaxis induced by foods, bee and drugs is a serious allergy state that is easy to progress for shock and might cause death.

Recently the food anaphylaxis of children is increase in Europe, America and our country. Anaphylaxis is caused by milk, a chicken egg, wheat, a peanut, buckwheat, shrimp in our country and 80% of the death cause of the anaphylactic shock is a peanut and nuts in U.S.A.

For a factor of the increase of the food allergy, sensitization by the skin contact of the food allergen and fruit allergy by the cross reaction with pollen or latex (natural rubber) become the problem. For the anaphylaxis of children, cutaneous symptom and respiratory tract symptom are found in a high rate, but may appear from a respiratory symptom or a digestive organ symptom. Quick evaluation of anaphylactic disease severity from induced symptom and Prompt treatment to anaphylaxis is necessary. Adrenalin intramuscular injection is treatment of the first choice in systemic anaphylaxis for the extension prevention to shock. A delay of the adrenaline administration by the food anaphylactic shock is noted it. Because food anaphylaxis is easy to be induced in home, suburbs and school, EpiPen[®] (epinephrine auto-injectors) prescription was enabled from 2005 and became the insurance adaptation from 2011. The epipen is prescribed to 27,000 schoolchild. Because there are a lot of accidents in the school meal, anaphylaxis action plans and EpiPen[®] auto injector technique for the practical skill of school staff is need to conduct by allergist or physician.

Key words :

food anaphylaxis, food allergen, adrenalin, auto-injector

総 説

枯草熱の記憶

奇 貞 旻¹⁾、小塩海平²⁾

1) 東京農業大学国際食料情報学部 非常勤講師

2) 東京農業大学国際食料情報学部 教授

抄 録

「枯草熱」が日本で初めて紹介されたのは1893年のことであり、最初の花粉症患者が見いだされる68年前のことであった。本稿では枯草熱がいかに記述されてきたのかに着目し、その特徴を略述する。

キーワード：異常体質、花粉症、枯草熱、神経症、伝染病

0. 枯草熱と花粉病

石崎達の『花粉アレルギー』（1979、北隆館）¹⁾によれば、日本で最初に花粉症について概説したのは自身による「花粉アレルギー（枯草熱）」²⁾とのことである。この総説はウルバッハ（1937）³⁾とトゥフト（1949）⁴⁾の記述をもとに解説されたものであるが、日本人の花粉症として天埜（1936）⁵⁾と池田（1938）⁶⁾による帰朝者の症例とHara（1935）⁷⁾による日系米人の罹患率の紹介があり、「日本人が花粉病にならないと否定は出来ない」こと、「花粉病の罹患率は白人、黄色人、黒人の順であって、黒人は特に罹り難いと考えられて

いる」ことなどが述べられている。なお、今では「花粉病」という言葉はあまり使われませんが、1970年代には「花粉症」よりも「花粉病」という記述が多く見られ、単なる症状を指すのではなく、一つの病気として認識されていたことが推察される。

ところで、花粉症という疾病自体に関しては、患者が存在しなかったにも拘わらず、「枯草熱」の名で既に明治時代にいくつかの記述がなされていた。しかし、「枯草熱」の記憶は、いまではほとんど失われてしまっているように見受けられる。

「花粉」という言葉はオランダ語のstuifmeelに由来する翻訳語であるが、枯草熱の方はドイツ語のHeufieberから訳された言葉である。「枯草」の語はすでに日葡辞書（1603、coso：コサウ）に掲載されていることから古くから使われていた日常語であったと推察されるが、乾草（独語ではHeu、英語ではhay、蘭語ではhooi）そのものが日本に存在しなかった

〒156-8502

東京都世田谷区桜丘1-1-1

東京農業大学国際食料情報学部

小塩 海平

TEL：03-5477-2736

FAX：03-5477-4032

こともあり、乾草熱ではなく、枯草熱の訳語が採用されたものと思われる。因みにいくつかの古い辞書に当たってみると、1814年（文化11年）に出版された諸厄利亜語林大成ではhayには乾中（ほしくさ）・枯中（かれくさ）の二つの訳語が当てられており、1855年の和蘭字彙ではhooienという動詞に「（枯草トナシテ畜類ノ喰トナス為ニ）草ヲ刈ル」の説明がある。これらの二つの辞書は、ともに長崎の通詞が編纂したものであるが、家畜の飼料用に乾燥させた牧草に関しても、「枯草」の訳語を当てていたことがわかる。

石崎の総説では「枯草熱」は「花粉アレ르기」と同義として扱われているのだが、実は「枯草熱」と「花粉病」との間には明らかな断絶がある。そこで本稿では比較的古い文献を紐解き、枯草熱の記憶を辿ってみたい。

1. 伝染病としての枯草熱

「枯草熱」の初出は、おそらく1893年（明治26年）の『治療全書』（逸見文九郎訳補、英蘭堂・吐鳳堂）⁸⁾であろうと思われる。次が1899年（明治32年）に佐藤常丸、谷口吉太郎によって編集された『内科学大成（伝染病編）』⁹⁾である。注目すべきことは、両者とも、枯草熱を伝染病として紹介していることである。もちろん枯草熱が他人に伝染することはあり得ないのであるが、「伝染病の」あるいは「感染症の」と訳されるドイツ語のepidemischや英語のepidemicはepi（上に）とdemo（民衆）の合成語であり、病原菌によって伝染する病気という意味ではなく、いわば流行病とでも訳すべき言葉である。現代流に言えば、国民病ということになるかもしれないが、もちろん国籍とは関係がないわけであるから、民衆病あるいは大衆病と訳するのが妥当であろうと思われる。以下に両者の記述を紹介してみよう（片仮名遣いなど多少現代風に改めた）。

『治療全書』（1893）第二十五章 枯草熱 Heufieber

枯草熱ハ伝染病ニシテ、毎ニ男子ニ発ス。ソノ素質ヲ有スル者ニ於テハ枯草収穫時ニ際シ空気中ニ散乱セル禾本科植物ノ花粉、鼻粘膜ニ附着スルノ後、数時ヲ過ギテ発病ス。本病ニ二種ノ別アリ。即チ一ハ熱アリテ鼻粘膜及ビ結膜ノ灼熱、稀釈ノ涕涙（テイルイ）、咳嗽（ガイソウ）及ビ噴嚏（フンシ）頻発ヲ呈スルモノ、一ハ喘息様発作ヲ以テ始マリ、新清ノ空気ヲ吸入セバ倍增劇スルモノ是ナリ。

予防法：本病ノ素質ヲ具フル者ハ枯草ヲ曝露セル牧場ノ空気ヲ吸入セズ、枯草収穫時ニ遠隔セル都市ニ移住スルヲ佳トス。若シ都市ニ滞在スルコト能ハザルハ昼夜窓牖（ソウユウ）ヲ密閉シ外出ノ際ニハ栓塞子（センソクシ）ヲ以テ鼻腔ヲ填充シ花粉ノ竄入（ザンニユウ）ヲ防グベシ。

療法：ヘルムホルツ氏、曾テ本病ニ罹リ、キニーネ溶液ヲ以テ鼻腔ヲ洗浄シ（処方：塩酸キニーネ1.0、蒸留水500.0、右鼻腔ニ注入ス）、粘滑煎剂（例ヘバ蜀葵煎：タチアオイ）ヲ以テ両眼ヲ清洗セリ。鼻及ビ眼内ノ刺激ニ良効アリ。

『内科学大成』（1899）枯草熱 Heufieber

原因：本病ハ枯草収穫ノ時期即チ春若クハ盛夏ノ候ニ多シ。故ニ花粉粒（Pollenkorner）ノ鼻粘膜ヲ犯スニヨリテ起ス者タルヤ明ラカナリ。健康人ノ鼻粘液中ニハナキモ本病患者ノ鼻粘液中ニハ常ニ花粉粒ヲ発見スベシ。温暖ニシテ乾燥セル時季ニハ本病患者ヲ増シ、湿润ニシテ降雨多キ季節ニハ少ナシ。一度本病ニ罹リ久時病機ノ休止セル者、有害ナル条件ヲ犯ス時ハ直ニ再発ス。而シテ本病ハ少々進歩セル階級ノ人ヲ犯シ、農民或ハ職工等ヲ犯スコト少ナキハ一奇ト称スベシ。男性ハ女性ヨリ殆ド倍数ノ素因ヲ有シ、四十歳以上ノ老人ニハ之ニ罹ル者大ニ減ズ。

本病患者ノ鼻粘膜ヲ健康人ノ者ニ対比スル

ニ、敢テ差異アルヲ見ズ。タダ頭毛上皮ノ働キ或ハ鈍クナリタルニアラズヤト想像スルノミ。故ニ昔ヨリ神経性ノ者ハ本病ニ罹リ易キ傾キアリ等ノ説ヲ唱フル者アルニ至リタレドモ男女罹病者ノ比ハ比説ヲ破ルニ余リアルベシ。タダ比説ヲ以テスレバ罹病者ノ比較的高等人種ニ多クシテ下級者ニ少ナキ理由ヲ説明スルニ便ナルガ如シ。

症候：通例突然発病シ、発熱、噴嚏、鼻内ノ灼熱、嚥下困難、羞明、眼瞼ノ癢感、咳嗽、嘔声等ノ症候ヲ呈ス。而シテ鼻ヨリハ稀釈ノ液ヲ排泄サル、コノ如ク症候ハ発作性ニ数回反復スレドモ鼻粘膜ノ腫脹ノミハ時トシテ終始同一状態ニアルコトアリ。又或ル患者ニアリテハ胸部緊縛、頭部拘束ノ感、殆ド喘息ノ如キ症状ヲ呈シ殊ニ呼吸困難ハ昼間ニ多ク新鮮ノ空氣ヲ吸入スレバ症状一層激甚ス。是レ通常ノ喘息ノ其発作ハ夜間ニ多ク新鮮ノ空氣ヲ吸入スレバ直ニ恢復スルニ比シテ異同ナル所ナリ。

予後：生命ニハ危険ナシト雖モ治癒ニ向テハ困難ナリ。

診断：一度罹リシ患者ハ自ラ診断シ得ル者ナリ。若シ症状著明ナラズ診断ニ躊躇セル場合ニハ鼻粘液ヲ検スベシ。

療法：枯草ノ収穫期ニハ田舎ヲ避ケ都会ニ住セシムベク。若シヤムヲ得ズ田舎ニ住居ヲ要スレバ鼻中ニ栓ヲ詰メ眼ニハ緊着ナル眼鏡ヲ装ハシム。其ノ他本病ニハ仁丹、キナ等ノ収斂剤ヲ以テ鼻粘膜ヲ洗浄シ、或ハ十乃至十五%コカ塩水ヲ塗布シテ粘膜ノ知覚過敏ヲ減弱ナラシム。若シ鼻腔ニ病的変化アラバ外科的治療ヲ施スベシ。

2. 病原微生物説

日本人による花粉症研究の嚆矢は、プロイセン王国立ブレスラウ府大学（現在ポーランドのヴロツワフ大学）衛生学教室の松下禎二博士によるものである。松下は後に京都大学で微生物学の教鞭を執ることになるのだが、

日本で最初にタバコ害や接吻の害について指摘したことで知られており、著書の『衛生百話』（1918、博文館）は当時、一般に広く読まれたようである。

松下は1902年（明治35年）に長崎醫學専門學校研瑤會の研瑤會雑誌49號に「枯草熱ノ原因ニ就テ」¹⁰⁾を、また中外醫事新報第527號に「枯草熱ノ原因論追加」¹¹⁾を寄稿している。前者は25ページに及ぶ詳説であり、引用文献の掲載は省略されているが、当時参照することが出来たほぼすべての文献が通覧されており、特に鼻粘液の細菌学的検査結果が詳しく解説されている。また後者は1901年にハンブルグで開かれた第73回獨乙萬有學及醫學會におけるワイルの報告（「枯草熱ノ原因ハ花粉ニアラズシテ一種ノ球状菌ナリ」）を受けて自身が行った実験について概説したものである。ワイルの報告では枯草熱患者の鼻粘液中には白色スタイフィロコックス菌が多く観察されたが、松下の実験ではストレプトコッケン菌が優越することが認められ、「吾人ハ、ワイル氏ト同ジク花粉説ニ對シテ大ニ疑惑ヲ容ルルモノナリ」と述べている。

3. 枯草熱の治療法

1907年（明治40年）の醫學會中央雜誌第56號にアヴェエツリスによる治療法として、電気焼灼法、アネステゼンなどの鎮静剤、タンポンやゴークルの使用、ポランチンやグラミノールの服用、局所麻醉法が紹介されており¹²⁾、また翌1908年（明治41年）の臨牀彙講第30輯にはフリードレンデルによる治療法としてオイプノイマおよびフルイノールを推奨する記事が掲載されている¹³⁾。

1911年（明治44年）には醫事新聞第833號に「枯草熱ノ原因及其特殊療法ニ就テ」と題するドゥンバルの論文の抄訳が収録されているが、以下に結論の部分だけ引用してみよう¹⁴⁾。

「結論 春季ニ於ケル枯草熱ハ禾本科属、

北米ノ秋期加答兒（カタル）ハ『アキノリンサウ』属及黄花薔属、支那ニ於ケル枯草熱ハ水蠟樹ノ花粉蛋白ニヨリテ起ル、枯草熱ノ症状ハ粘膜又ハ皮膚ノ異常ノ通過性ニヨリテ腸以外ヨリ吸収セラレタル毒素ニ対スル反抗ニ外ナラズ、枯草熱ハ現今ノ意味ニ於ケル『アナフィラキシー』ト見做ス可ラズ、何トナレバ枯草熱症状ハ免疫血清ニヨリテ消失シ、又此ニヨリテ個人性ノ素因ヲ軽減シテ、遂ニ免疫ノ状態ニ到着シ得ルヲ以テナリ」。

4. 神経症としての枯草熱

1912年（明治45年）の神経學雜誌第11巻第5號にウィッドメルの「枯草熱及び所謂神経性喘息の氣候療法」という論文の抄訳が紹介された¹⁵⁾。この抄訳では、まずウィッドメル自身が枯草熱患者であることが述べられており、著者が枯草熱地方と全く枯草熱がない高山地方に交互に居住した結果として、花粉説を排斥するという結論が記されている。『非常に過敏症なる枯草熱患者にして予防的又は治療の見地より高山地方に転地せる者に平原より来る花粉に感染するや否やを試験したが一回も成功しなかった』とのことで、高山では神経が減弱するために枯草熱の発症が抑えられるのではないかと推論を述べている。ただし、紹介者の氏家信氏は、「これらの心理学的説明には異論があるところであろう」との疑義を呈しており、神経症としての枯草熱という視点を提供するととどめている。

5. 過敏症あるいは異常体質としての枯草熱

アーサー・コーカ等による『過敏症』（南山堂）¹⁶⁾が小酒井光次によって翻訳されたのは1921年のことで、アトピーという概念がコーカによって提唱される2年前のことであった。この本の146頁から160頁までが「枯草熱」を扱っているのだが、「枯草熱とは、かの伝染病の如くに特殊の物体の起こすものではなくて、全くその個人の呼吸器および結膜粘

膜の遺伝的素質の側から起こる特殊の症候群をいうのである。…枯草熱を局所性過敏症の臨床的発現とするは正しからずして実に枯草熱に冒さるべき個体に一般反応性の存することは、これとアレルギーの他の諸形（血清、薬剤、食物）との間の重要な連鎖である」と述べられている。

小林健兒による「花粉に對する過敏症－枯草熱に就いて」が臨牀研究に掲載されたのは1929年である¹⁷⁾。この論文では、「枯草熱そのものは遺伝しない、遺伝するのは過敏性疾患の素質だけである」ことが述べられ、冒頭で、本論文の主旨が以下のように説明されている。「我々にとってははなはだ縁遠い枯草熱に関する叙述を試みるのは、この枯草熱という疾患が、他の疾患と関係のない全く孤立した疾患ではなくして、薬物特異体質、気管支喘息、ウルチカリア（蕁麻疹）などとともに、過敏性疾患という一項目に総括されるべき疾患であるからである。さらに進んで『アナフィラキシー』と重大なる関係を有することを知る時は、この枯草熱について多大の興味を惹起することと思う。もし枯草熱に関する知識を持っているならば、今日まで我々にとっては縁遠いと思われていたこの疾患が、案外手近にあるのかも知れないと思う。また反対に、日本人は決してこの枯草熱に懼らないというのであれば、これまた一段と興味あることとなるのである。…『アナフィラキシーショック』の場合には感作は注射によって起こるのであるが、枯草熱の場合には感作は接触によって起こるのである。すなわち枯草熱患者に於いては、ある一定の花粉と幾度も接触している間に感作が起こる。感作が成立した後にその同一なる花粉が鼻腔または口腔の粘膜と接触するや否や、枯草熱の症状が発するのである。花粉と接触する人間は多数あるにも拘わらず、なぜ少数の人間が感作せられるのであるか、枯草熱に懼るのが少数の人間に限られているのは如何なる理由に基づく

のであるかという問題は今日なお不明である」。

臨牀研究 (1936) 6 月号には医学博士 K・K 生 (おそらく前段で紹介した小林健児博士と思われる) による「枯草熱について」という総説が掲載されており¹⁸⁾、ここではドゥンバルの研究成果が以下のように紹介されている。「一般の健康人ではなく、一定花粉に対して特殊素因を有する人に於いては、該花粉が鼻腔粘膜又は結膜に接触すると、典型的の発作を生ずる。ブラックレー氏は当時既に結膜のみならず、表皮も又花粉に対して鋭敏なることを観察した。この発見は後に至り、ドゥンバルその他の学者によって確定せられ、今日注目し値する過敏症が研究の進歩発達に基礎を与えたのである。ドゥンバル氏は 1930 年花粉体より一種の溶解性有効成分を浸出し、これを花粉毒素と名付けた。これを特殊素因を有する人の鼻粘膜又は結膜に塗布すると、花期ならぬ厳冬にも、典型的発作症状が出現することを確定した。今日に於いては、諸学者の研究によって枯草熱は花粉病なることに疑いがない」。

なお、日戸修一著『異常體質』(1941)¹⁹⁾では枯草熱は鼻粘膜異常反応として述べられており、「枯草熱なる奇病はある花粉に人間が接触することによって引き起こされる鼻カタル、気管支喘息、蕁麻疹などによって発病する」とされ、最後に「単なる花粉がこういう災禍を演ずることに意を向けられたい」と結ばれており、外因としての花粉よりも、内因としての体質の方に関心が向けられているといえるであろう。

6. ノエル・カワードの「枯草熱」

1935 年 2 月 26 日の発行の第 650 号「日本醫事新報」に横浜市警友病院の医学博士、林義雄による「枯草熱漫談」という興味深い記事が掲載されている²⁰⁾。自身が診療に当たったキク科花粉症患者の紹介などに関する医学

情報とともに、当時、日本で上映されたノエル・カワードの「枯草熱」について、以下のような面白い紹介がなされている。

テアトル・コメディの初めて上映する英国の戯曲作には当代評判の天才児……ノエル・カワード

金杉惇郎演出、ノエルカワード作、山邊道夫訳、原名 Hay fever (乾草熱)、

ウキイク・エンド 三幕 装置 宇佐見一

時しも六月の、あるウキイク・エンド。お道楽の小説家と、引退した女優を両親とする、どっかしらん、あたりまえでないまるで乾草熱にでもとりつかれたようなこの家の人々が、めいめい勝手に、それぞれのお相手を倫敦から招んでいます。さてお客が見えました。お揃いで楽しいお茶が始まります。しかしどうもこちらから観ていると安心できません。雲がこれからどう動きますか……。と抄訳がついたビラを同封した手紙を送って呉れた人がある。之によればすでに昨年六月十六日にこの Hay fever は日本で上演されている。しかし Hay fever と云ったのではピンと来ないからと云うので内容から題名をとってウキイク・エンドとしたとのことである。なお、このビラの欄外に

クシャミと

高熱が続き

體がだるい

乾草熱には

救急剤を

三日分 一圓

十日分 三圓

京橋區銀座

天○薬園

なる広告が出ている。手紙の主は書き添えて、世の中には好きな人も居るものでおよそ日本に流行したこともないこの枯草熱の広告を出してこのようなビラを印刷して劇団の宣

伝をしてくれたと言っている。

この劇団だけでなく最近に（昨年十二月十三日十四日）横浜在住の外人が帝國ホテルの演芸場でこのHay feverを公演している。小生も見物するつもりで時間の都合で切符まで買いながら見る機会を逸してしまった。

（中略）天○薬園パンフレット。天○堂新製薬剤には第一號剤から第五百四十四號剤まであって、パンフレットの端に赤インキで、枯草熱には★印のところ。この四本が入用です。各剤十日分金三圓三拾錢と書いてある。

この四本とは次の如きものである。

第四號剤 ラセニック 救世新剤 一日分約十粒

第廿九號剤 ピーク 喘息新剤 一日二十粒

第四十八號剤 キヨタン 咳嗽新剤 一日三十粒

第百十五號剤 セハ 鼻加答兒新剤（乾草熱剤） 一日十粒

この天○薬園主も在米当時枯草熱に罹り現在は三年を経過したが再発せず、なお本剤は日本人に適するよう四十年来研究仕候と書き添えてある。

なお、カワードの「枯草熱」は1924年に書かれたものであるが、戯曲中に「枯草熱」という言葉も、枯草熱を彷彿とさせる症状についても、一切登場することはない。突如、嵐のようにやってきて、何事もなかったかのように去っていく支離滅裂さを「枯草熱」というメタファーで表象していると理解できるが、産業革命以降の新世代人に見られるようになった特有の軽佻浮薄さを、新しく文明病として立ち現れてきた「枯草熱」という社会現象によって切り取ってみせたのはさすがに炯眼であるといえるであろう。当時、枯草熱が教養のある富裕層の人々のステータスシンボルになっていたことを考えるとさらに合点

が行くのであるが、これらの人々のどこかしら熱っぽく、チグハグで浮かれている様子を表現するには、「花粉症」ではなく「枯草熱」でなければならなかったことは確かである。

なお、加藤恭平による『ノエル・カワード戯曲集II』（1977）²¹⁾のあとがきには、以下のような評が書かれている。「はじめはカワード自身も『少々退屈で、鋭い警句もなく、プロットもアクションも少ない』と考え、一時は上演をあきらめていたのだが、翌一九二五年六月にふとした機会上演されると非常な好評を得て三三七回のロングランとなった。後にはこれを彼の最高傑作とする人も多く、彼も極めて愛着を持っていたようであるが、むしろカワード自身も気づかぬうちに前時代のウェル・メイド・プレイから離れ、顧客の嗜好も変わってきていた結果と見ることも出来るだろう。ともかく、後の『焼棒杭に火がついて』などと同様に、プロットや“文字性”で観せるよりも、シチュエーション作りや極めて“劇場的”な台詞で観せ、感じさせる“カワードのウェル・メイド・プレイ”がこの辺りから確立されてきていることは確かである」。

7. スタニワフ・ワムの『枯草熱』

ポーランド人のスタニワフ・ワムはポストモダンのSF作家として知られており、1976年に発表された代表作の一つである『枯草熱』は、早くも2年後に日本に紹介されている²²⁾。吉上昭三・沼野充義訳でサンリオSF文庫に収録されているのだが、解説には「日本ではほとんど問題になっていないが、花粉病のことである」との興味深い説明が付されている。

物語は、枯草熱を持病に持つ人々が次々と死んでいく不可解な事件が起こり、その捜査に同じく枯草熱を患うアメリカの元宇宙飛行士が加わり、被害者とまったく同じ条件に身をおいて死因を究明して

いくというストーリーである。舞台はナポリやローマ、パリなどのヨーロッパであるが、ワム独特の「狂気」あるいは「幻覚」のすぐれた描写に加え、「昨日の新規さが今日の月並みとなり、今日の極端が明日の標準になる世界」あるいは「現在の象徴というより、むしろ未来の前触れでもあり、それは未来の予言、それも今のところまだ理解できない予言」であるという登場人物の台詞は、まさにタイトルの「枯草熱」を暗示していると理解することが可能である。当時、すでに「花粉病」ないし「花粉症」という用語も定着しつつあったのだが、病因を明示した「花粉病」ではなく、ミステリアスな響きを残す「枯草熱」という訳語を当てたのは、相応しい判断であったと考えられる。

8. メタファーとしての「枯草熱」

2012年2月号の『新潮』に発表された谷崎由依の「枯草熱」²³⁾は、メタファーとしての「枯草熱」を浮き彫りにしているようで興味深い。この小説は「花粉症」を患う篠田さよりという主人公が、やがて同じ部屋で同居生活を送っている芽衣という女性の「枯草熱」に同化していくという筋書きであるが、そこに描かれている「枯草熱」と「花粉症」の違いは、忘れられた「枯草熱」の記憶を鮮やかに甦えらせるものである。

著者は、登場人物の口を通して、「枯草熱」と「花粉症」の違いについて、次のように述べている。

—花粉症の一種だけど、とくべつな花粉症なんだ。

そうなる前に打ち明けたのは、確か去年の秋だった。芽衣の花粉症は重く、ヨモギやブタクサの季節にも症状が出ていた。けれども春はこんなじゃすまない、それはほんとうにとってもひどい、自分はそれを、枯草熱と呼んでいる。

—こそうねつ。わたしは繰り返した。—かれくさねつ、じゃなくて、こそうねつ。

でもそれは花粉症の異名にすぎないのではないか。hay feverという英単語を直訳しただけの、おなじものではないかと反論するわたしに、芽衣はしゅうねく首を振った。

春になると、出てくるでしょう、死んだ土地から緑のものが、枯れた草から新しいものが。それが、熱を持っていて、わたしの身体に伝染する。植物たちの活発なとなみが、身体の中に入り込む。花粉なんてどこにあるんだろうと思う。空気は透明でただぼんやりとしていて、どこにも何のかけらも見えない。でもその毒は空気中にある。いのちの毒。それが、入り込んでくる。花粉はわたしのなかに留まり、血を吸って湿り、膨らんで、わたしの身体を重くする。そうして眠りたくてたまらなくなる」。

そして著者は次のように述べる。

「枯れた野原を、眠りの平原を、どこからかやってきた季節性の種火が、燃え上がり、野火となって、飲みつくしていくのが見える。思うに、枯草熱というのは、その火のことなのである。嗜眠症も花粉症も、副次的な症状でしかない」。

「花粉症」は「枯草熱」の副次的な症状にすぎないという卓見は、傾聴に値する。花粉が人類にとって毒となったのは、所詮、産業革命以降のことであり、いわゆる文明人が科学技術を開発し、経済発展を遂げ、「豊かな暮らし」を獲得したことに起因していることは確かである。ここで考慮すべきことは、変わってしまったのは「花粉」ではなく、「人類」の方なのだという点である。現代人が直面している「花粉症」という疾患に対処するためには、「枯草熱」の時代にまで遡って自己検証を行い、失われてしまった自然（花粉）との共存を取り戻していくという作業が必要な

のではないだろうか。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

引用文献

- 1) 石崎達 (1979) 花粉アレルギー 北隆館
- 2) 石崎達 (1957) 花粉アレルギー (枯草熱) アレルギー: 218-229.
- 3) Urbach, E., M. D. (1937) Das Heufieber und seine Behandlung. Verlag Wilhelm Maudrich, Wien.
- 4) Tuft, L., M. D. (1949) Clinical Allergy. Lea & Febiger, Philadelphia.
- 5) 池田正男 (1938) 花粉「アレルギー」の研究 慶應医学 18 (10): 1153.
- 6) 天竺景康 (1936) 枯草熱に関する病原植物と簡易特異性診断法 日本耳鼻科学会会報 47: 453.
- 7) Hara, H. (1935) Hay fever among Japanese I. Arch of Otolaryngology 20: 668-676.
- 8) 逸見文九郎 (1893) 治療全書 pp.214-215. 英蘭堂・吐鳳堂
- 9) 佐藤恒丸・谷口吉太郎 (1899) 内科学大成 pp.374-376. 南江堂
- 10) 松下禎二 (1902) 枯草熱ノ原因ニ就テ 研瑤會雑誌 49: 39-64.
- 11) 松下禎二 (1903) 枯草熱ノ原因論追加 中外醫事新報 527: 289-292.
- 12) アヴェツクス (1907) 枯草熱ノ療法 醫學會中央雑誌 56: 27.
- 13) フリードレンデル (1908) 枯草熱ノ療法 臨牀彙講 30: 1121.
- 14) ドウンバル (1911) 枯草熱ノ原因及其特殊療法ニ就テ 醫事新聞 833: 1027-1032.
- 15) ヴィッドメル (1912) 枯草熱及び所謂神経性喘息の氣候療法 神經學雜 11: 30.
- 16) アーサー・コーカ (1921) 過敏症 南山堂書店
- 17) 小林健兒 (1929) 「花粉に對する過敏症－枯草熱に就いて」 臨牀研究 1: 12-13.
- 18) K・T生 (1936) 枯草熱について 臨牀研究 6月号 pp.29-34.
- 19) 日戸修一 (1941) 異常體質 弘文堂
- 20) 林義雄 (1935) 枯草熱漫談 日本醫事新報 650: 18.
- 21) ノエル・カワード (1977) 「枯草熱」ノエル・カワード戯曲集II 加藤恭平訳 ジャパン・パブリッシャーズ
- 22) スタニワフ・ワム (1979) 『枯草熱』吉上昭三・沼野充義訳、サンリオSF文庫
- 23) 谷崎由依 (2012) 「枯草熱」新潮 pp.186-201.

Memory of Hay Fever in Japan

Kee Jungmin and Kaihei Koshio

Tokyo University of Agriculture, Faculty of International Agriculture and Food Studies

Abstract

“Hay fever” was first described in 1893 in Japan, 68 years before the first appearance of pollen allergy patient. In this report, we briefly review how hay fever has been described with its characteristics.

Keywords :

epidemics, hay fever, hypersensitiveness, neurosis, pollinosis

総 説

気管支喘息の管理に影響する職場の問題

灰田美知子

半蔵門病院アレルギー呼吸器内科

アレルギー患者の声を届ける会

環境汚染等から呼吸器病患者を守る会

[通称EPAREC(Expert Patient in Respiratory Care)]

要 約

職業関連の喘息は作業関連性喘息(Work-Related Asthma, WRA)と言うが、これは、職業性喘息(Occupational Asthma, OA)と作業増悪性喘息(Work-Aggravated or exacerbated asthma)とに大別される。職業性喘息は、特定の職場で発症し、既に多くの研究がなされて来た。喘息の既往のある患者が職場の刺激で悪化する時は、作業増悪性喘息と言って職業性喘息とは別に扱われている。今までも喘息患者が就労した際の損失、失業、減給のリスク増加などを示した調査結果があるが、通常、因果関係の証明が困難のため、調査研究の対象となり難かった。特に主婦業等、給与対象とならない仕事では不明確にならざるを得ない。しかし、喘息そのものは就業年齢に多い疾患であり、職業上の患者の不利益は無視できない。急激な悪化は生死に関わり、また業務中の発作は労働生産性低下を招くので、雇用主の側でも予防するための努力は意義がある。

平成26年6月20日に過労死等防止対策推進法が第186回国会で制定され、平成26年11月1日に施行された。ここでは、本邦の過労を契機とした死亡を、社会の損失と捉え、その調査研究等を通じて対策を推進し、仕事と生活の調和の実現することを目的としている。成人喘息患者も就業による影響が大きく、過労死相当の喘息死の事例がある事が知られており、その啓発と対策が必要である。喘息死が、過労死として労災対象に認定される可能性がある世代の喘息死は2013年現在172人であり少ないと見られがちであるが、実際の過労死認定患者の数に近い人数である。また年間、アナフィラキシーで死亡する患者数が2013年現在で77人であるから、これよりも多い。また専門医の自己管理指導を行えば、喘息死をかなりの確率で予防できる事を考えれば、決して少ない数ではない。また15~64才の働く年代の通院患者は34万人(33%)であり、他の年齢層より多く、その労働条件を精査する事は意義がある。患者は、就職の際に喘息を隠す傾向があり、それも喘息死が注目を受けにくい要因である。喘息死は遺族も本人の体質と諦め労災と位置づけない事も多い。喘息は過労に伴う感冒等で重症化すれば喘息死もあり得る。

今回、過労死問題の第一人者、川人博弁護士の示した喘息を有する過労死裁判事例を紹介する事により、その状況を明らかにしたい。労災は死亡例だけでなく、喘息再燃や悪化による長期入院療養にも適応され、休業補償、療養補償の給付で安心して療養に専念できる権利がある事、また労基法19条で、業務上の休業では解雇できない事を、ぜひ確認しておいて欲しい。今後、様々な患者団体を通じて現実の患者の状況の調査等を行い、それを通じて政策提言を行う事が今後、大切になると考えている。

〒102-0083

東京都千代田区麹町1丁目10番地
半蔵門病院 アレルギー呼吸器内科
灰田美知子

TEL : 03-3239-3355

FAX : 03-3234-8216

【はじめに】

アレルギー疾患の中でも一定の死亡者数が問題になるのがアナフィラキシーショックと喘息であり2013年現在の死亡者数は表1 A, B⁽¹⁾に示す。増悪時は現場の治療行動が

生死を左右し、迅速な対応には本人の自己管理能力と現場の非医療関係者の協力が必須である。アナフィラキシーショックはエピペン[®] 自己注射^(2,3)、喘息は予防治療を基本とし、急性増悪時は発作止めの薬剤で増悪を頓挫する。基本的手順は本邦の各ガイドラインに示されている^(3,4)。アナフィラキシーでは、職業関連の声明も出ており⁽⁵⁾ 件数は少ないが緊急性を要する。一方、成人喘息はアナフィラキシーより発作時の死亡リスクは低いが死亡者数が圧倒的に多い。喘息患者の多くは就業年齢にあり、悪化要因や治療対応は職場環境の影響が大きい。2013年現在の統計でも15-65才の通院患者が全喘息患者の33%と最も多い(表2)。小児喘息は思春期に約6~7割が寛解するが成人に持ち越したまま就職

すれば高血圧や糖尿等の他の成人病よりも若い就業者に占める割合が高くなり、増悪予防策は職場の労務管理の上でも重要である。今回、このような現状を踏まえて、喘息患者の職場での諸問題について考察する。

重症化予防の根拠：喘息死は2013年現在⁽³⁾ 1728人であり減少傾向と言うが日本アレルギー学会喘息死特別委員会調査によると、喘息は発作開始後1時間以内の急死は13.6%、3時間以内迄では29.7%⁽⁴⁾ である事が判明した。また全体の死亡形式も急死29.8%、不安定急変型16.2%、不連続急変型17.2%と報告された(表3)。誘因は感染、過労、ストレスが主であり、病院内死亡が最も多いものの自宅、搬送中、病院到着直後、入院直後も多く、対応の緊急性が問題となる。死亡前1年の重症度は重症39.2%、中等症33.0%だが軽症も7.4%であり、軽症でも一定の注意は必要である。ただし、死亡例の約50%は過去の重篤発作の入院歴、25%は致死的大発作があり類似例では特に自己管理指導の徹底が必要である。しかし、症状安定に伴う怠業、専門医不足による継続治療に対する認識不足、再燃時の対応の不備が問題になる。就業年齢では職場の過重労働による定期受診の中断と再燃に注意する⁽⁶⁾。

表1

喘息死:年齢別喘息死										
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
総死亡	3198	2778	2540	2348	2139	2065	2060	1874	1728	
年齢別死亡者数										
0~4y	14	11	8	5	3	4	1	4	4	
5~34y	70	65	48	39	41	30	24	17	20	
35~64y	367	319	311	313	221	212	212	167	166	
65y~	2767	2383	2172	1991	1872	1819	1823	1686	1648	
就業年齢										
20~65y	418	375	345	345	255	236	232	184	178	
20~75y	923	787	705	641	507	486	441	371	358	

アナフィラキシーショック死										
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
総数	73	66	66	48	51	51	71	65	77	
ハチ毒	26	20	19	15	13	20	16	22	24	
食物	1	5	5	4	4	4	5	2	2	
医薬品	31	34	29	19	26	21	32	22	37	
血清	1	1	1	0	1	0	0	0	1	
不明	14	6	12	10	7	6	18	9	13	

表2

喘息総患者数の推移							
	総数	男性	女性	0~4才	5~14才	15~64才	65才以上
1999(H11)	1096	596(54%)	500(46%)	166(15%)	266(24%)	440(40%)	227(21%)
2002(H14)	1069	558(52%)	511(48%)	179(17%)	237(22%)	393(37%)	269(25%)
2005(H17)	1092	550(50%)	542(50%)	227(21%)	237(22%)	389(36%)	252(23%)
2008(H20)	888	438(49%)	451(51%)	161(18%)	207(23%)	296(33%)	240(27%)
2011(H23)	1045	521(50%)	523(50%)	216(21%)	253(24%)	340(33%)	249(24%)

喘息受診率(人口10万対)の推移			
	総数	入院	外来
1999(H11)	132	12	120
2002(H14)	120	9	111
2005(H17)	122	7	115
2008(H20)	93	4	88
2011(H23)	107	3	103

表3

表3:日本アレルギー学会喘息死特別委員会調査(1998~2003年)	
■発作開始後から死亡までの時間	
(1):1時間以内の急死:13.6%	(2):3時間以内迄:29.7%
■全体の死亡形式	
(1)急死:29.8%	(1)病院内死亡が最も多い
(2)不安定急変型:16.2%	(2)自宅
(3)不連続急変型:17.2%	(3)搬送中
(4)重複発作型喘息死:21.2%	(4)病院到着直後の救急室
(5)特定不能:15%強	(5)入院直後も多い。
■誘因:気道感染、過労、ストレスなど	
■重症度(死亡前1年の重症度):	
(1)重症39.2%	(1)50%は過去に重篤発作による入院歴がある
(2)中等症33.0%	(2)25%は致死的大発作の経験がある
(3)軽症7.4%	
■死亡例は疾患認識が乏しい:治療の中断が問題になる	
■注意:類似病歴では特に自己管理の徹底を要する。	

【1】作業関連性喘息 (Work-Related Asthma, WRA):

職業関連で起る喘息を言うが職業性喘息 (Occupational Asthma, OA) と作業増悪性喘息 (Work-Aggravated or-Exacerbated asthma) に大別される。頻度は5~20%だが様々な原因物質が関与し、職場環境で発症、再発、悪化するが職場を離れると改善する。就労中は誘発物質の回避と残存症状への治療が必要であり特殊な対応は従業員への負担も大きい⁽⁷⁾。配置転換も考慮するが自営業、特殊技能者には抵抗が強い。主婦は日常的なダニ、室内塵、カビなどのアレルギーや洗剤などの化学物質への暴露、また介護、育児、冠婚葬祭などが過重労働になる事があり注意が必要である。

(1) 職業性喘息OA：職場で扱うコムギ、ソバなどのアレルギーの他、感作物質誘発職業性喘息 [sensitizer-induced asthma] としてイソシアネート、ラテックス等；排気ガス等による刺激物誘発職業性喘息 [irritant-induced asthma] がある。特定の職場で発症し、離職で改善すると言うが、ある調査では暴露回避の症状消失は30%であり、特に①診断年齢が高い②専門医に通院③雇用期間が長い④暴露時症状が明確な例では完全回復は少ないとされる。肺機能、気道過敏性改善も抗原回避から2年以内であれば、可能と言うが、それ以降の改善は難しいと言われている⁽⁸⁾。

(2) 作業増悪性喘息 (Work-Aggravated Asthma):

既に喘息を持つ患者が職場で悪化する場合と言うが、喘息は就業年齢に多い疾患なので、その不利益は無視できない。急激な悪化は生死に関わり、また業務中の発作は労働生産性低下を招くので予防する事には意義がある。環境物質による再燃も必要だが、過重労働、ストレスなどの悪化要因の回避も重要である。

【a】各国調査：諸外国でも喘息患者の就労損失として失業と減給のリスク増加の報告はあるが、通常、因果関係の証明は困難である。主婦業等の給与対象とならない仕事では不明確にならざるを得ないので残念である。

【1】米国調査：就労年齢18-44才の喘息が1987-94年に42%増加⁽⁹⁾、また1986-88年に女性が3.98%に対し、1990-92に20.6%となり女性の増加が問題になり、ともに政策提言にすべきと、議論された⁽¹⁰⁾。また、1992年就労制限疾患順位は⁽¹¹⁾喘息は第5位であり糖尿病、高血圧より高い事が問題となった (表4)。

表4 就労制限の原因となった疾患(米国で1992)

種類	全体(%)	男性(%)	女性(%)
	762,800(100%)	394,400(100%)	368,300(100%)
腰痛	13.8	13.5	14.1
腰椎ヘルニア	9.9	11.6	8.0
下肢身体障害	5.5	7.2	3.7
精神遅滞	4.8	5.9	3.7
気管支喘息	4.0(5位)	2.9(6位)	5.2(3位)
上肢身体障害	3.9	4.1	3.7
糖尿病	1.9	1.7	2.1
高血圧	0.8	0.6	1.0

(注)：以上の結果は、給与を得ていた従業員と学生を対象とした調査であり、失業者や主婦は、除外されている。

(11) LaPlante, MP, and Carlson DC(1996). Disability in the United States: prevalence and causes, 1992. Disability Statistics Report no.7. Washington, DC, Department of Education, National Institute on Disability and Rehabilitation Research.

【2】諸外国の調査：欧州1988-94年22カ国調査では20-44才の喘息は4.5%であり米国4.1%に酷似する⁽¹²⁾。豪州1990-92年は服薬患者が増加 ($p<0.001$)、発作は増加傾向 ($p=0.08$) であるとした⁽¹³⁾。英国は若年成人喘息群、既往歴患者群、既往なし群を比較し、喘息患者では失業率が高く、また転職、非正規雇用が多いとした⁽¹⁴⁾。ニュージーランドでは解雇、昇進、仕事環境に問題があると指摘され調査対象患者の46%は喘息が就職に影響すると述べた⁽¹⁵⁾。スペインの就業患者では治療開始前6ヶ月の欠勤は20日と報告がある⁽¹⁶⁾。シンガポールでは21-58才の某診療所通院患者の欠勤が過去1年間に最低1日

は62%、1週間以上は21%とした⁽¹⁷⁾。イスラエル陸軍調査で新規発症者は新規勤務従事者に多く、技術的支障は中等症の71%、軽症の52%に見られたとの報告がある⁽¹⁸⁾。

【b】喘息死と過労死⁽¹⁹⁾：「産業医のための過重労働による健康障害防止マニュアル」（2002年厚生労働省）では「過労死とは過度な労働負担が誘因で高血圧、動脈硬化などが悪化し、脳血管疾患や虚血性心疾患、急性心不全などを発症、永久的労働不能または死に至った状態」としている。労働者は暗黙の強制により残業や休日勤務を強いられると脳溢血、心筋梗塞、自殺などで死亡する事があり2013年現在196人が過労死と認定されている。日本で言う過労死は欧米にはなく“work oneself to death”と意識するが、過労死“karoshi”は外国でも通用する。1980年代後半、高度成長期に皆が長時間過重労働に従事し、通産省も「ゆとりと豊かさを目指す生活重視型社会」（1990年6月）を基本に年間実労働時間を1880時間に短縮する「時短」に着手したが1990年代前半のバブル崩壊で消滅し、逆に女性の残業と深夜労働禁止撤廃など労働時間規制緩和推進と非正規雇用が増大した。2008年リーマンショック後の「派遣切り」で多くが職も住居も失ったが、それでも企業は生き残りをかけて厳しい仕事環境を継続し職場には過労やストレスが蔓延した。この時期の社会背景が生み出す過労死の中には「喘息死」もあり、背景には患者側と医療者側の双方の過重労働を背景に①不適切な薬剤②病状の過少評価③発作対応の遅れ④不適切な健康管理指導があった。

【1】労働環境と喘息：発作誘因は過労、風邪、ストレス、気温差、仕事中の怠業、飲酒、間接喫煙、仕事後にホッとする等がある。喘息は外観での病状判断が難しく喘息と過労との因果関係の判断も難しい。2013年喘息死1728人のうち就業年齢20-65才は176人、65才以上は1548人となる。しかし、定年後

も何らかの形で仕事を継続する場合も多く、そのような場合も含めた就業年齢を20-74歳と仮定した場合は2013年の就業年齢の死亡者数は358人となる（表1-A）。定年後の勤務が激務である事は少ないと考えるが、いずれにしても喘息死亡の各症例の検証が不十分であり、予防対策の重要性が過少評価されている可能性があると考えられる。喘息は死亡後に発見される事例があるが、その場合は剖検で心不全と診断される例が多い。また喫煙はCOPDと診断され、背景にある喘息については適切な診断を受けていない事もある。喘息は予防治療の継続と悪化の早期対応で救命可能であり適切な診断と治療に加え、適切な職場での対応が望まれる（表3）。

【2】過労死等防止対策推進法：平成26年11月に施行され、本邦の過労死を社会損失と捉え、その調査研究を通じて対策を推進し仕事と生活の調和の実現することを目的とする。喘息死も過労死相当であれば労災対象となる事を念頭に入れておく事が必要である。20才～64才の死は2012年、182人；2013年172人と少ないが15～64才の通院患者は34万人（33%）で、他の年齢層より多い（表2A）。喘息を隠して就職する事が多く、これも喘息死が注目を受けにくい要因と考えられる。周囲の理解不足で悪化時に病院受診が出来ない事もあるが患者側も解雇を恐れ具合が悪くても我慢する習慣もある。喘息で死亡しても遺族は本人の病気と諦め労災申請しない事が多い。仮に労災を申請しても喘息は脳卒中、心筋梗塞、うつ病等と異なり、その他の疾患として、まず労基署に申請する。現在、労基署は全例を却下するので、それを不服として行政訴訟を起す。勝訴例もあるが10年以上の歳月を要する事もある。安全を確保する枠組があれば発作死の予防は可能であり、今後、本人、家族、主治医を含む医療関係者の行動変容が必要と思う。

【3】症例提示：過労死問題の第一人者、川人

博弁護士の示した喘息を有する過労死裁判事例を紹介する⁽²⁰⁾。

事例1：電気設備会社勤務職員（42才）：喘息悪化が過労死要因として労災認定された初の例であり喘息悪化が業務によるかが最大の争点だった。粉塵の発生する電気設備工事に従事してから喘息を発症し1988年4月～翌6月迄、連日勤務の後、11月に自宅で喘息死した。労基署は喘息死と業務は無関係とし、労働者災害補償法に基づく遺族補償年金などを不支給としたが、これを不服として遺族が審査請求し'94年11月に処分取り消しを求め行政訴訟を提訴した。'99年9月に名古屋地裁が労基署の判断を正し「夫の死は過重な業務が影響し喘息が悪化したため」と認め労災と認定した。判決理由は「工事期間40日の休みが1日、労働時間が411時間、10月下旬に喘息が重症だったが休暇や内勤への配転も認められなかった。過重でない業務も重症喘息患者には過重となり喘息悪化と業務には因果関係が認められる」とした。健康な人ではなく喘息を考慮して業務認定し、喘息死との因果関係を認めた点が評価できる。

事例2：富士銀行兜町支店女性行員（23才）：1989年6月に自宅で喘息の重篤発作で死亡。両親は娘の死が激務による過労死であり悲劇をくり返さないため銀行に損害賠償訴訟を提訴した。証人調べ後'94年11月に和解した。

事例3：近鉄バス運転手（49才）：1992年バス乗務中に喘息発作死した。前年も拘束時間が上限16時間を越える日もあり1月2日夜の重症喘息発作の際も代替勤務を許可されず出勤し、乗務中に死亡。大阪中央労働基準監督署が1995年12月に労災と認定。

事例4：ソフトウェア開発会社社員（30才）：1994年5月2日転勤先で喘息発作死。松山労基署が労災と認めず、これを不服とし再審査請求で労災と認定された。労働保険審査会で過重労働負荷による潜在的緊張状態から体調回復が不十分な事が発作誘因と認めた。

事例5：三井建設出向中の現場監督30才：1987年7月喘息悪化で死亡。東京中央労基署が労災と認定せず遺族が国を被告として行政訴訟を提訴。2002年12月東京地裁が「死亡3～4ヶ月前の時間外労働が150時間を越え過重勤務状態であり治療に専念すべき時期に単身赴任を強いられた」と過労死と結論。

事例6：自動車学校教官（49才）：2001年10月帰宅後の呼吸困難で救急入院。喘息重症状態で治療継続するも2002年9月17日に急性呼吸不全により死亡。小樽労基署が労災と認定せず、妻が行政訴訟を提訴した所、2008年3月に札幌地裁で労災と認定した。

事例7：食品メーカー係長（41才）：2002年7月単身赴任先の自宅で喘息発作死。川口労基署が労災と認めず妻が国を被告として行政訴訟を提訴。2013年3月東京地裁が労災と認定。喘息死に至る6ヶ月の時間外労働が月平均88時間、夜勤交代勤務であり、業務過重による過労蓄積の喘息重症化と判断。

[c] 喘息の労災申請：労災認定された疾患にクモ膜下出血、心筋梗塞、精神疾患による自殺、喘息死、消化系疾患がある。基礎疾患悪化による死亡も過労死として労災認定が可能である。過重労働の血圧上昇はクモ膜下出血、心筋梗塞も起こす。うつ病の悪化は自殺要因になる。喘息は過労に続く感冒で重症化すれば死亡もあり得る。労災は死亡だけでなく、喘息再燃による長期入院療養にも適応され休業や療養補償の給付で療養に専念できる権利をぜひ確認して欲しい。また労基法19条で業務上の休業では解雇できない。

[1] 喘息の理解：厚生労働省、労基署側が脳・心臓疾患、自殺に比べ、喘息は勤務中でなく自宅で死亡する事が多いので労災認定に消極的である。薬剤を使用すると喘息重症度が分かりにくい事や、死亡しても遺族は持病として諦める傾向がある。日頃から就職や昇進に不利と言う印象を恐れ告知せずに就職する事も喘息の存在や、その重症度を曖昧にする。

逆に告知しても理解されず、自ら主張を抑える事も多い。有病者も平等に暮らせる社会の構築には、まず一般社会が喘息を理解する事が肝要であり、その上で①喘息を告知しても就職に不利にならない事②予防のため定期的専門医の受診③発作時は重症度に応じた治療を速やかに受ける事④悪化時の救急対応、同僚、上司の協力を得る事⑤喫煙やアレルゲン、化学物質などの誘発因子に対する環境整備への協力体制が必要である。相談する権利、適正な治療管理が可能な社会的仕組みが望まれる。自験例でも勇気を持って職場に相談し適正な対応が可能だった例、上司の理解を得ても同僚の不満に苦慮した例、引き続き、全く無視された例などもあり、告知して相談しただけでは真の理解は難しく、医師の支援も必要になる。なお、その一方で喘息を理由に疾病利得、疾病逃避傾向を有する患者も存在する可能性も否定できず、心療内科、精神科の医師とも随時連携し、正しい疾患認識が必要である事も極めて重要な課題になる。

[2] 医師の役割：過重労働は長い経過で習慣化する時と配置転換で急に環境が悪化する時がある。労災申請は決して容易ではない。患者は健康被害を自ら判断できない事も多く医師も過重労働を疑った時は労働条件を詳細に聞く習慣を持つ。患者の気付きや観察力も育て問題点をカルテに記載すれば過労やストレス要因を可視化できる。患者の過重労働の発見には医師の協力が必要である。なお、喘息はガイドラインが出来た現在でも「診断の目安」はあるが「診断基準」は存在しない。それだけに類縁疾患との鑑別診断が極めて難しい疾患であり医師も喘息の有無、他疾患との鑑別の際は細心の注意が必要である。

[3] 使用者の責任：過労死では、本人が「申し訳ない」と遺書を残す事例がある。また喘息死でも家族はむしろ本人が喘息で思う様に働けない事に対して「申し訳ない」と言う事が多い。しかし、実際には雇用者側も「安全

配慮義務」がある事を認識しておくべきである。裁判事例でも「使用者は労働者の業務の遂行に伴う疲労や心理的負荷等が過度に蓄積して労働者の心身の健康を損なうことがないよう注意する義務を負っている」と記されている。労働契約法第五条にも「使用者は労働契約に伴い、労働者が生命、身体等の安全を確保しつつ労働する事ができるように必要な配慮をするものとする」とあり職員は安全に働く権利がある事を示す。基礎疾患の喘息も使用者は悪化しない様に注意する義務があり、職員の健康に悪影響が及ぶ業務などは職場で対応を協議する。結果的に体調よく働ければ使用者側も作業効率は高まり双方の利益になる。

[4] 国家の責任：過労死等防止対策推進法が2014年6月20日に成立し国も過労死を防止する一端を担う事が決定した。第4条に「国は過労死などの防止のための対策を効果的に推進する責務を有する」とある。この法律に基づき、国は過労死の調査研究、啓発教育活動、専門家等の育成、民間団体への支援を進めるための過労等死防止対策大綱を定める事になった。今後、対策を正しく認識し、自らの健康を守って欲しい。喘息も過重労働を契機として悪化するので過労死防止法案で対応する脳、心臓、自殺以外に国が取り組む可能性のある疾患である事も認識して行きたい。

[d] 理想的な職場：ストレスは炎症性サイトカイン産生、睡眠障害、自律神経失調等から発作を誘発し、笑う、泣くなどの感情も過換気による気道狭窄を起こす。ホッとする時も副交感神経作用で発作は出やすい。急な発作に備え、家族、学校、職場に協力を依頼しても理解されず、また時に昇進の妨げになる⁽¹⁵⁾。一般社会に向けて喘息は自己管理で症状が安定すれば健常人と同等に働ける事への理解を求める他、患者自身も食事・睡眠・運動・仕事・服薬など一定のリズムで生活習慣を整える余裕を持てる事が必要である。簡

単な心理療法でイライラ感、不眠などの改善、人間関係や適応力の改善が達成できれば喘息の自己管理技術の向上に役立つ⁽²¹⁾。ストレス管理は社会的健康度の向上に役立つので企業や国家も推進すると良い(表5, 6)。

【e】喘息の経済的損失：喘息は医療経済的に直接的、間接的な損失額が大きく罹病率、死亡率は将来の減収に関連する⁽²²⁾。1966～2008年の68の論文のメタ解析でも喘息の直接的費用は入院費、薬剤費が大きい。間接的費用は欠勤、学校の欠席を主とし、費用負担は併存疾患、年齢、喘息重症度に相関した。総じて①予防薬を使う現在でも治療関連費用は増加②医療費軽減には患者教育、担当医師の教育行い、その上で定期受診を行う必要がある。各年齢で一定の有病率と死亡率を示し⁽²³⁾、経済的負担を政策に反映する事は必

須とした。米国の1980年代の過去12ヶ月の喘息患者の治療費、特に入院費は他疾患よりも高く'85年現在では悪性腫瘍総医療費が全体の11%に対し喘息は1%；また'80年呼吸器疾患総医療費での喘息直接医療費は8%、間接医療費は10%であり、安価なテオフィリンから吸入ステロイド(ICS)への移行の影響もあり、薬剤費も1099.7億円だった。60%が地域開業医に通院のため、地域の対応向上のため地域健康教育、定期受診、自己管理指導などで入院管理回避が提案され(表7)、また喘息専門医の診療で入院回数の減少等で年間推計1300億円が節約可能とした(表8)⁽²⁴⁾。本邦では2002年厚生労働省患者推計、社会医療診療行為調査で年間入院総数約30万人の医療費負担を約2400億円；約100万人の救急外来患者の年間医療費負担

表5 社会健康度と職場環境

表5A: 社会的健康度とは?
1. 周囲の人達と良い人間関係が築けていると実感できる
2. 周囲の人達の役に立っていると実感できる
3. 仕事や日々の生活に生き甲斐を感じている
4. 自分の存在意義を感じている
表5B: 健康管理に必要な社内環境の整備
1. 健康維持に関する定期的な情報提供、呼びかけがある。
2. 上司から健康管理に関する声かけがある。
3. 仕事の合間に軽い体操などができる。
4. 決まった時間にゆっくり食事ができる。
5. 気軽に何でも上司に相談できる。
6. 社内で非公式なコミュニケーションができる。
7. サークル活動など職務以外の活動への支援がある。
8. 残業が少なくなる様な働きかけがある。
9. いつでも気軽に産業医などに相談できる。
10. 必要な時は病院を受診できる。
注: 社会的健康度の維持が可能な時は、心身症や精神障害になりにくいが、同様の環境は、喘息予防にも有用と考えられる。

表6 喘息死の要因は何か?

表6A: 喘息死の要因は何か?
1. 仕事や学業の優先
2. 発作止めの吸入薬の依存・過剰使用
3. 重症で全身性ステロイド薬の依存
4. 医師の説明不足、患者の理解不足
5. 医師の不適切な治療と指導、患者のアドヘランス不良
6. 喘息の重症度の把握が不適切(患者側、医師側、両者ともに起こり得る)
表6B: 喘息死予防に必要な喘息管理の基本
1. 症状がない時でも、定期的に診察を受ける
2. 喘息の調子が悪い時は早めに受診する
3. 喘息の調子が悪い時は仕事、学業よりも喘息治療を優先する
4. 喘息専門医の指示にしたがって治療する
5. 自分の判断で勝手に治療を中止しない
6. 発作止め吸入器の使用の上限を守る
7. 発作止め吸入器を頻りに使う必要を感じた時は、早めに受診する
8. 発作止め吸入器が効かないと感じた時は、すぐ受診する
9. 症状がない時でも、予防の吸入(吸入ステロイド薬)は、定期的に使用する
10. 悪化時は、主治医に指導してもらったアクションプランに基づいて自己管理する
12. 喘息を正しく理解するために喘息の事を学習する
注: 喘息死予防は、表6に示した「社会的健康度の維持」が可能な環境で、実現できるものと考えられる。

表7 調査結果：喘息による経済的損失/年

(1) 直接費用(1990年換算): 推定: 36億ドル 3600億円 ■入院費が最も高価: 1559.6億円、次に、薬剤費: 1099.7億円 ■18才以上の入院費が、808.4億円で、17才以下の250.3億円の3.23倍。
直接費用(1990年換算)の問題点: ■入院を回避する事。貧困層、特に貧困層の子供の入院が多い。 ■定期通院による入院の回避が重要である。
(2) 間接費用(1990年換算): 推定: 26億ドル 2600億円 ■欠勤による損失が、346.3億円と、学業欠席日数による損失、899.7億円。 ■家事損失: 給料換算で、503億円。
間接費用(1990年換算)の問題点: ■欠勤による損失、346.3億円 外來受診費用の総額の190.3億の1.82倍。 救急が未受診費用の295億円の1.17倍。 ■学業欠席日数による損失、899.7億円。 ■家事損失: 給料換算で、503億円。 救急外来受診の295億円+外來受診の190.3億円の総額=485.3億円より多い。

(25) New England Journal of Medicine; March 26th; 1992; 326: 862-6. Special Article: An Economic Evaluation of Asthma in the United States: Kevin B. Weiss, MD, Peter J. Gergen, MD, MPH and Thomas A. Hodgson, PhD

表8 喘息専門医の役割

表8A: 喘息専門医が診察した場合の利点	平均減少率
入院回数:	70.5%
入院期間:	52.0%
救急受診:	63.0%
仕事や学校を休む回数:	41.5%
臨時外来受診: 1年以上専門医を定期受診した場合	46.0%
注: 受診回数の減少 労働時間の確保 生産性の向上 生活の質の向上も確認できた。	

表8B:喘息専門医が診察した場合の年間の医療費の節約額	
全体推定額:	13億ドル(1300億円)
	平均減少率
入院費:	90%
救急受診による費用:	49%
仕事や学校を休むための損失:	55%

(25) New England Journal of Medicine; March 26th; 1992; 326: 862-6. Special Article: An Economic Evaluation of Asthma in the United States: Kevin B. Weiss, MD, Peter J. Gergen, MD, MPH and Thomas A. Hodgson, PhD

気管支喘息の管理に影響する職場の問題

を約950億円と推計し、医療財政推計影響額を約3350億円とした。ICS導入は6ヶ月で約16,000円の有意な費用増加だが使用後の救急室受診費用、入院費用が6ヶ月で約12万円削減され、発作の有意な減少は6ヶ月、約7万円の削減を見込んだ。労働損失も試験期間6ヶ月で欠勤経験率が73%から、5%に減少、

欠勤日数は平均3.4日から0.1日に減少し、医療費総額、労働損失の合計から1人当たり6ヶ月間、約15万円が社会に還元されると分析した。

【2】調査票による喘息患者の意識調査

(1) 調査票の結果

【a】喘息患者の生活・環境・意識調査⁽²⁵⁾：

表9 調査概要(対象、方法、期間)/回答者のプロフィール/調査結果スライド抜粋/調査まとめ

表9 「喘息患者の生活・環境・意識調査2008」調査報告書	2009年2月
調査対象	日本喘息患者会連絡会、日本アレルギー友の会、相模原病院アレルギーの会、ひまわり会、環境汚染等から呼吸器病患者を守る会(エバルク)
調査地域	関東 中部 近畿 東北 九州 北海道 四国 中国
	45.2% 23.5% 10.8% 3.9% 5.2% 2.6% 1.8% 1.5%
背景	喘息診断年齢:38才 男性:37.9% 女性:60.1% 無回答:60.1%
方法	郵送 2009年10月1日(水曜)～10月25日(土曜) インターネットリサーチ 2009年10月2日(木曜)～10月28日(火曜)
有効回答数	日本喘息患者会連絡会(石川地区) 813件 3000通送付 日本喘息患者会連絡会(他加盟団体) 308件 環境汚染等から呼吸器病患者を守る会(エバルク) 163件 250通送付 日本アレルギー友の会 399件 700通送付 相模原病院アレルギーの会 252件 500通送付 ひまわり会 21件 23通送付 WEB調査回収分 28件
調査実施機関	株式会社マクロミル 回収率43.7%【合計】 1984件 4473送付

表9A:薬の処方の実態							
喘息薬処方	1種	2種	3種	4種	ICS処方	ICS単独	ICS+他剤
85.5%	15.5%	25.2%	21.2%	35.4%	82.6%	N=521	N=1176
N=1697					N=1401		
■ICSと併用薬剤					経口ステロイド(OCS)の追加の必要性		
ICSと他1剤【計2剤】				N=369	N=39 (10.8%)	長期管理薬にOCSの追加処方を受けた患者: 29.1%	
ICSと他2剤【計3剤】				N=305	N=87 (22.0%)		
ICSと他3剤以上【計4剤以上】				N=502	N=250 (49.8%)		
■症状に応じた4剤併用患者の割合							
「1年間発作なし」						25.0%	
「軽い発作/週一回未満」						42.8%	
「軽い発作が毎日ではなく週1回以上/日常生活や睡眠の妨げが月1回以上」						50.4%	
「軽い発作が毎日/日常生活や睡眠の妨げが週1回以上」						63.7%	
「発作が毎日/日常生活や睡眠の妨げがしばしば」						74.3%	
■全患者の使用薬剤の割合							
合剤を含むICS使用 82.6%				テオフィリン 45.3%		貼付薬 12.6%	
吸入β ₂ 60.5%		経口β ₂ 10.6%		抗アレルギー薬 44.0%		吸入抗コリン薬 7.9%	

表9C:患者の不安と諦めた事
■何らかの不安を持っている(%) ▶ 総計 70.1%
悪化・進行 38.8 活動低下 28.6 経済的不安 21.0 介護者不在 8.5
副作用等 34.1 不安なし 22.3 その他 8.8 無回答 7.6
■現在つらい事・困る事(%) ▶ 総計 55.5%
特になし 33.9 家族負担増 11.0 周囲の無理解 6.5 喘息を告知できない 3.3
発作 23.6 慣れた 10.6 支援が必要 5.6 友人がいない 1.9
その他 15.5 生活制限 10.0 家族の無理解 3.8 無回答 11.1
■諦めた事(%) ▶ 総計 23.4% ▶ 無回答 9.0%
諦めたものはない 30.6 ベット 21.3 分らない 2.9
友人、家族との運動 22.3 就職・仕事 16.9 高校・大学の進学 2.5
友人と外出 21.3 昇進 4.0 休職 2.5
■感情的な問題(%)
不安 47.4 怖い 11.8 いらいだしい 8.3
ストレス 28.7 不愉快 10.3 恥ずかしい 3.2
■治療(%) ▶ 該当なし 7.1% ▶ 無回答 9.3%
医療費負担 20.2 全体に負担感あり 15.6 命の危険を感じる 5.9
手間 18.1 その他 7.6 分らない 3.4

表9B:症状、救急受診、入院、社会的制限の実態
(1)症状の実態:
■症状が「週1回以上」 14.2%
■「毎日」 6.8%
■「会話不能の重症発作が月1回」 6.9%
■「週1以上、月1回、年1回」の頻度の合計 20.0%
(2)救急外来受診:
■「年2回以上」 9.5%
■「年3回以上」 4.4%
■「年間1回、またはそれ以下」 50.1%
(3)入院
■「年2回」以上 2.9%
■「年間1回、またはそれ以下」 38.6%
(4)喘息のための社会的制限
■喘息のため「社会活動の制限を感じる」 39.9%
■「かなり/非常に制限がある」 8.4%
■「1週間以上/年」職場や学校を休む 6.1%
■「5日未満/年」 14.3%

表9D:医療費の実態と患者の要望			
(1)医療費:自己負担金を「1万円以上」支払っている患者の割合(%)			
■「重症発作が毎日」の群	35.0	■「軽い発作、週一回未満」	14.5
■「軽い発作が毎日」の群	21.9	■「重症度不明」	14.0
■「軽い発作、週一回以上」	15.1	■「1年間「発作のない群」	6.0
(2)社会への要望 (%)			
(A)主治医への要望		(B)行政への要望	
特になし	49.3	治療の無料化	29.7
喘息を治して欲しい	21.6	研究開発への支援	29.5
病状経過と薬の説明	16.6	喘息専門医を随時受診希望	27.4
進行を止めて欲しい	10.1	公共の禁煙徹底と法律施行	23.1
発作を少なくする薬が欲しい	7.8	治療に関する情報公開	12.2
喘息教室・患者会の開催を希望	7.7	一般市民への喘息の啓発活動支援	11.8
喘息患者を理解してほしい	6.9	発作時に直ぐ対処できる方法の啓発	6.6
無回答	9.7	無回答	8.6
その他	9.6	その他	4.0

2008年成人喘息患者団体会員に調査を依頼した所(表9)、多剤併用患者で経口ステロイド(OCS)の追加が多く、また重症患者程4剤併用が見られた。医療への要望では自己負担金が多いことから「治療の無料化」の要望、その他「専門医受診」「公共禁煙の徹底」などの要望が高かった。

[b] 喘息管理に影響する職場の問題⁽²⁶⁾：喘息患者の職場での心理的な負担が多い⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾が本調査では何が喘息悪化要因となり得るかを調査した(表11A, B)。一部症例には喘息日記の記載も依頼した。有意差はないが通勤では坂道、通勤車内の温度等、勤務内容では仕事に追われる、対人関係、家事との両立、環境要因では気候、気温などが問題となったがアレルギーの関与は相対的に少ない。生活習慣では直接間接喫煙、飲酒、家庭生活では親族間のトラブル、家族の介護が負担となる。家庭生活では習慣化できない不定期な事柄は主婦などに任される事が多く、体力的、心理的負担となる。勤務では疲労や過労に続く風邪等が問題になるが「仕事の後、ホッとした時」の悪化にも注意する。喘息日記の解析では心理点数が低い週末に喘息症状は悪化する(図1ABC)。月曜は心理点数も高い。各患者群の疲労が顕著になる曜日と緊張が取れてホッとする時に喘息点数が上る事が示唆される。喘息は安静時、夜間に症状が多い点は従来の観察と矛盾しない。月別では3, 6, 9, 12月に喘息点数が高い。3月は年度末業務、専業主婦は卒業式、入学式等で悪化、6月、9月は梅雨、台風などで全職種が高得点になる。

表10 喘息管理に影響する職場の問題

表10A:調査患者背景

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦	
症例数	53例	7例	16例		計87例
平均年齢	47.5才	33.9才	41.5才	53.0才	46.7才

表10B:喘息日記記載患者

	男性	女性	計
人数	15例	15例	30例

12月は女性が高く、男性は低く、年末年始は女性の負担が大きい事を示唆する。ホッとした時、夜間や週末に悪化し易い事は在宅で悪化すると言う事を示唆する。この点は労災の有無を検討する際に勤務との関係を考慮する重要な特徴となる。

[c] 就業、家事の問診票(WR-Q):

男性35例(平均年齢53.5才)、女性79例(52.4才)に調査を依頼した。

[1] WHO:QOL26、QOL-Sとの相関:

WR-Q下位30例はQOL-Sの「身体」「心理」「環境」のQOLが有意に高く、上位30例は有意に低い(表12AB)。QOL-Sが有意に低い群は他人と同等に生活ができない諦め、気分の落ち込み、疲れ、意識的に行動制限をする事が示された。QOL-Sが低い傾向の群は短期～中長期的に自信が持てず、行動の遅れ、孤独感、満足感がないまま目標の設定も難しく、自ら他人を避ける行動があった。

[2] WR-Qの平均点上位20問: 喘息患者は自分の体力に合う生活を心がける事で社会に適応して来たと思われるが周囲の理解が低い事、経済的な問題もあり解決が望まれる。

(2) 問診票から見た総括: 患者会5団体の集計では①喘息死は減少したが患者の多くは既存治療のみではコントロールが不十分②多剤併用患者でも症状の残存があり社会生活の維

表11A

表11A:通勤途上の問題

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦
長時間通勤の疲労	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
長時間車に乗る	3.8%	0.0%	9.1%	0.0%
通勤車内の寒さと暑さ	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
通勤車内の冷暖房	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
通勤車内の湿度	0.0%	0.0%	9.1%	0.0%
通勤の人混み、車内、構内	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%
具合が悪くても下車できない	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
通勤の坂道、階段	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%

表11A:通勤途上の問題結果要約

	①常勤男性	③兼業主婦
長時間車に乗る	3.8%	9.1%
通勤車内の湿度	0.0%	9.1%
通勤の人混み(車内、構内)	3.8%	0.0%
通勤の坂道、階段	3.8%	0.0%

気管支喘息の管理に影響する職場の問題

表11B

表11B-1:仕事による疲労や過労の問題

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦
仕事による疲労	22.6%	14.3%	54.5%	56.3%
仕事による過労	20.8%	0.0%	36.4%	25.0%
仕事による過労、風邪	52.8%	71.4%	72.7%	62.5%
仕事による緊張	9.4%	14.3%	0.0%	0.0%
仕事による気疲れ	22.6%	14.3%	9.1%	18.8%
仕事による不眠	15.1%	0.0%	18.2%	12.5%
仕事による緊張と不眠	15.1%	14.3%	27.3%	31.3%
疲れていても休めない	1.9%	0.0%	0.0%	6.3%
過労で発作が悪くなる	75.5%	85.7%	81.8%	75.0%
(難しい)仕事の後、 ホッとして悪化する	43.4%	71.4%	63.6%	62.5%
仕事が重なる、追われる	3.8%	14.3%	27.3%	6.3%
疲れても休めない	1.9%	0.0%	0.0%	6.3%
体調に関係なく働く	5.7%	0.0%	18.2%	12.5%
家事との両立が辛い	0.0%	14.3%	18.2%	6.3%
残業が多い	14.2%	0.0%	9.1%	0.0%

表11B-4:仕事による疲労や過労の問題

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦
会議中のタバコ	37.7%	14.3%	18.2%	0.0%
仕事上の接待	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%
仕事上の飲酒	13.2%	0.0%	0.0%	0.0%
つき合いで飲酒	24.5%	14.3%	27.3%	0.0%
つき合いでタバコ	24.5%	28.6%	27.3%	12.5%
つき合いでゴルフ	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
つき合いで麻雀	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
つき合いでカラオケ	0.0%	0.0%	9.1%	0.0%
睡眠不足	22.6%	14.3%	0.0%	18.8%
朝が早い	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
夜が遅い	0.0%	14.3%	0.0%	6.3%
徹夜	3.8%	0.0%	0.0%	6.3%
不規則な生活	17.0%	0.0%	9.1%	6.3%
過食、過飲	15.1%	0.0%	0.0%	0.0%
食事が不規則	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%
生活のテンポの変化	15.1%	14.3%	18.2%	12.5%

表11B-2:仕事による疲労や過労の問題

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦
仕事が不定期	13.2%	14.3%	0.0%	6.3%
仕事上の会議、会合	11.3%	0.0%	0.0%	0.0%
営業不振、業績不振	9.4%	0.0%	9.1%	0.0%
配置転換、昇進	7.5%	0.0%	0.0%	0.0%
新規事業	5.7%	0.0%	0.0%	0.0%
仕事上の話し合い	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%
仕事上の議論	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%
苦手(不向きな)仕事に従事	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%
仕事上の意見の対立	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
労働組合の交渉	1.9%	0.0%	9.1%	0.0%
労働条件	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
事務所の移転	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
引き継ぎ	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
対人関係が上手く行かない	5.7%	14.3%	9.1%	18.8%
受診できない	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
薬が飲めない	9.4%	0.0%	9.1%	0.0%

表11B-5:仕事による疲労や過労の問題

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦
親族間のトラブル	15.1%	0.0%	18.2%	43.8%
夫婦喧嘩	5.7%	0.0%	9.1%	18.8%
親子喧嘩	7.5%	0.0%	9.1%	18.8%
子供の問題	0.0%	0.0%	0.0%	6.3%
子供の受験	1.9%	0.0%	0.0%	18.8%
舅姑の世話	0.0%	0.0%	18.8%	18.8%
家族の病気の世話	7.5%	0.0%	36.4%	18.8%
冠婚葬祭	7.5%	0.0%	9.1%	31.3%
相続の話	1.9%	0.0%	9.1%	12.5%
1週間の疲れが週末にでる	5.7%	0.0%	0.0%	0.0%
休日の疲れ(外出、来客、家事)	0.0%	14.3%	9.1%	25.0%
家庭生活のテンポの乱れ	15.1%	14.3%	18.2%	12.5%
病院の休診	1.9%	0.0%	0.0%	6.3%

表11B-3:仕事による疲労や過労の問題

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦
気候、気温の変化、一般的に	43.4%	42.9%	45.5%	37.5%
気候、気温の変化、出張時	37.7%	28.6%	0.0%	0.0%
気候、気温の変化、寝起き	7.5%	0.0%	9.1%	0.0%
気候、気温の変化、電車	3.8%	0.0%	9.1%	0.0%
冷暖房、通勤電車	3.8%	0.0%	9.1%	0.0%
冷暖房、仕事部屋	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%
冷暖房、外出先、店舗	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
空気の汚れ	7.5%	0.0%	0.0%	0.0%
臭気、強い匂い	5.7%	0.0%	0.0%	0.0%
強風	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%
埃、布団干し	0.0%	0.0%	9.1%	0.0%
埃、室内一般	3.8%	0.0%	0.0%	6.3%
埃、書庫の整理	1.9%	0.0%	9.1%	0.0%
埃、掃除	3.8%	0.0%	9.1%	18.8%
花粉、埃	0.0%	0.0%	18.2%	6.3%
動物の毛	0.0%	14.3%	0.0%	0.0%

表11B:仕事による疲労や過労の問題の結果要約

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦
過労で発作が悪くなる	75.5%	85.7%	81.8%	75.0%
仕事による過労、風邪	52.8%	71.4%	72.7%	62.5%
(難しい)仕事の後、 ホッとして悪化する	43.4%	71.4%	63.6%	62.5%
仕事による疲労	22.6%	14.3%	54.5%	56.3%
得点順位: ■兼業主婦 ⇒ ■専業主婦 ⇒ ■独身女性 ⇒ ■常勤男性				
仕事が重なる、追われる	3.8%	14.3%	27.3%	6.3%
対人関係が上手く行かない	5.7%	14.3%	9.1%	18.8%
体調に関係なく働く	5.7%	0.0%	18.2%	12.5%
仕事が不定期	13.2%	14.3%	0.0%	6.3%
残業が多い	14.2%	0.0%	9.1%	0.0%
得点順位: ■兼業主婦 ⇒ ■専業主婦 ⇒ ■独身女性 ⇒ ■常勤男性				
気候・気温の変化・一般的に	43.4%	42.9%	45.5%	37.5%
気候、気温の変化、出張時	37.7%	28.6%	0.0%	0.0%
埃、掃除	3.8%	0.0%	9.1%	18.8%
花粉、埃	0.0%	0.0%	18.2%	6.3%
得点順位: ■兼業主婦 ⇒ ■独身女性 ⇒ ■常勤男性 ⇒ ■専業主婦				

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦
つき合いでタバコ	24.5%	28.6%	27.3%	12.5%
会議中のタバコ	37.7%	14.3%	18.2%	0.0%
つき合いで飲酒	24.5%	14.3%	27.3%	0.0%
生活のテンポの変化	15.1%	14.3%	18.2%	12.5%
睡眠不足	22.6%	14.3%	0.0%	18.8%
順位: ■常勤男性 ⇒ ■兼業主婦 ⇒ ■独身女性 ⇒ ■専業主婦				

	①常勤男性	②独身女性	③兼業主婦	④専業主婦
親族間のトラブル	15.1%	0.0%	18.2%	43.8%
家族の病気の世話	7.5%	0.0%	36.4%	18.8%
家庭生活のテンポの乱れ	15.1%	14.3%	18.2%	12.5%
休日の疲れ(外出、来客)	0.0%	14.3%	9.1%	25.0%
冠婚葬祭	7.5%	0.0%	9.1%	31.3%
順位: ■専業主婦 ⇒ ■兼業主婦 ⇒ ■常勤男性 ⇒ ■独身女性				

図1A

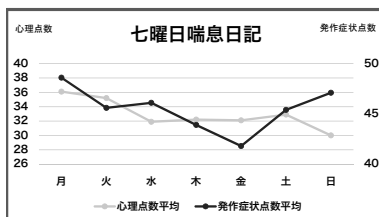


図1B

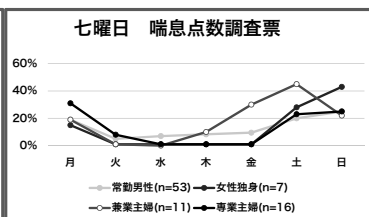


図1C

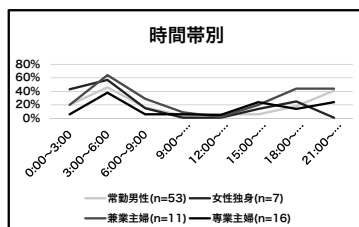


図1D

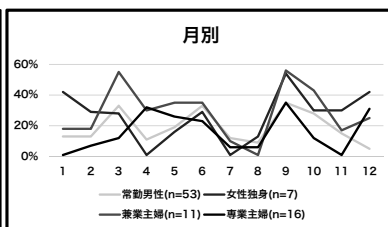


図1

表12

表12A:就業,家事の問診票(WR-Q)とQOL問診表の関係:
QOLスコア(有意に低い):
[1]温度差、気圧などに、敏感に影響され、他人と同じ様に働けない。
[2]他人が、普通にできる仕事、勉強、家事に、より多くの時間が取られる。
[3]仕事、勉強、家事に時間がかかると感じる。
[4]気分的に、落ち込む。
[5]昼間でも、疲れた感じが残る。
[6]自分の生活は制限されていると、感じる。
QOLスコア(低い傾向):
[1]良い就職先や学校、良縁を得るのが難しい。
[2]同僚、友人、近所との付き合いを避けている。
[3]健康な人が期待する通りの仕事、勉強、家事などができないために差別された気持ちになった事がある。
[4]遅けなくてはいけない運動がある事を他人は中々理解してくれない。
[5]十分に、やりたい事ができなかったと感じる等の項目があった。

表12B:就業,家事の問診票(WR-Q)の得点:平均点上位20問:
[1]重症化すると仕事、勉強、家事などの進捗が困難になる疾患だと思う。
[2]仕事、勉強、家事に十分にできない事がある。
[3]仕事、勉強、家事にに対して障害に思う。
[4]喘息で休まなくても苦しい時は仕事、勉強、家事のペースを落として、ゆっくり、作業する。
[5]喘息があると経済的に不利になる。
[6]喘息発作の時に周囲の人達や家族に負担をかけたと言う気持ちになった。
[7]喘息症状は仕事、勉強、家事のストレスによって影響を受けている。
[8]喘息のために仕事、勉強、家事を効率よく済ませるために工夫している。
[9]喘息で入院し、点滴、検査などを行なうと、さらに費用負担が大きいと感じる。
[10]喘息治療を長く続けると副作用が心配である。
[11]喘息の辛さ、治療困難な側面を周囲の人達が分かってくれないと感じた事がある。
[12]喘息で長期に仕事や学校で休まなくても時々休む。主婦の場合は家事が出来ない。
[13]喘息が悪化し、強い発作が起こる事が、いつも、不安である。
[14]喘息に対し周囲の理解がないと、症状がなくても我慢して他人に言わない様になる。
[15]喘息があると、その重症度によっては正式な雇用は難しいと感じる。
[16]昼間でも疲れた感じが残る。
[17]仕事や学校を休む時、家事ができない時に周囲の人達は「理解してくれない」と感じた。
[18]喘息のため、仕事、勉強、家事をやる時の集中力が落ちたと感じる。
[19]喘息の事が、いつも気になっているので何か行動するにも、それを考えてから行動する。
[20]喘息によって自分の生活は制限されていると感じる。

持にOCSを追加使用している事等が示された。また①不利になる事を恐れて病名を告知しない②告知せずに就職し、結果的に①発作時に予定外の受診が難しく服薬量も増える②社会活動が制限され、そのため③一般社会の喘息へ理解が進まない④急対応時に支援を得られない等の問題につながる。

今後、一般市民への基本的理解の向上、少なくとも必要な時は職場と病状を話し合う事で専門医受診、救急受診を容易にすれば、その経済的負担を考慮しても長期的には生産性の向上に寄与すると考える。

【3】現状と今後の課題：成人喘息では将来に

展望を画けず、気分の落ち込み、対人回避傾向を持つ事も示され、発作がない時も日常生活が制限されている事、それを上手に表現できない事、周囲に協力者がいない事も問題である。職場管理者にも支援を要請したいが、現在は理解よりも偏見が多く、偏見がある限り患者は相談せず、結果的に理解を得る機会はない。日常臨床では工作中に我慢するのは勿論、専門医を受診するために退職する患者も見かける。仕事への過剰適応的な習慣が構築され症状を無視して勤務を継続する人も多く、今までの喘息死症例の自験例の全てに該当する。また、自分の症状を否認する患者も

おり、本人でなく、家族が代理で専門医に相談に来る事例もある。

(1) 医療者の課題：喘息患者には心身両面と社会的側面からの支援が必要と考えられるが未解決な問題が多い。主婦の生活環境も表面化が困難だが今後、家族と職場を含めた社会的啓発、支援が必要である。過重業務などによる悪化は労災認定の対象疾患に指定する事も政策提言に盛り込む必要があり、職場の予防意識を高めるにも必要である。医師は患者の危険を予知できる立場にある以上、個々の例に対し過重労働に対する認識を高め、政策提言まで視野に入れた取り組みが必要である。

(2) 患者の課題：急な事態の時に予備知識がないと対応が不備になる。患者自身も一人で抱え込まない事、自らも喘息の予防治療と発作時のアクションプランの実行について習熟し、どの時点で病院を受診すべきか等も理解し周囲に提言できる姿勢を持って欲しい。そのためには患者支援組織、保健所などの主催する学習会、講演会などに参加し、自己管理を怠らない姿勢が重要であり、応分の努力が、また社会の支援を可能にする。

【結 語】

喘息患者も安心して就職し、生計を維持し“本来の自分らしく”生活をする権利がある。患者の実態は職場、家族、医療関係者にも共有されていない事が多く、本人が表現できる言葉を見つけるだけでも長い年月を要する。ただ、患者も自分の疾患については、学ぶ姿勢が重要であり、その上で喘息患者のありのままを受け入れる社会の意識があれば喘息死は限りなくゼロに近づくと考えられる。今後、全国の主要な喘息患者団体は「アレルギー患者の声を届ける会」を通じて患者の実態調査を継続し、その時々の方々の声を元に行行政への提言を行う事を確認している一方、患者には自己管理に必要な知識の提供や自己管

理の訓練等も行ない、成人喘息患者が最も多い働き盛りの年齢層が安心して、治療を受け、かつ安心して仕事に従事する枠組みが構築できる事を願っている。

調査協力団体：日本喘息患者会連絡会（石川地区）、日本喘息患者会連絡会（他加盟団体）、環境汚染等から呼吸器病患者を守る会（エパレク）、日本アレルギー友の会、相模原病院アレルギーの会、ひまわり会

過労死問題指導：

弁護士川人博、川人法律事務所所長、過労死弁護団全国連絡会議幹事長

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文献：

- (1) 厚生労働省人口動態統計「死亡数、性・死因（死因基本分類）別、より引用。
- (2) アナフィラキシーガイドライン：アナフィラキシー対策特別委員会。一般社団法人日本アレルギー学会。2014年11月1日発行。
- (3) アレルギー総合ガイドライン、2013。一般社団法人日本アレルギー学会。2013年11月28日発行。
- (4) 喘息予防・管理ガイドライン2012年：喘息ガイドライン専門部会。一般社団法人日本アレルギー学会、協和発行、2012年12月19日発行。
- (5) Siracusa A, Folletti I, Gerth van Wijk R, Jeebhay M, Moscato G, Quirce S, Raulf M, Rueff F, Walusiak-Skorupa J, Whitaker P, Tarlo S. Occupational anaphylaxis-An EAACI task force consensus statement. Allergy 2014.
- (6) 灰田美知子：IV. 管理と治療の進歩。1. 生活指導・患者教育。気管支喘息：診断と治療の進歩日本内科学会誌第98巻第12号2009年12月10日, p.53-63.
- (7) Cannon J, Cullinan P, Newman Taylor A:

- Consequences of occupational asthma. British Medical Journal. 1995; 311: 602-3.
- (8) Rachiotis G, Savani R, Brant A, et al: Outcome of Occupational asthma after cessation of exposure: A systemicreview. Thorax. 2007; 62: 147-52.
 - (9) US Department of Health andhuman Services (1996). *Vital and Health Statistics: Current Estimates from the National Health Interview Survey*; Seies 10, Data from the National survey; no193. DHHSpublication no. PHS96-1521. Hyattsville, Md.
 - (10) Collins, JG,(1993) *Vital and Health Statistics: Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1986-1988*. Seies 10, Data from the National survey; no. 182. DHHSpublic-cation no. PHS 93-1510. Hyattsville, Md.
 - (11) LaPlante, MP, andCarlsonD(1996). Disability in the United States: prevalence and causes, 1992. Disability Statistics Reportno. 7. Washington, DC, Department of Education, NationalInstitute on Disability and Rehabilitation Research.
 - (12) Eur. Respir. J. 9: 687-695. 1996.
 - (13) J.Asthma. 33: 189-196. 1996(14): Sibbald, B, Anderson, HR, and, McGuigan, S.(1992), Asthma and unemployment in young adults. Thorax, 47:19-24.
 - (15) McClellan, VE, and Garrett, JE (1990): Asthma and Unemployment Experience. NZ Med. J. 103: 399-401.
 - (16) Ignacio-Garcia, JM, and Gonzales-Santos, P. (1995): Asthma and self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. Am. J. Respir. Crit. Care, Med.. 151: 353-359.
 - (17) Goh, LG, Ng, TP, Hong CY, Wong, MI, Koh, K, and Ling, SL(1994): Out patient adult bronchial asthma in Singapore. Singapore Med. J. 35: 190-194.
 - (18) Kivity, S, Ng, Shochat, Z, Bressler, R, Wiener, M, and Lerman, Y (1995). Characteristic Ofbronchial asthma among a young adult population. Chest108: 24-27.
 - (19) 環境汚染等から呼吸器患者を守る会、エパレク通信、2015年1月号: 2-3.
 - (20) 環境汚染等から呼吸器患者を守る会,平成26年度熟練患者認定式、および、新年特別講演会。弁護士川人博先生講演録「ぜんそくと過労死」、泉ガーデンコンファレンスセンター、2015年1月18日。
 - (21) 灰田美知子：心理的因子を考慮した喘息診療の進め方。患者教育における重要性。Medical Practice. 第15巻11号1998, p.1947-1952.
 - (22) Economic burden of asthma: a systematic review, Katayoun Bahadori, J Mark FitzGerald, et, al. *BMC Pulmonary Medicine* 2009, 9: 24
 - (23) Riccioni G, D'Orazio N, Di Ilio C, Menna V, Guagnano MT, la Vecchia R: Quality of Life and clinical symptoms in asthmatic subjects. *J Asthma* 2004, 41(1): 85-9.
 - (24) New England Journal of Medicine; March 26th, 1992: 326: 862-6. Special Article: An Economic Evaluation of Asthma in the United States: Kevin B. Weiss, MD, Peter J., Gergen, MD, MPH and Thomas A. Hodgson, Ph.D
 - (25) 灰田美知子、2009年、6月4日、アレルギー学会、イブニングシンポジウム1、テーラメード医療を考える。「喘息患者さんの声：患者会を通して学び得た事」から抜粋。
 - (26) 土川陽子、灰田美知子、伊藤幸治、高島宏哉：呼吸器心身医学, 第11巻, 第1号：p77-82, 1994年.
 - (27) 灰田美知子、伊藤幸治、牧野荘平、宮本昭正、気管支喘息患者の心理的プロフィール [I]：重症例の検討。アレルギー44: 16-25, 1995.
 - (28) 灰田美知子、野村陽子、伊藤幸治、牧野荘平、宮本昭正。気管支喘息患者野心理的プロフィール代2報。重症例および死亡例の検討。アレルギー44: 143-159, 1994年。

Problems in Workplace that Affect the Management of Bronchial Asthma.

Michiko Haida

(1): Hanzoumon Hospital, Dept.of Internal Medicine, Allergy and Respiratory Disease.

(2): NPO : EPAREC (Expert Patient in Respiratory Care)

Abstract

Work-related asthma consists of occupational asthma (OA) and work-aggravated asthma. Occupational asthma related to workplace is well recognized though work aggravated asthma, which is aggravation of already diagnosed asthma in workplace, is less well studied. Some have shown that asthma at work may suffer financial loss with higher risk for unemployment and payment reduction. These studies are difficult to conclude, since establishing causal relationship of asthma and work performance is complicated by variety of compounding factors. This is especially true for those who work without pay, as represented by housework. Regardless of these factors, disadvantage of asthma cannot be ignored since asthma is prevalent throughout the work force population. Asthma as an employee, may risk one's life upon sudden exacerbation, while such episode hinder the productivity of the workplace, and therefore, it is quite meaningful to take preventive measures on the side of the employer to avoid triggers for their asthma employee.

On 20th, June, 2014, Diet enacted a law for preventing "Karoshi" meaning "working oneself to death". This law considered that any death triggered from overwork should be regarded as a loss to our society and dictated that we should find ways to prevent them and find ways to realize a society that aims to balance work and personal life. Working asthma population are usually affected by the quality of labor and there are many cases where asthma death overlaps with "Karoshi" and it would be of value, if we improve our awareness in instituting strategies against these problems. The asthma in the work related age range of "Karoshi" is estimated to be 172 in 2013 and it is similar to actual "Karoshi" for 2015 but is twice as many compared to those who died from anaphylaxis, which were 77 in 2013. It is regrettable considering the fact that asthma death is basically preventable. Furthermore, asthma patients under regular follow up in the age range of 15~64years is 340,000(33%), higher than any other age group. Due to some prejudice, many do not disclose asthma at work, which may be the reason for poor recognition in the working place. Death from asthma is not usually considered as an industrial incidence, even by the family, with possible compensation. Fatigue from overwork may trigger common cold, which may in turn trigger asthma, which can be fatal if asthma induced is very severe. We have planned to collaborate with a lawyer, Hiroshi Kawahito, a leading expert in Karoshi in Japan, and have asked to share his court cases where the direct cause of death was an asthmatic attack induced by over work. We also learned that the compensation is not limited only to those who died but could be extended to those who needed long-term hospitalization and absence from work. I would hope the rights are recognized, and know that, according to article 19 of the Labor law, lay off is prohibited for employee taking day-off for their sickness. We hope to continue investigations to clarify the actual conditions of asthma patients in their working ages and would assist them in society which in return will also benefit the employers as well.

原 著

各種感染症抗体価の年齢別陽性率、及び アトピー素因、気管支喘息、アレルギー性鼻炎との関連 — 北海道上士幌住民における検討 —

伊佐田 朗¹⁾、今野 哲¹⁾、服部健史¹⁾、清水薫子¹⁾
清水健一¹⁾、谷口菜津子¹⁾、檜澤伸之²⁾、西村正治¹⁾

1) 北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

2) 筑波大学医学医療系呼吸器内科

要 旨

〔背景・目的〕近年の種々のアレルギー疾患の頻度を、衛生環境の改善や少子化にともなう乳幼児期の感染症リスクの低下が原因とする、いわゆる衛生仮説が提唱されている。これまで欧米を中心とした検討が多く報告されているが、本邦においては、ヘリコバクターピロリ抗体価とアレルギー疾患との関連性を示す報告があるものの、他の感染症抗体価との関連を検討した報告はない。

〔方法〕平成18年、19年に、北海道上士幌町住民288人を対象に、アレルギー疾患に対する問診、特異的IgE抗体の測定、及び血清中のA型肝炎ウイルス(HAV)、ヘリコバクターピロリ(HP)、クラミドフィラニューモニア(CP)、単純ヘルペスウイルス1(HSV)、サイトメガロウイルス(CMV)のIgG抗体価を測定した。各種抗体陽性率とアトピー素因、気管支喘息、アレルギー性鼻炎との関連を検討した。

〔結果〕各種感染症抗体陽性率は、高齢になるほどその上昇を認めた(CP; $P=0.076$ 他 $P<0.05$)。いっぽう、アトピー素因及びアレルギー性鼻炎の頻度は高齢になるほど減少していた($P<0.05$)。全対象を20-39歳、40-59歳、60-79歳と層別化し、各種抗体価とアトピー素因、気管支喘息、アレルギー性鼻炎との関連を検討したが、一部の年齢層において、HAVと気管支喘息、CPとアレルギー性鼻炎との関連を認めたが、他の年齢層、抗体価においては、明らかな関連性を認めなかった。

〔結語〕北海道上士幌住民における、各年齢層における各種感染症抗体陽性率が示された。本検討では、各種感染症抗体価とアトピー素因、気管支喘息、アレルギー性鼻炎との関連は示されなかった。

キーワード：感染症、抗体価、アトピー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎

〒060-8638

札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

今野 哲

TEL : 011-706-5911

FAX : 011-706-7899

E-mail : satkonno@med.hokudai.ac.jp

緒言

近年、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患の頻度は増加しており、様々な環境要因の変化との関連が報告されている⁽¹⁻⁶⁾。Strachanらにより提唱された『衛生環境の改善や少子化にともなう乳幼児期

の感染症リスクの低下がアレルギー増加の一因』とする、いわゆる衛生仮説を説明している、多くの疫学研究結果が報告されている⁽¹⁾。ある特定の感染症抗体価とアレルギー疾患との関連については、主に欧米より疫学結果が報告されている。A型肝炎ウイルス (HAV)、ヘリコバクターピロリ (HP)、単純ヘルペスウイルス1 (HSV)、サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陽性群では、アトピー素因、気管支喘息、アレルギー性鼻炎の頻度が低いとする報告があるいっぽう⁽⁷⁻¹¹⁾、明らかな関連性を認めないといった報告も存在する⁽¹²⁻¹⁵⁾。一方で、気管支喘息患者ではクラミドフィラニューモニア (CP) 抗体の陽性率がむしろ高く、CPの潜在感染と喘息発症との関連を示唆する報告もある^(16, 17)。これらの報告は主に海外からの報告であり、本邦においては、HP抗体価とアレルギー疾患との関連の報告が2報あるにすぎない^(18, 19)。今回我々は、厚生労働省免疫アレルギー疾患予防治療研究事業「気管支喘息の有病率、ガイドラインの普及効果とQOLに関する全年齢全国調査に関する研究」の分担研究の一環として、平成18年、19年に北海道上士幌町民を対象に、血清中のHAV、CP、HP、HSV、CMV抗体価を測定し、アトピー素因、気管支喘息、アレルギー性鼻炎との関連を検討した。

方 法

平成18、19年の11月～12月に、アレルギーに関する検査結果を還元することを条件に募集し、同意の得られた20歳以上80歳未満の上士幌町民288人を対象とし、アレルギーに関する種々の問診、multiple antigen simultaneous test (MAST) 26[®]を用いた特異的IgE抗体 (日立化成工業)、シラカンバに対する特異的IgE抗体 (IgE ImmunoCAP[®] (Phadia 社, CAP RAST 法) 及び各種感染症抗体価の測定をおこなった。北海道大学病院第一内科の医師による問診で、「現在、気管支

喘息に罹っていますか？」という質問に「はい」と答えた場合を“喘息あり”、「現在、花粉症を含む鼻アレルギーがありますか？」という質問に「はい」と答えた場合を“鼻炎あり”とした⁽²⁰⁾。15種類の吸入抗原 (コナヒョウヒダニ、ハウスダスト、ネコ上皮、イヌ上皮、オオアワガエリ、ハルガヤ、ブタクサ混合物、ヨモギ、スギ、ベニシリウム、クラドスポリウム、カンジダ、アルテルナリア、アスペルギルス、シラカンバ) に対する特異的IgE抗体が一項目以上陽性である場合をアトピー素因ありと定義し、シラカンバ以外の14種についてはMAST法にて1.01ルミカウント以上を陽性とし、シラカンバについてはRAST法にて0.35UA/ml以上を陽性とした⁽²¹⁾。

各感染症抗体価については、血清中のA型肝炎ウイルス (*Hepatitis A virus*, HAV)、ヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*, HP)、クラミドフィラニューモニア (*Chlamydia pneumoniae*, CP)、単純ヘルペスウイルス1 (*Herpes simplex virus-1*, HSV)、サイトメガロウイルス (*Cytomegalovirus*, CMV) の各抗体価を測定した。HAV、HP、HSV、CMV抗体価の測定はSRL社に、CP抗体価は日立化成工業に依頼し、下記のcut off値以上の抗体価の場合を抗体陽性とした。

Anti-Hepatitis A virus IgG

(CLIA法 cut off値1.0未満)

Anti-Helicobacter pylori IgG

(EIA法 cut off値10未満)

Anti-Chlamydia pneumoniae IgG

(ELISA法 cut off値0.9未満)

Anti-Herpes simplex virus1 IgG

(EIA法 cut off値2.0未満)

Anti-Cytomegalovirus IgG

(EIA法 cut off値2.0未満)

統計解析にはSYSTAT[®] 11 (SYSTAT 社) を用いた。それぞれの抗体陽性率と喘息、アレルギー性鼻炎およびアトピー素因との関連

は、カイ二乗検定あるいはFisherの直接確率検定を用いた。年齢による抗体価陽性率の増加は、Cochran線形トレンド検定を用いた。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、「環境因子の免疫システムを中心とした生体恒常性維持機構への影響の研究」に関して北海道大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会の承認を得ておこなわれた。

結 果

対象とした288人全体、及び年齢層を20-39歳、40-59歳、60-79歳の3群に層別化した各群の臨床的背景をTable1に示す。対象者は、各群およそ均等に分布しており、高齢になるほど、アトピー素因、アレルギー性鼻炎の頻度は低下していた (trend test $P<0.05$)。いっぽう、気管支喘息群は、50歳代で3.8%と少なかったが、他の年齢群ではおよそ均等に分布していた (trend test, NS)。各群における各種感染症抗体価の陽性率をTable1及びFigureに示す。各種抗体価の陽性率は、高齢者ほど上昇を認めた (trend test, CP; $P=0.076$ 他 $P<0.05$)。

以上のように、各種感染症抗体陽性率、及びアトピー素因、アレルギー性鼻炎の頻度は、年齢による影響を受ける為、各種抗体陽性率とアトピー素因、気管支喘息、アレルギー性鼻炎との関連を検討するために、20-39歳、40-59歳、60-79歳の3群における、各種感染症抗体陽性率とアレルギー疾患との関連性を評価した (Table 2)。40-59歳において、HAV抗体と気管支喘息との関連を、また60-79歳においてCP抗体とアレルギー性鼻炎との関連を認めたが ($P<0.05$)、それ以外は、いずれの年齢層においても、アトピー素因、気管支喘息、アレルギー性鼻炎との関連性は認められなかった。

考 察

本検討では、各種感染症抗体陽性率は、高齢になるほど上昇を認めたいっぽうで、アトピー素因、アレルギー性鼻炎は高齢になるほどその頻度は低下していた。この鏡面的な関連性は、種々の感染症の罹患が、アレルギー性疾患の発症あるいは病態に対し抑制的にはたらく可能性をうかがわせるものである。両病態の直接的な関係を説明するために、全対象を20-39歳、40-59歳、60-79歳と年齢別に層別し、それぞれの抗体価とアトピー素因、アレルギー性鼻炎との関連を検討した。しかし、一部の年齢層のみにおいて、CP抗体とアレルギー性鼻炎、HAV抗体と気管支喘息との統計学的な関連を認めたものの、他の年齢層においては一定の傾向は示されなかった。よって、本検討結果のみからは、測定した5種の感染症罹患とアトピー素因、気管支喘息、アレルギー性鼻炎との明らかな結果を示すには至らないと結論した。

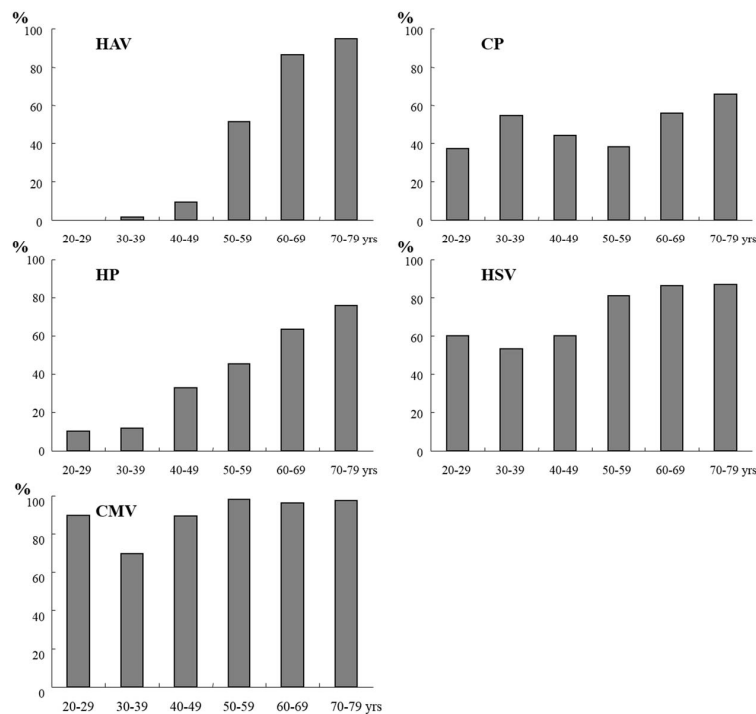
年齢によりその陽性率が異なる抗体価においては、同じく年齢によりその頻度が減少するアトピー素因、アレルギー性鼻炎との関連性を見出すには、多くの対象数が必要であると考えられた。本研究では、全対象は約300人であるが、20-79歳と幅広い年齢層をほぼ均等に対象としている。その為、症例及び対象の年齢層を一定にした場合 (本検討では、20-39歳、30-49歳、50-69歳の3群に分類)、各群約100人程度と関連解析の対象数が減少し、本検討数においては、感染症抗体価とアレルギー疾患との関連性を見出すには十分な検出力を持たない可能性がある。本邦で過去にH.pylori抗体価とアレルギー疾患との関連性を示した報告では、20歳前後の約780人の検討により、オッズ比 0.60 $P=0.01$ の検出力で、HP抗体陽性群においてアレルギー疾患の頻度が少ないことが示されている⁽¹⁸⁾。よって、一定の年齢層において、かつ多数例

感染症抗体価とアトピー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎

Table1. Characteristics of subjects by age groups

	All subjects	20-29yrs	30-39yrs	40-49yrs	50-59yrs	60-69yrs	70-79yrs
Number	288	30	60	55	53	52	38
Sex (male/female)	112/176	9/21	20/40	25/30	18/35	17/35	23/15
Age (median)	49.0	26.5	34.0	44.0	56.0	65.0	73.5
Atopy	160 (55.6)	25 (83.3)	48 (80.0)	32 (58.2)	24 (45.3)	19 (36.5)	12 (31.6)
Asthma (N, %)	51 (17.7)	7 (23.3)	10 (16.7)	15 (27.3)	2 (3.8)	9 (17.3)	8 (21.1)
Allergic rhinitis (N, %)	111 (38.5)	16 (53.3)	26 (43.3)	18 (32.7)	24 (45.3)	14 (26.9)	13 (34.2)
Total IgE, Log IU/mL mean (SD)	1.98 (0.64)	2.35 (0.60)	2.09 (0.64)	1.92 (0.70)	1.82 (0.52)	1.85 (0.60)	2.00 (0.70)
Seroprevalence (N, %)							
Hepatitis A virus (HAV)	114 (39.6)	0 (0)	1 (1.7)	5 (9.1)	27 (50.9)	45 (86.5)	36 (94.7)
Chlamydomphila pneumoniae (CP)	142 (49.3)	11 (36.7)	33 (55.0)	24 (43.6)	20 (37.7)	29 (55.8)	25 (65.8)
Helicobacter pylori (HP)	114 (39.6)	3 (10.0)	7 (11.7)	18 (32.7)	24 (45.3)	33 (63.5)	29 (76.8)
Herpes simplex virus 1 (HSV)	204 (70.8)	18 (60.0)	32 (53.3)	33 (60.0)	43 (81.1)	45 (86.5)	33 (86.8)
Cytomegalovirus (CMV)	257 (89.2)	27 (90.0)	42 (70.0)	49 (89.1)	52 (98.1)	50 (96.2)	37 (97.4)

Figure



The prevalence of positive serology for five infections by age groups

P-values for trend test: CP; P=0.076 others; P<0.05

Number of subjects by age groups: 20-29yrs; 30, 30-39yrs; 60, 40-49yrs; 55, 50-59yrs; 53, 60-69yrs; 52, 70-79yrs; 38

HAV: Hepatitis A virus

CP: Chlamydomphila Pneumonia

HP: Helicobacter pylori

HSV: Herpes simplex virus 1

CMV: Cytomegalovirus

Table2. Associations between seroprevalences and atopy, asthma, allergic rhinitis by age groups

		Nonatopic	Atopic	P-value	AR—	AR+	P-value	BA—	BA+	P-value
20-39yrs (N=90)										
HAV	+	1	0	0.19	1	0	0.99	1	0	0.99
	-	16	73		47	42		72	17	
CP	+	7	37	0.48	19	25	0.059	37	7	0.48
	-	10	36		29	17		36	10	
HP	+	4	6	0.09	4	6	0.37	9	1	0.68
	-	13	67		44	36		64	16	
HSV	+	11	39	0.40	28	22	0.57	40	10	0.76
	-	6	34		20	20		33	7	
CMV	+	15	54	0.34	36	33	0.69	54	15	0.34
	-	2	19		12	9		19	2	
40-59yrs (N=108)										
HAV	+	12	20	0.15	20	12	0.85	31	1	0.02
	-	40	36		46	30		60	16	
CP	+	20	24	0.64	28	16	0.66	36	8	0.56
	-	32	32		38	26		55	9	
HP	+	21	21	0.76	27	15	0.59	35	7	0.83
	-	31	35		39	27		56	10	
HSV	+	37	39	0.26	48	28	0.50	67	9	0.09
	-	25	17		18	14		24	8	
CMV	+	48	53	0.71	63	38	0.43	87	14	0.08
	-	4	3		3	4		4	3	
60-79yrs (N= 90)										
HAV	+	53	28	0.99	57	24	0.99	67	14	0.36
	-	6	3		6	3		6	3	
CP	+	34	20	0.40	44	10	0.0036	44	10	0.91
	-	25	11		19	17		29	7	
HP	+	38	24	0.21	43	19	0.84	50	12	0.87
	-	21	7		20	8		23	5	
HSV	+	51	27	0.99	56	22	0.22	63	15	0.99
	-	8	4		27	5		10	2	
CMV	+	58	29	0.28	61	26	0.99	71	16	0.47
	-	1	2		2	1		2	1	

HAV: Hepatitis A, CP: Chlamydia pneumoniae, HP: Helicobacter pylori, HSV: Herpes simplex 1, CMV: Cytomegalovirus

AR: Allergic rhinitis, BA: Bronchial asthma

OR: odds ratio, CI: confidence interval

の症例－対症研究によりはじめて、その関連性が見出だせると考えられた。

本研究におけるにおけるその他の問題点としては、本検討では20歳以上の成人を対象とした検討であるが、これまで、小児を対象とした検討において、感染症抗体価とアレルギー疾患との関連性を示す報告も存在する^(10, 11)。特に、20歳代において高い抗体陽性率を認めた、CP、HSV、CMVにおいては、小児における多数例の検討により、抗体価とアレルギー疾患との関連性が示される可能性はある。また、本検討では、気管支喘息、鼻炎の診断を医師による問診のみでおこなったことにより、特に高齢者においては、喘息群

の中に慢性閉塞性肺疾患（COPD）など他の呼吸器疾患が含まれている可能性があり、また、鼻炎群においては非アレルギー性鼻炎が含まれている可能性がある。よって、疾患定義のあいまいさにより、感染症抗体価との関連性が見出せなかった可能性も考えられる。更には、本邦では欧米と異なり、感染症抗体価とアトピー素因、アレルギー疾患との関連性が必ずしも認められない可能性も考えられる。特に、本研究は、北海道土幌町という限定した環境内での検討であり、種々の環境要因の違いが、明らかな関連性を認めなかった一因であるかもしれない。

本研究は、アレルギー関連検査の結果を還

元することを条件に募集した集団での検討であり、アトピー素因の頻度、気管支喘息、アレルギー性鼻炎の有病率は、町民全体による調査^(6, 22)より高率である。よって、各種感染症抗体価も、上士幌町民全体を反映した結果とは言えない。しかし、実際、アトピー素因及び各種アレルギー疾患と各種抗体価との関連性を認めなかったことは、本研究結果が、概ね上士幌町住民全体の結果を反映しているとも捉えられることができる。Malathyらは、1986年と1994年における我が国のHAV、HP抗体価陽性率を報告しており⁽²³⁾、Ohwadaらによる2006年のHP抗体価陽性率の報告⁽²⁴⁾、並びに本研究結果(2006-2007年)と比較し若年者の両抗体価陽性率が低く、近年の衛生環境の改善に伴い、若年者の両抗体価陽性率が低下している可能性が示唆される。また、HSV-1抗体陽性率は2002年における福岡県久山町住民18歳～59歳の結果が報告されているが⁽²⁵⁾、本検討では20歳～79歳までの検討であり、また、CP抗体価においては、岡山県における1991年から2000年に測定された全年齢別の結果が⁽²⁶⁾、また、CMV抗体価については、1994年から1999年における東京での検討⁽²⁷⁾、2001年から2003年において長崎県における妊婦での検討⁽²⁸⁾が報告されている。本検討結果は、対象者の募集方法に問題があるものの、近年の本邦における各種感染症抗体価の陽性率を示す貴重な結果であると思われた。

結 論

北海道上士幌町住民288人における、各種感染症抗体価の年齢別陽性率及び、アトピー素因、各種アレルギー疾患との関連性を示した。本研究では対象数が少なく、アレルギー疾患の診断方法の問題があり、本結果のみでは、各種感染症抗体価とアレルギー疾患との関連性を明らかにしたとは言えない。しかし、年齢により大きな頻度の違いを認める疾

患との関連性の検討においては、今後、一定の年齢層における多数症例での検討、更には前向きの検討により、各種感染症の罹患とアレルギー疾患との関連が明らかになると思われる。

また、対象者の募集方法に問題があるものの、本結果は、本邦における各種感染症抗体価の最近の陽性率の把握に重要な結果であると考えられた。

謝 辞

IgE MAST26[®] 測定にご協力いただいた日立化成工業株式会社に感謝申し上げます。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299: 1259-60.
2. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 30-7.
3. Eder W, Ege MJ, and von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-35.
4. Pawankar R, Bunnag C, Khaltayev N, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma in Asia Pacific and the ARIA Update 2008. *World Allergy Organ J* 2012; 5: S212-7.
5. Chen ZH, Wang PL, and Shen HH. Asthma research in China: a five-year review. *Respirology* 2013; 18 Suppl 3: 10-9.
6. 清水薫子, 今野哲, 木村孔一, ほか 北海道上士幌町における成人喘息、アレルギー性鼻炎有病率の検討 - 2006年、2011年の比較 - アレルギー 2014; 63: 928-37.
7. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ*. 2000; 320: 412-7.
8. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, et al. Hay fever and asthma in relation to markers

- of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 381-7.
9. Janson C, Asbjornsdottir H, Birgisdottir A, et al. The effect of infectious burden on the prevalence of atopy and respiratory allergies in Iceland, Estonia, and Sweden. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 673-9.
10. Alcantara-Neves NM, Veiga RV, Dattoli VC, et al. The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 359-67.
11. Amberbir A, Medhin G, Abegaz WE, et al. Exposure to *Helicobacter pylori* infection in early childhood and the risk of allergic disease and atopic sensitization: a longitudinal birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44: 563-71.
12. von Hertzen LC, Laatikainen T, Mäkelä MJ, et al. Infectious burden as a determinant of atopy-- a comparison between adults in Finnish and Russian Karelia. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 140: 89-95.
13. Janse JJ, Wong GW, Potts J, et al. The association between foodborne and orofecal pathogens and allergic sensitisation - EuroPrevall study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 250-6.
14. Wang Q, Yu C, Sun Y. The association between asthma and *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2013; 18: 41-53.
15. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, et al. Is *Helicobacter Pylori* infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2014 in press.
16. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA.* 1991; 266: 225-30.
17. Hahn DL, Peeling RW, Dillon E, et al. Serologic markers for *Chlamydia pneumoniae* in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84: 227-33.
18. Shiotani A, Miyanishi T, Kamada T, Haruma K. *Helicobacter pylori* infection and allergic diseases: epidemiological study in Japanese university students. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: e29-33.
19. Imamura S, Sugimoto M, Kanemasa K, Sumida Y, Okanoue T, Yoshikawa T, Yamaoka Y. Inverse association between *Helicobacter pylori* infection and allergic rhinitis in young Japanese. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 1244-9.
20. 高橋歩, 今野哲, 伊佐田朗, ほか 気管支喘息及び鼻炎における血清総IgE値及び末梢血好酸球数の検討 アレルギー 2010; 59: 536-44.
21. 服部健史, 今野哲, 清水薫子, ほか アトピー素因の判定に必要なアレルゲン数の検討 アレルギー 2008; 57: 543-51.
22. 清水薫子, 今野哲, 清水健一, ほか 北海道上士幌町における成人喘息、アレルギー性鼻炎有病率 特に喫煙及び肥満との関連について アレルギー 2008; 57: 835-42.
23. Malaty HM, Tanaka E, Kumagai T, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus and the mode of transmission of infection: a 9-year cohort study in rural Japan. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 1067-72.
24. 大和田進, 乾純和, 乾正幸, ほか 日本人の *Helicobacter pylori* 感染者の変遷と将来の推計 日本ヘリコバクター学会誌 2013; 15: 56-62.
25. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan. *J Epidemiol.* 2009; 19: 56-62.
26. Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, et al. Seroepidemiology of *Chlamydia pneumoniae* in Japan between 1991 and 2000. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 115-7.
27. 武田直人, 磯沼弘, 関谷栄, ほか 成人におけるサイトメガロウイルス抗体陽性率とサイトメガロウイルス単核球症に関する研究 感染症誌 2001; 75: 775-9.
28. Tagawa M, Minematsu T, Masuzaki H, et al. Seroepidemiological survey of cytomegalovirus infection among pregnant women in Nagasaki, Japan. *Pediatr Int.* 2010; 52: 459-62.

Seroepidemiological survey of infections and associations with atopy, asthma and allergic rhinitis: A study in Kamishihoro Town, Hokkaido

Akira Isada¹⁾, Satoshi Konno¹⁾, Takeshi Hattori¹⁾,
Kaoruko Shimizu¹⁾, Kenichi Shimizu¹⁾, Natsuko Taniguchi¹⁾,
Nobuyuki Hizawa²⁾, Masaharu Nishimura¹⁾,

1) First Department of Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

2) Department of Pulmonary Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba,

Abstract

[Background] The hygiene hypothesis suggests that increases in the prevalences of several allergic diseases and atopy in developed countries can be partly attributed to improved hygiene and reduced exposure to infections. A number of studies conducted in Western countries has shown inverse associations between the seroprevalence of several infections and allergic diseases. However, there have been few reports evaluating these associations in the Japanese population.

[Methods] The subjects were 288 adult residents of Kamishihoro Town, Hokkaido. Specific IgE responses against inhaled allergens and IgG antibodies against Hepatitis A virus (HAV), *Helicobacter pylori* (HP), *Chlamydia pneumoniae* (CP), Herpes simplex virus 1 (HSV), and Cytomegalovirus (CMV) were measured. Relationships between the seroprevalences of these infections and atopy, asthma and allergic rhinitis were analyzed.

[Results] The seroprevalences of 5 infections increased, whereas, the prevalence of atopy and allergic rhinitis decreased by age group (CP, $P=0.076$; others, $P<0.05$; atopy, allergic rhinitis $P<0.05$). The seroprevalences of any infectious diseases were not statistically associated with the prevalence of atopy, asthma nor allergic rhinitis.

[Conclusion] The seroprevalences of 5 infections and their relationships with atopy were examined in adult residents in Kamishihoro Town, Hokkaido. Our results do not support the theory underlying the hygiene hypothesis.

原 著

養蜂業者にみられたミツバチ刺傷後に発症した間質性肺炎の1例

二橋文哉¹⁾、豊嶋幹生¹⁾、秋山訓通¹⁾、鈴木清一郎²⁾、須田隆文²⁾

¹⁾浜松労災病院呼吸器内科

²⁾浜松医科大学第二内科

要 旨

症例は59歳、男性の気管支喘息患者。養蜂業に従事後、2回目にミツバチの刺傷を受けた後より、咳嗽、発熱、体重減少が出現した。胸部CTにてびまん性スリガラス状影およびreversed halo signを認めた。KL-6 2260U/ml、SP-D 201.0ng/mlと上昇を認め、抗核抗体が1280倍以上で陽性であり、抗セントロメア抗体が146と陽性であった。血清IgE値は276IU/lと上昇しており、ミツバチ特異的IgEおよびIgG抗体が陽性であった。胸腔鏡下肺生検にてfibrotic nonspecific interstitial pneumoniaの所見を認め、プレドニゾロン40mg内服にて改善を認めた。ミツバチ刺傷後に発症した間質性肺炎の報告は、検索した限りでは見当たらず、第1例目の報告と考えられる。

キーワード：ハチ刺傷、間質性肺炎、養蜂業

緒 言

ハチ刺傷による健康被害としてアレルギーやアナフィラキシーが知られており、皮膚症状や血管浮腫による消化器症状、気道浮腫による呼吸器症状およびショックなどの循環器症状がみられる。しかしながら、ハチ刺傷によるアレルギーやアナフィラキシー以外の臓器障害については知られていない。

今回、我々は、養蜂業従事者においてミツ

バチ刺傷後に発症した間質性肺炎の1例を経験したので、ミツバチ刺傷との関連性について文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：59歳、男性

主 訴：咳嗽、発熱、体重減少

喫煙歴：40本/日 20～50歳

飲酒歴：なし

職業歴：20歳～事務職、58歳～養蜂業

既往歴：53歳～気管支喘息（フルチカゾン250 μ g/サルメテロール50 μ g配合剤吸入にてコントロール良好であり、胸部X線上異常を指摘されていなかった。）

家族歴：特記事項なし

現病歴：養蜂業に従事開始5か月後に、初

〒430-8525

静岡県浜松市東区将監町25

浜松労災病院呼吸器内科

豊嶋 幹生

TEL：053-462-1211

FAX：053-465-4380

E-mail：mi-toyoshima@hamamatsuh.rofuku.go.jp

めてミツバチに刺され、その2か月後に同時に3回刺され、初回刺傷時よりも高度の刺傷部位の発赤・腫脹を認め、その後より咳・痰、微熱、体重減少が出現した。近医にて加療を受けるも症状は改善せず、3ヵ月間持続していた。当院内科にて胸部CT上異常陰影を指摘され、当科紹介受診となり、精査加療目的に入院となった。

現 症：体温 37.5℃と発熱を認めた。貧血、黄染、浮腫、チアノーゼを認めず、表在リンパ節触知しなかった。胸部聴診上、両側下肺背側にfine cracklesを聴取した。腹部および神経学的所見に異常所見を認めなかった。

入院時胸部X線写真（図1）：左下肺野横隔膜上に索状影を認めた。

胸部HRCT像（図2）：びまん性スリガラス状影および左下葉にスリガラス状影を囲む帯状の濃度上昇域（reversed halo sign）を認めた。

検査成績：血算では白血球7300/mm³、好酸球6.8%と軽度の末梢血好酸球増加を認めた。生化学では異常を認めなかった。免疫ではKL-6 2260U/ml、SP-D 201.0ng/mlと間質性肺炎の血清マーカーの上昇を認め、抗核抗体が1280倍以上で陽性であり、抗セントロメア抗体が146と陽性であった。血清IgE値は276IU/lと上昇しており、ミツバチ特異的IgE抗体が1.42U/mlと陽性であり、ミツバチ特異的IgG抗体が7.98mgA/lであった。血液ガス分析には異常を認めず、呼吸機能検査では一秒率63.1%と閉塞性障害を認めた以外に異常を認めなかった。右B⁵で施行した気管支肺泡洗浄ではリンパ球14.1%とリンパ球分画の軽度の増加を認めた。経気管支肺生検では有意な所見が得られなかったため、間質性肺炎の病理組織学的診断および治療方針の検討のため、胸腔鏡下肺生検を施行した。左S⁹より採取した標本では（図3）、胞隔の細胞浸潤、線維化による均一な肥厚および器質性肺炎の

所見を認め、fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (fNSIP) の所見であった。

臨床経過：間質性肺炎の診断確定後より、プレドニゾロン（PSL）40mg内服を開始したところ、自覚症状および胸部画像所見の改善を認めた。5mg/2週間の割合で漸減し、5mg/日まで漸減し、維持療法を行っているが、間質性肺炎の再燃を認めていない。ミツバチ刺傷後に発症しており、ミツバチ刺傷との因果関係が推定されたため、養蜂業からは離職している。



図1. 入院時胸部X線写真
左下肺野横隔膜上に索状影を認める。

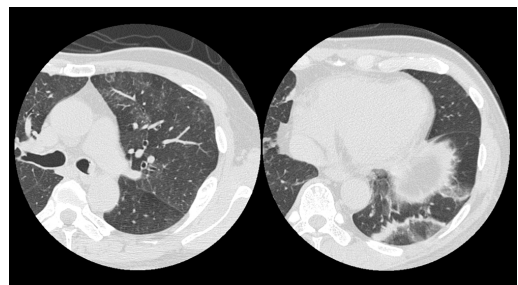


図2. 胸部HRCT像

びまん性スリガラス状影および左下葉にスリガラス状影を囲む帯状の濃度上昇域（reversed halo sign）を認める。

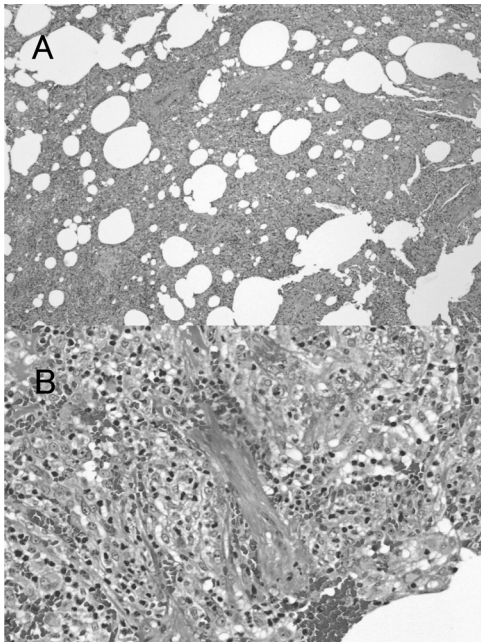


図3. 胸腔鏡下肺生検病理組織像

- A 病変分布の均一な胞隔の肥厚を認める (HE染色、40倍)。
 B 胞隔へのリンパ球浸潤、線維化および器質化浸出物を認める (HE染色、200倍)。

考 察

本例は、成人発症の気管支喘息を有する患者が、養蜂業に従事開始後、2回目に複数のミツバチによる刺傷を受けた後に間質性肺炎を発症した症例である。ミツバチ刺傷と間質性肺炎の関連については不明であるが、ミツバチ刺傷を受ける以前の胸部X線にて異常を指摘されておらず、2回目のミツバチ刺傷後に発症しているという時間的経過および間質性肺炎の明らかな他の原因や基礎疾患が見当たらないことから、1回目のミツバチ刺傷によってミツバチに対する感作が成立した後に2回目のミツバチ刺傷が誘因となって間質性肺炎が発症した可能性も推定される。

ハチ刺傷によって肺病変が生じたという文献報告については、大量のハチによる刺傷後に急性呼吸促進症候群 (acute respiratory

distress syndrome: ARDS) が発症したという報告があるが¹⁾、これはハチによるアナフィラキシーに伴うARDSであり、我々が検索した限りでは、ハチ刺傷によって間質性肺炎などの肺病変が生じたという報告は見当たらなかった。一方、肺病変ではないが、ハチ刺傷によってネフローゼ症候群や慢性糸球体腎炎などの糸球体疾患が発症したという報告が散見されており^{2, 3)}、ハチ刺傷後に免疫学的機序を介する臓器病変が発症しうることが推定される。

本症例では、抗核抗体および抗セントロメア抗体が陽性であったが、強皮症をはじめとする各種の膠原病を示唆する自覚症状および理学的所見は認めなかった。近年、膠原病を示唆する症状、理学所見および血清学的所見を認めるものの各種の膠原病の診断基準を満たさない間質性肺炎をLung-dominant connective tissue diseaseあるいはAutoimmune-featured interstitial lung diseaseなどと呼称し、治療反応性や予後が、特発性間質性肺炎よりも良好であることから、特発性間質性肺炎と区別すべきであることが提唱されている⁴⁻⁶⁾。本症例もこれらの診断基準に合致するため、肺病変単独の強皮症である可能性も推定されるが、現時点においては、本症例における抗核抗体および抗セントロメア抗体と間質性肺炎の関連については不明と考えられる。今後の経過観察中に強皮症などの膠原病が顕在化する可能性や間質性肺炎が再燃する可能性もあり、嚴重な経過観察が必要であると考えられる。

以上、養蜂業者にみられたミツバチ刺傷後に発症した間質性肺炎の1例を報告した。ハチ刺傷後に間質性肺炎を発症した報告は、検索しえた限りでは、見当たらず、第1例目の症例報告であると考えられる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害

関係を有しません。

文 献

- 1) França FO, Benvenuti LA, Fan HW, et al. Severe and fatal mass attacks by 'killer' bees (Africanized honey bees--*Apis mellifera scutellata*) in Brazil: clinicopathological studies with measurement of serum venom concentrations. *Q J Med.* 1994; 87: 269-82.
- 2) Zaman F, Saccaro S, Latif S, et al. Minimal change glomerulonephritis following a wasp sting. *Am J Nephrol.* 2001; 21: 486-9.
- 3) Tauk B, Hachem H, Bastani B. Nephrotic syndrome with mesangial proliferative glomerulonephritis induced by multiple wasp stings. *Am J Nephrol.* 1999; 19: 70-2.
- 4) Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010; 138: 251-6.
- 5) Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 201; 140: 1292-9.
- 6) Cottin V. Significance of connective tissue diseases features in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013; 22: 273-80.

A case of interstitial pneumonia following honeybee sting in a beekeeper

Fumiya Nihashi¹⁾, Mikio Toyoshima¹⁾, Norimichi Akiyama¹⁾
Seiichiro Suzuki²⁾ and Takafumi Suda²⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital

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

Abstract

A 59-yr-old man presented with cough, fever and body weight loss. His personal history included bronchial asthma. He had been working as a beekeeper for 10 months and had been stung by honeybees just before appearance of symptoms. A computed tomography of the chest revealed diffuse ground-glass opacities with reversed halo sign. Laboratory findings included elevated serum levels of KL-6, surfactant protein-D and titers of anti-nuclear antibody and anti-centromere antibody. Honeybee- specific immunoglobulin E and G were also positive. A surgical lung biopsy specimen showed the findings of nonspecific interstitial pneumonia. Systemic corticosteroid therapy was commenced and his symptoms, laboratory and radiological findings improved. To the best of our knowledge, this is the first case report of interstitial pneumonia following honeybee sting.

原 著

ビニルハウス内トマト栽培研究者に発病した アレルギー性鼻結膜炎・接触性蕁麻疹の 1 例

古川 瞳、鈴木慎太郎、相良博典

昭和大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門

要 約

症例は 26 歳女性。農学部的大学生時代から就職後も含めて計 4 年間トマト栽培の研究に従事していた。トマトのビニルハウス内で研究業務を行っていると、鼻汁、くしゃみ、目のかゆみ、喉の違和感をすぐに認め、長時間滞在すると症状が重くなった。花が咲き、果実が熟れてくる時期になると症状が特に重い印象がある。トマト果実を多量に食べると軽微な口腔アレルギー症状を自覚した。既往歴にはスギ花粉症、アトピー性皮膚炎があり、最近ではキウイフルーツ食後のアナフィラキシー症状を経験していた。検査所見上、血清中トマト特異的 IgE 値は測定感度以下だったが、プリックテストではトマトが強陽性だった。職場からトマトの苗木を持参し、採取した葉、茎、花、実から抽出した溶液を用いたプリックテストでは陽性を示し、ネプライザーで吸入負荷試験を行い 22 分で症状が誘発された。次に密閉した部屋で苗木を素手で取り扱う作業をしてもらったところ、即座に顔と手のかゆみ、鼻炎症状を認めた。負荷試験中は明らかな喘鳴を認めず、呼吸器症状も見られなかった。以上よりトマト栽培用のビニルハウス内で生じた「職業性アレルギー性鼻結膜炎」「接触性蕁麻疹」と診断した。患者血清で ISAC の手法にてアレルゲンコンポーネントを解析したところ、キウイフルーツの主要なアレルゲンであるソーマチンが陽性だったが、PR-10、LTP、プロフィリン、CCD などは陰性だった。以上より、既往のスギ花粉症に続発した Pollen Fruits Allergy Syndrome ではなく、トマト花粉・果実が含有する *Lyc e* などマイナーアレルゲンによる症状もしくはソーマチンとの交差反応ではないかと推察した。治療・管理としては、就労時の個人用防護具の着用を原則とし、発症時に H1 拮抗薬を屯服するよう指導し、症状が頻回に増悪するようなら配置転換を含め勤務体制の変更を考慮した。トマトの職業アレルギーについて多少の文献的考察を交えて報告する。

キーワード：トマト、ビニルハウス、アレルギー性鼻結膜炎、口腔アレルギー症候群、職業アレルギー

〒142-8666

品川区旗の台 1-5-8

昭和大学 医学部 呼吸器・アレルギー内科学教室

古川 瞳

電話：03-3784-8532

Fax：03-3784-8742

E-MAIL：hitomi_love_musical@yahoo.co.jp

szshintr@yahoo.co.jp

はじめに

2013 年に職業性アレルギー疾患ガイドラインが刊行され、職業性アレルギー性鼻炎について「職業由来物質を鼻腔に吸入することにより発病、発症、増悪するアレルギー性鼻炎である」と定義されている¹⁾。原因抗原となる物質は職場特異的でなく、一般社会

に存在するものであっても、職場においてのみ発症する場合、または職場で増悪する場合は診断が可能である。原因抗原としては主に動物・植物由来の高分子抗原と化学物質などの低分子抗原に分けられ、その中でも植物抗原としてはハウス栽培や授粉作業に際しての花粉が代表である。これまで20近い種類の花粉が同病態の原因花粉として報告されてきた²⁾。今回我々は、長期にわたりビニルハウス内でのトマト栽培の研究に携わっていた女性に発病したトマト花粉によるアレルギー性鼻炎、結膜炎、じんましん、口腔アレルギー症候群 (Oral allergy syndrome; OAS) の1例を経験したので報告する。

症 例

26歳 女性

主訴： トマト栽培の研究業務中の鼻汁、くしゃみ、眼の痒み、咽喉頭部の違和感

現病歴：大学農学部4年生時より、トマト栽培をしているビニルハウス内で研究業務を行っている際に主訴を自覚した。症状は4～6月（トマトが開花し、果実が熟れてくる時期）に、長時間曝露すると特に重かった。茎や葉に触れた箇所の皮膚は「みみず腫れ」になってしまう。またトマト果実を多量に摂取するとOASを自覚した。近年、症状が増悪傾向にあり、呼吸困難感も時々自覚するようになり精査目的で当科を受診した。

既往歴：花粉症、ダニアレルギー、幼少時にアトピー性皮膚炎（現在は寛解）

食物アレルギー：数年前よりキウイフルーツの食直後に軽症のアナフィラキシーを生じるようになった。

喘息ない、蕁麻疹ない、接触性皮膚炎ない

家族歴：特記すべき事項ない

生活歴：東京都出身。茨城県、奈良県で育った。東北地方、北海道、長野県等での居住歴はない。

喫煙歴：ない 飲酒歴：機会飲酒

職業歴：大学農学部を卒業後、農業関連企業の一般・研究職に従事した。一時的に営業職に配置転換があったが、その期間は症状を認めなかった。

身体所見：162cm、47kg、意識清明、平常時、皮膚には異常所見認めない。咽頭に異常所見認めない。胸部聴診上ラ音、心雑音聴取しない

検 査

血液検査、生理機能検査

初診時検査所見としては、表1に示す通り総IgE値の高値を認めた。Cap-RASTではダニ、HD、スギで強い陽性反応が得られた。また、基準値範囲内であったものの、トマトもわずかに上昇していた。呼吸困難感を自覚していたため呼吸機能検査を施行したが、表2に示す通りいずれも正常値範囲内であった。

また、血清を用いアレルギーコンポーネントについても検査施行した（表3）（ISAC[®]、ファディア、東京）。スギやカモガヤの花粉のコンポーネントはいずれも陰性であり、わずかに上昇を示したのは*Der f 1*と*Act d 2*のみであった。

ブリックテスト

既存の検査薬（スクラッチエキストリイ[®]、鳥居薬品、東京）でブリックテストを施行した（表4）。ダニ、HD、スギ花粉に加え、トマトとペニシリウムでも強陽性反応が得られた。血液検査では明らかでなかったが、皮膚検査ではトマトにも感作していることが示された。次に、実際の研究に使われているビニルハウス内からトマトの苗木を採取し、花弁、茎、葉をそれぞれ15分間生理食塩水に浸し

表1 受診時検査所見

血液検査					
WBC	5,000/ μ l	IgE	359mg/dl		
Neu	54.2%				
Eosino	2.8%	cap RAST			
Baso	0.2%	食物マルチ	<0.1UA/ml		
Lymph	38.4%	トマト	0.31 UA/ml		
Mono	4.4%	ヨモギ	<0.1 UA/ml		
RBC	489 万/ μ l	カエデ	<0.1 UA/ml		
Plt	24.8 万/ μ l	ハンノキ	<0.1 UA/ml		
		シラカンバ	<0.1 UA/ml		
IgG	1246mg/dl	スギ	0.56UA/ml	class2	
IgM	124mg/dl	オオパコ	<0.1 UA/ml		
IgA	133mg/dl	コナヒョウヒダニ	0.1 UA/ml		
		ヤケヒョウヒダニ	0.74UA/ml	class2	
CH50	33/ml	アシフトコナダニ	0.44 UA/ml	class1	
C3	90.2mg/dl	ケナガコナダニ	0.39 UA/ml	class1	
C4	18.3mg/dl	サヤアシコナダニ	<0.1 UA/ml		
C1 INH	111%	ハウスダスト(HD)	0.87 UA/ml	class2	
IC-C1q	<1.5 μ g/ml	ラテックス	<0.1 UA/ml		
		ゼラチン	<0.1 UA/ml		
RF	33mg/dl				
ANA	—	TARC	260pg/ml		

表2 受診時検査所見

呼吸機能検査			
VC	2.75L	%VC	77.2%
FVC	2.72L	%FVC	79.1%
FEV _{1.0}	2.67L	FEV _{1.0} %	98.2%
PEF	6.64L/s	MMF	4.14L/s
$\dot{V}_{50}$	4.82L/s	$\dot{V}_{25}$	1.90L/s

表3 受診時検査所見

食物アレルギー					
アレルゲン	＋／－	コンポーネント	一般名称	ISU-E	クラス
キウイフルーツ	＋	Act d 1	システインプロテアーゼ	0.0	0
		Act d 2	ソーマチン	0.8	1
		Act d 5	Kiwellin	0.0	0
		Act d 8	PR-10	0.0	0
吸入アレルギー					
アレルゲン	＋／－	コンポーネント	一般名称	ISU	クラス
コナヒョウヒダニ	＋	Der f 1	システインプロテアーゼ/ダニ Group1	0.9	1
ヤケヒョウヒダニ	－	Der f 2	ダニ Group2	0.0	0

表4 prick test

試薬	陽性対象	結果	
陰性対照		—	
カンジダ		—	
クラドスポリウム		—	
アルテルナリア		—	
ペニシリウム		3+	
スギ花粉		4+	
HD		4+	
ダニ		4+	陰性対照
トマト		4+	トリスクラッチエキス
ニンジン		—	対照液
リンゴ		—	陽性対照
シイタケ		—	二塩酸ヒスタミン 1%溶液

結果の判定基準：陽性対照ならびに陰性対照の膨疹径と比較してスコアを付けた。ヒスタミンと同等は 3+、これを超えると 4+、ヒスタミンの 2 分の 1 を 2+、それ以下で 生理食塩水より大きな反応を 1+とし、2+以上を陽性と判定した。

て得た溶液を用いてプリックテストを施行した(図1)。いずれの箇所でも強陽性であった。苗木が生えていた土壌を水に溶かしたもの、市販されているトマト入り清涼飲料水やカップ麺のスープは陰性であった。

抗原誘発吸入試験

同様に研究に用いられているトマトの苗木を使用し、抗原誘発吸入試験を施行した。トマトの苗木10g(乾燥重量)を15分生理食塩水に浸して得た溶液を1000倍、100倍、10倍に希釈したものを試薬とし、検査に用いた。吸入はジェットネブライザー(アルフレッ

サ・東京、ネスコジェットAZ-11®)を用いて施行した。それぞれの希釈系列を10分毎に吸入し、10倍希釈液へ変更した2分後(検査開始後22分)に目の痒み、鼻汁、鼻閉を自覚し検査を中止した。呼吸困難感や喘鳴は自覚せず、SpO₂も低下しなかった(図2)。

環境負荷試験

実際の職場への立ち入りが許可されず、当施設内の3.5m×5mの閉鎖空間でトマト苗木を素手、マスク無し状態で、触れ、葉を摘み、千切る作業を行ってもらった。1分も経たないうちに顔面の痒み、手の痒み、鼻汁、

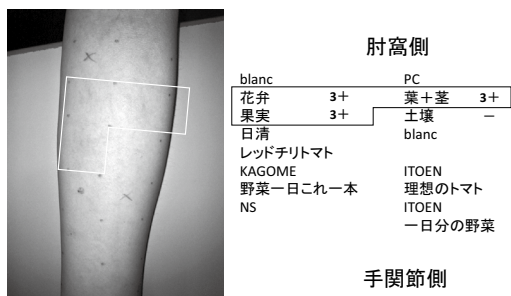


図1 prick to prick test

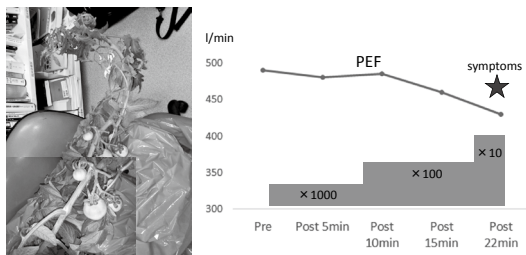


図2 抗原誘発吸入試験

鼻閉を自覚し、その後くしゃみがとまらなくなり気分不良も認めたため陽性反応と判断し検査終了した。

以上より、本症例をトマト (*Lycopersicon esculatum*) による職業アレルギー；1) トマト鼻・結膜アレルギー、2) トマトによる接触蕁麻疹、と診断した。また、問診内容より3) トマトの経口摂取によるOAS (食物アレルギー) も発症している、と考えられた。年々、症状が増悪しており、患者と相談し職場の配置転換も検討したが、患者の希望が強く専門性が高い現在の職場での勤務を継続することにした。H1拮抗薬を携帯させ発症時に屯服するように指導した。症状が頻回に増悪するようなら配置転換を含め勤務体制の変更を考慮した。症状が惹起されるのは主に抗原が経皮・経粘膜曝露された時であると推察し、業務の最中は非ラテックスグローブ、マスク、ゴーグル、不織布キャップを着用し、1回あたりのビニルハウス内での作業時間は15分程度と制限した。この対応により、その後1年間、軽微なものも含め症状の再発は一切認めていない。

考 察

トマト *Solanum lycopersicum* は南米大陸のアンデス原産のナス目ナス科ナス属の植物で、

その果実は日用食料品や加工品材料として広く利用されている。わが国には江戸時代に伝わり、その鮮やかな色彩から「唐柿」と呼ばれ当初は観葉植物の一種だったが、明治時代以後品種改良の末に食用に転じた。黄色の花をつけ、花粉は19-21 μm の径で円状正三角形の扁球体である³⁾。トマト栽培に関連した職業アレルギーは国内外で数例ずつ報告されている⁴⁻¹¹⁾ (表5)。本症例ではアレルギー性鼻結膜炎、接触蕁麻疹、OASと多彩な病態を呈したが、過去の職業アレルギーの報告では喘息を発症した症例が目立っていた。

本例で特徴的なのは、職場環境でのアレルギー症状だけに留まらず、職場以外の日常生活とくに食事の際にトマトの経口摂取でOASを生じていたことである。OASは口唇、口蓋、舌や咽頭に限局した、主にIgEを介した即時型アレルギー反応で、このうち花粉症に関連した食物抗原 (クラス2抗原) によるOASをpollen-food allergy syndrome (PFAS) と呼ぶ^{12) 13)}。花粉と果実などの食物との間で交叉反応性を有するアレルゲン (コンポーネント) が存在するとPFASを発症する¹⁴⁾。トマトアレルギーと花粉症の交叉反応性については1996年Petersonらが報告したイネ科の花粉との関連¹⁵⁾、2002年Kondoらが報告したスギ花粉との関連¹⁶⁾ などが知られ、ヒトばかりかイヌでも同様の現象が知られてい

表5 トマト栽培に関連した職業アレルギーの報告

性別	職業(業種)	診断	スギ花粉症	報告者・著者
男性	ケチャップ生産(トマト栽培係)	トマト茎汁/花粉による職業性喘息	+	長沢ら ⁴⁾
男性	農業(ハウス栽培業者)	トマト果実成分による職業性喘息	unknown	笛木ら ⁵⁾
女性	農業(ハウス栽培業者)	トマト栽培ハウス内のダニによる職業性喘息	unknown	Erlam AR et al ⁶⁾
女性	農業(ハウス栽培業者)	トマト花粉による職業性喘息	—	渡邊、相良ら ⁷⁾
男女	農業	トマトに付着した真菌による職業性喘息	—	Davies P.D.O et al ⁸⁾
男性	農業	トマトのビニルハウス内でのアレルギー症状	—	van Toorenenbergen Aw et al ⁹⁾
男性	農業(ハウス栽培業者)	トマト花(抽出液)による職業性喘息、鼻炎、結膜炎	—	Vandenplas O et al ¹⁰⁾
男性	庭師(トマト、ピーマン栽培)	トマト栽培に使用するダニによる結膜炎、鼻炎、蕁麻疹	Unknown	Skousgaard SG ¹¹⁾

る¹⁷⁾。スギートマト間のアレルゲンコンポーネントとしてCCDsが知られており、近藤らの報告よりCCDs-IgE抗体価が低値の方が、より多くの患者でトマトに対する好塩基球活性化試験の陽性反応やOAS症状が認められることが報告されている¹⁸⁾。本症例はスギ花粉症の既往があったが、CCDsは陰性であり、トマトの花粉、葉、茎および果実に共通して含まれるアレルゲンに職場で経気道・経皮的に感作し、OAS（食物アレルギー）を発症したものと推察した。トマトのアレルゲンとして、*Lyc e*を始めとした種々のアレルゲンが同定・報告されている¹⁹⁻³⁰⁾（表6）。本例ではトマトが熟する時期に一致して症状の増悪を自覚しており、表6の中でも同時期に発現が増えるとされているPolygalacturonase、SOD、pectinesteraseなどが原因抗原ではないかと推察している。加えて数年前からキウイフルーツによる食物アレルギーを呈しており、アレルゲンコンポーネント検査で陽性だった

Act d 2（ソーマチン）との交差反応の可能性も考慮された。

今回、我々はビニルハウス内で長期間トマトに関する研究・調査を行っていた女性に発症したアレルギー性鼻結膜炎、接触蕁麻疹、OASの症例を経験した。職業性アレルギー性鼻炎はより重症である職業性喘息への進展を予防するため抗原の完全回避が治療の原則であるが、一方で就労の継続にも十分配慮する必要がある³¹⁾。本症例では個人用防護具の利用によるトマトのアレルゲンの曝露制限のみで就労の継続が可能であったが、勤務時間の短縮や労働効率など同様の症例が有する社会経済的な一面を常に念頭に置いて診療にあたる必要があると考えられた。

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

表6 トマトの主要なアレルゲン

正式名	分子量	慣用名	報告者、著者
<i>Lyc e 1</i>	14-KDa	Profilin Protein	Willerroider et al ¹⁹⁾
<i>Lyc e 2</i>	50-KDa	β -fructofuranosidase	Westphal S ²⁰⁾
<i>Lyc e 3</i>	9-KDa	Lipid transfer protein	López-Matas MÁ et al, Le L Q Lorenz ²¹⁾²²⁾
<i>Lyc e 4</i>	20-KDa	Intracellular pathogenesis-related tomato stress induced-1 protein of the Bet v 1 family	A Wangorsch et al ²³⁾
	46-KDa	Polygalacturonase 2A	Kondo et al ¹⁶⁾¹⁸⁾²⁴⁾²⁵⁾
	18-KDa	Superoxide dismutase (SOD)	Kondo et al ¹⁶⁾¹⁸⁾²⁴⁾²⁵⁾
	14-KDa	pectinesterase	Kondo et al ¹⁶⁾¹⁸⁾²⁴⁾²⁵⁾
<i>Lyc e Glucanase</i>	55-KDa	Glucanase	Palomares et al ²⁶⁾
<i>Lyc e Peroxidase</i>	45-KDa	Peroxidase	Weangsripanaval et al ²⁷⁾
<i>Lyc e Chitinase</i>	31-KDa	Chitinase	Diaz- Parales et al ²⁸⁾
<i>Lyc e Patatin</i>	44-46KDa	Patatin	Reche et al ²⁹⁾
		Legumin and vicilin proteins	Bassler et al ³⁰⁾

引用文献

- 1) 「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013」作成委員会. 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 : 45.
- 2) 「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013」作成委員会. 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 : 49.
- 3) 佐藤 紀男. バイオエアロゾルヴィジュアル (花粉) (シリーズ 25). 空気清浄 2010 : 48 (2) : 58.
- 4) 長沢 亨, 中沢 次男, 笛木 隆三, ほか. トマト喘息の 1 例. アレルギー. 1984 : 33 : 822.
- 5) 笛木 隆三, 宮崎 誠, 笛木 真, ほか. 産業とアレルギー 1 産業とアレルギー : 方法論. アレルギーの臨床 1991 : 11 : 252-256.
- 6) Erlam AR, Johnson AJ, Wiley KN, et al. Occupational asthma in greenhouse tomato growing. Occup Med (Lond) 1996 ; 46 : 163-164.
- 7) 渡邊 直人, 増田 浩之, 福田 健, ほか. トマト花粉による職業性喘息の 1 例. アレルギーの臨床 2000 ; 20 : 660-665.
- 8) Davies PD, Jacobs R, Mullins J, et al. Occupational Asthma in Tomato Growers following an Outbreak of the Fungus *Verticillium albo-atrum* in the Crop. J Soc Occup Med 1988 ; 38 : 13-17.
- 9) van Toorenenbergen AW, Waanders J, Gerth Van Wijk R, et al. Immunoblot analysis of IgE-binding antigens in paprika and tomato pollen. Int Arch Allergy Immunol 2000 ; 122 : 246-250.
- 10) Vandenplas O, Sohy C, D'Alpaos V, et al. Tomato-induced occupational asthma in a greenhouse worker. J Allergy Clin Immunol 2008 ; 122 : 1229-1231
- 11) Skousgaard SG, Thisling T, Bindslev-Jensen C, et al. Occupational asthma caused by the predatory beneficial mites *Amblyseius californicus* and *Amblyseius cucumeris*, gardener, case report. Occup Environ Med 2010 ; 67 : 287
- 12) 海老澤元宏. 症例を通して学ぶ食物アレルギーのすべて. 東京 : 南山堂, 2013 : 216.
- 13) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン 2012. 東京 : 協和企画, 2012 : 93.
- 14) 中川 朋子, 伊藤 浩明. 食物アレルギーにおけるアレルギーコンポーネントの有用性. MB Derma 2013 ; 205 : 77-82.
- 15) Petersen A, Vieths S, Aulepp H, et al. Ubiquitous structures responsible for IgE cross-reactivity between tomato fruit and grass pollen allergens. J Allergy Clin Immunol 1996 ; 98 : 805-815.
- 16) Kondo Y, Tokuda R, Urisu A, et al. Assessment of cross-reactivity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and tomato fruit extracts by RAST inhibition and immunoblot inhibition. Clin Exp Allergy 2002 ; 32 : 590-594.
- 17) Fujimura M, Ohmori K, Masuda K, et al. Oral Allergy Syndrome Induced by Tomato in a Dog with Japanese Cedar (*Cryptomeria japonica*). J Vet Med Sci 2002 ; 64 : 1069-1070.
- 18) 近藤 康人, 柘植 郁哉, 宇理須 厚雄, ほか. アレルゲン解析の最前線 —コンポーネント解析— 6 スギ花粉—トマトアレルギーとアレルギーコンポーネント. アレルギーの臨床 2010 ; 403 : 613-618.
- 19) Willeroider M, Fuchs H, Ballmer-Weber BK, et al. Cloning and molecular and immunological characterisation of two new food allergens, Cap a 2 and Lyc e 1, profilins from bell pepper (*Capsicum annuum*) and Tomato (*Lycopersicon esculentum*). Int Arch Allergy Immunol 2003 ; 131 : 245-255.
- 20) Westphal S, Kolarich D, Foetisch K, et al. Molecular characterization and allergenic activity of Lyc e 2 (beta-fructofuranosidase), a glycosylated allergen of tomato. Eur J Biochem 2003 ; 270 : 1327-1337.
- 21) López-Matas MÁ, Larramendi CH, Ferrer A, et al. Identification and quantification of tomato allergens: in vitro characterization of six different varieties. Ann Allergy Asthma Immunol 2011 ; 106 : 230-238.
- 22) Le LQ, Lorenz Y, Scheurer S, et al. Design of tomato fruits with reduced allergenicity by

- dsRNAi-mediated inhibition of ns-LTP (Lyc e 3) expression. *Plant Biotech J* 2006 ; 4(2) : 231-42.
- 23) Jamin A, Wangorsch A, Scheurer S, et al. Identification and characterization of Lyc e 4, a Bet v 1 homologous PR-10 protein, in tomato fruits. *Clin Transl Allergy* 2013 ; 3 (3) : 87.
- 24) Kondo Y, Urisu A, Tokuda R. Identification and characterization of the allergens in the tomato fruit by immunoblotting. *Int Arch Allergy Immunol* 2001 ; 126(4) : 294-299.
- 25) 徳田 玲子、近藤 康人、川口 博史、ほか. Immunoblot法によるトマト果実主要アレルギーの同定. *日本小児アレルギー学会誌* 2000 ; 14 (4) : 491-497.
- 26) Palomares O, Villalba M, Quiralte J, et al. 1,3-beta-glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35(3) : 345-351.
- 27) Weangsripanaval T, Nomura N, Moriyama T, et al. Identification of suberization-associated anionic peroxidase as a possible allergenic protein from tomato. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003 ; 67(6) : 1299-1304.
- 28) Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C, et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104(3 Pt 1) : 681-687.
- 29) Reche M, Pascual CY, Vicente J, et al. Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato. *Allergy* 2001 ; 56(12) : 1197-1201.
- 30) Bässler OY, Weiss J, Wienkoop S, et al. Evidence for novel tomato seed allergens: IgE-reactive legumin and vicilin proteins identified by multidimensional protein fractionation-mass spectrometry and in silico epitope modeling. *J proteome Res* 2009 ; 8 (3) : 1111-1122.
- 31) 「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013」作成委員会. 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 : 57-58.

A case of occupational allergic rhinoconjunctivitis and contact urticaria induced by a tomato plant in a greenhouse.

Hitomi Furukawa, Shintaro Suzuki, Hironori Sagara

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

Abstract

A 26-year-old woman had work-related rhinoconjunctivitis and dysesthesia of the throat a few years after starting research work in a greenhouse where tomatoes were grown. She complained of nasal and ocular itching, sneezing, and rhinorrhea, all of which were dependent on the length of time spent in the greenhouse. Symptoms became severe when the plants produced blossoms or fruit. Recently, she experienced oral allergy syndrome after ingesting tomato fruits. She had a medical history of Japanese cedar pollen allergy, atopic dermatitis and kiwi fruits allergy. Furthermore, she had a positive reaction to a skin prick test performed with self-prepared extracts of tomato plants, including the flowers, leaves, stems, and fruits. Specific inhalation challenges using the extracts induced nasal and ocular itching, rhinorrhea, and nasal congestion 22 minutes after exposure. Because she recognized urticaria on her skin where it had come into contact with the tomato plant, we examined the presence of symptoms when she worked with and touched the tomato plant, after which she immediately had skin itching and flash. Therefore, we diagnosed occupational allergic rhinoconjunctivitis and allergic contact urticaria induced by tomato plant. The results of analysis of allergen components with her serum revealed that items which was related with pollen fruits allergy syndrome were negative but thaumatin known to be one of the kiwi allergen was positive. So we speculated her symptoms were not caused by pollen fruits allergy syndrome followed Japanese cedar pollen allergy. After the diagnosis, we advised her to wear personal protective equipment while working in a greenhouse and limit the working time in a greenhouse to 15 minutes. Additionally we administrated her H1-receptor antagonist in preparation for the recurrence of allergic symptoms. In result, she was able to keep her professional job without recurrence of allergic symptoms.

keywords :

tomato, greenhouse, allergic rhinoconjunctivitis, oral allergy syndrome, occupational allergy

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 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 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 松信 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 松信 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)

(平成27年5月31日現在)

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, 写真等は、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、図の中は、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、表の場合は表の上に書く。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. こんな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. 投稿論文の研究について、他者との利害関係の有無を記載した利益相反 (conflict of interest) に関する開示書 (別紙規定様式 2-B) を提出する。本書類は論文の採否には影響しないが、論文が本会誌に掲載される際に明記される
13. 著者校正は、原則として初校1回のみとする。
14. 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。
15. 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。
16. 本誌に掲載された論文等の著作権は、本学会に帰属する。

(様式 2-B)

日本職業・環境アレルギー学会誌: 自己申告によるCOI報告書

著 者 名: _____

論文題名: _____

論文種類: 原著 ・ 症例報告 ・ 速報 ・ Letters to the Editor ・ 綜説

(該当項目に○をつけて下さい。)

(著者全員について、投稿時から遡って過去2年間以内での発表内容に関する企業・組織
または団体との COI 状態を記載すること)

項目	該当の状況	有 に該当する場合、著者名:企業名などの記載
① 報酬額 1つの企業・団体から年間 100 万円以上	有 ・ 無	
② 株式の利益 1つの企業から年間 100 万円以上、あるいは 当該株式の 5%以上保有	有 ・ 無	
③ 特許使用料 1つにつき年間 100 万円以上	有 ・ 無	
④ 講演料 1つの企業・団体から年間合計 50 万円以上	有 ・ 無	
⑤ 原稿料 1つの企業・団体から年間合計 50 万円以上	有 ・ 無	
⑥ 研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体からの研究経費を共有する 所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に 支払われた年間総額が 200 万円以上	有 ・ 無	
⑦ 奨学(奨励)寄付などの総額 1つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する 所属部局(講座、分野あるいは研究室など) に支払われた年間総額が 200 万円以上	有 ・ 無	
⑧ 企業などが提供する寄付講座 (企業などからの寄付講座に所属している場合 に記載)	有 ・ 無	
⑨ 旅費、贈答品などの受領 1つの企業・団体から年間 5 万円以上	有 ・ 無	

(本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます)

(申告日) 年 月 日

Corresponding author(署名) _____ 印

第47回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会開催(予定)

テーマ：「環境アレルギー対策 現在～近未来」

会 期：平成28年(2016年) 7月8日(金)・9日(土)

会 場：近畿大学 11月ホール (NOVEMBER HALL)
〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1

会 長：東田 有智(近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科 主任教授)

連絡先：近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2
TEL：072-366-0221 FAX：072-367-7772
E-mail：kankyo47@med.kindai.ac.jp
事務局長：佐野博幸

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第22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 松信 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27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. 22 No. 2

May 2015

REVIEWS :

Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis	M. Gotoh	(1)
Respiratory disease induced by asbestos-exposure	Y. Morimoto	(7)
Diagnosis and treatment of bronchial asthma Inhalation treatment	K. Yatera	(15)
Loss of Work Productivity in Patients with Japanese Cedar Pollinosis	S. Ogino	(25)
Prevalence and management of food anaphylaxis	R. Shibata	(33)
Memory of Hay Fever in Japan	K. Jungmin et al.	(41)
Problems in Workplace that Affect the Management of Bronchial Asthma.	M. Haida	(51)

ORIGINALS :

Seroepidemiological survey of infections and associations with atopy, asthma and allergic rhinitis	A. Isada et al.	(65)
A case of interstitial pneumonia following honeybee sting in a beekeeper	F. Nihashi, et al.	(73)
A case of occupational allergic rhinoconjunctivitis and contact urticaria induced by a tomato plant in a greenhouse.	H. Furukawa et al.	(79)