

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OE A

Vol.23-2
2016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			
経皮感作とアレルギー	相原 道子	1	
総説			
消化管自然免疫からみた食物アレルギーの成立機構	植松 智	9	
原著			
塩化ベンザルコニウム及びラウリル硫酸ナトリウムのアレルギー様反応誘発可能性に関する検討	山下 邦彦、篠田 伸介 萩原 沙織、板垣 宏	15	
原著			
海外出張中のヨモギ花粉吸入曝露が原因として疑われた再発性アナフィラキシーの一例	宮田 祐人、鈴木慎太郎 宇野 知輝、相良 博典	25	
原著			
気管支喘息、COPDにおけるバイオマーカーと大気汚染物質：GSTP1遺伝子多型の影響	乾 俊哉、中本啓太郎 佐田 充、辻 晋吾 中村 益夫、本多紘二郎 渡辺 雅人、小川ゆかり 小出 卓、高田 佐織 横山 琢磨、倉井 大輔 皿谷 健、石井 晴之 松崎 博崇、野口 智史 三上 優、堀江 真史 金 俊行、小山ひかり 和田 裕雄、山内 康宏 幸山 正、滝澤 始	33	
原著			
抗原回避に苦慮した住居関連過敏性肺炎の二例 －診断、治療、管理における環境調査の有用性－	鈴木慎太郎、内田 嘉隆 古川 瞳、宇野 知輝 福田 陽佑、宮田 祐人 村田 泰則、岸野 康成 本間 哲也、相良 博典	41	
日本職業・環境アレルギー学会会則		51	
日本職業・環境アレルギー学会役員		53	
日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定		54	

総 説

経皮感作とアレルギー

相原道子

横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

要 約

近年、アレルギーの発症機序について、経皮感作が着目されている。バリア障害のある皮膚からダニアレルゲンや食物アレルゲンが侵入して経皮感作を引き起こす結果、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患が次々と発症し、アレルギーマーチをきたすと考えられる。経皮感作の成立には経皮的アレルゲンの侵入だけでなく、皮膚炎の存在とそれによるランゲルハンス細胞の活性化が重要である。バリア障害をきたす要因としてはアトピー性皮膚炎患者でみられる角質層のフィラグリンの発現異常などの内因性の要因のほか、環境中のプロテアーゼ、界面活性剤やスクラブ剤などによる機械的障害といった外因性の要因がある。バリア障害のある皮膚から侵入したダニなどのプロテアーゼや細菌の菌体成分は、それぞれケラチノサイト上のPar2やToll-like receptorに結合し、TSLPの産生を介してランゲルハンス細胞を活性化させTh2型反応を生じると考えられる。スキンケアによるアトピー性皮膚炎の発症予防と軽症化は報告がみられるが、経皮感作の予防としてのスキンケアの有用性の検証は今後の課題である。

キーワード：アトピー性皮膚炎、経皮感作、食物アレルギー

はじめに

フィラグリン (filaggrin) 発現異常に伴う皮膚バリア障害と経皮感作の関係がスポットライトを浴びて以降、経皮感作という視点から

アレルギー疾患の研究が進められてきた。その結果、皮膚バリア障害はダニアレルゲンや食物アレルゲンなどの曝露による経皮感作を引き起こす結果、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎といったアレルギー疾患の発症に重要な役割を果たすと考えられている。これらアレルギーマーチとよばれる一連の疾患の発症には表皮ケラチノサイトとランゲルハンス細胞の活性化によるTh2免疫応答の関与が想定されている^{1, 2)}。ここでは皮膚バリア障害とアレルゲン曝露によって経皮感作が成立するメカニズ

〒236-0004

横浜市金沢区福浦3-9

横浜市立大学大学院

医学研究科環境免疫病態皮膚科学

相原道子

TEL : 045-787-2675

FAX : 045-786-0243

E-mail : maiharal@yokohama-cu.ac.jp

ムおよび経皮感作を予防するという観点からみたアレルギーの発症予防の現時点の報告について解説する。

皮膚のバリア機能

皮膚バリア機能は皮膚の最外層の角質層における角質細胞の強固な結合とコレステロール、遊離脂肪酸、セラミドなどからなる角質細胞間脂質、さらにはその下層にある顆粒層の2層目に存在するタイトジャンクション(TJ)で構成されている。角質細胞間脂質は顆粒層の1層目と2層目の細胞から分泌され、角質細胞間を満たすことにより、角質層のラメラ構造を形成する^{3, 4)}。TJは体内からの水分や電解質、タンパク質の体外への漏出を防ぐ役割を担うとともに体外からのタンパク質や脂質などの流入を防ぐ。

フィラグリンは角質層の主要な構成タンパク質であり、角質層の強度や柔軟性に寄与する。さらにフィラグリンは分解されてアミノ酸やウロカニン酸といった天然保湿因子となり、角質細胞外の角層の水分保持に重要な役割を果たす⁵⁾。そのため、フィラグリンの欠乏した皮膚では経表皮水分蒸散量(transepidermal water loss: TEWL)が上昇するとともに皮膚の乾燥や角質の脱落による落屑がみられ、体内と体外を隔てるバリア機能が障害される。

これらのバリアにより通常分子量500Da以下の低分子物質しか表皮を通過することは出来ない。アレルゲンは通常分子量が数kDaから数10 kDaであるため正常皮膚からは侵入できない。表皮内に存在するランゲルハンス細胞は強力な抗原提示細胞であるが、活性化していないランゲルハンス細胞の樹状突起はTJを超えることはない。一方活性化したランゲルハンス細胞はTJを超えて樹状突起を角質層直下まで伸ばし、抗原の摂取を行い感作が成立する⁴⁾。

経皮感作によるアレルギー

1. アトピー性皮膚炎における皮膚バリア障害と経皮感作

近年、AD患者ではフィラグリン遺伝子変異が健常人と比較して多くみられることが多数報告されてきた⁵⁻⁸⁾が、一方ではフィラグリン遺伝子変異が病因である魚鱗癬患者は必ずしもADを併発しないことが知られている。これは、フィラグリン欠損マウスはSPF環境下で飼育するだけではADを自然発症しないこと⁹⁾とも一致する。最近の米国の調査ではフィラグリン機能喪失性遺伝子変異を有する54%がADを発症しない¹⁰⁾ことが報告されている。フィラグリン以外にもセラミドの減少や近年では、TJタンパクであるClaudin-1の発現異常がアトピー性皮膚炎患者の皮膚で見られることが報告されている³⁾。

バリア障害のある皮膚から浸入したダニのセリンプロテアーゼなどのプロテアーゼや細菌の菌体成分などの外来抗原は、それぞれケラチノサイト上のprotease-activated receptor 2 (Par2) やToll-like receptor (TLR)に結合し、thymic stromal lymphopoietin (TSLP)、IL-1、TNF- α などのサイトカインの産生を介してランゲルハンス細胞を活性化させると考えられている¹¹⁾。なかでもTSLPはランゲルハンス細胞の活性化を介してナイーブT細胞をTh2細胞に誘導しIL-4、IL-5、IL-13といったTh2サイトカインの産生を亢進させる¹²⁾。その結果、経皮曝露された抗原に対して特異的IgE抗体が産生され、Th2型炎症が誘導される。また、産生されたTh2サイトカインは皮膚バリア機能を障害するため¹³⁾、さらに経皮感作を助長するという悪循環に陥る。

以上から、ADの発症とそれに伴うダニなどの経皮感作には環境因子と複数の因子よりなるバリア機能障害が複雑に関わっていると推察される(図1)。

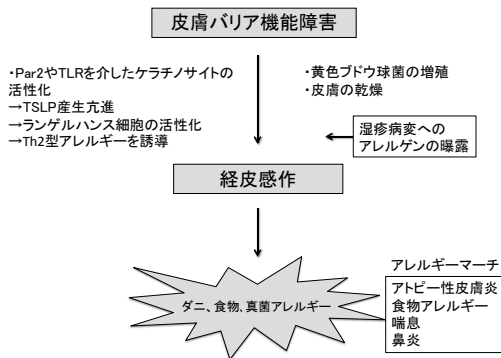


図1 皮膚バリア障害と経皮感作

2. 気道アレルギーと経皮感作

アトピー性皮膚炎だけでなく喘息の発症および難治化^{14, 15)}においてフィラグリン遺伝子変異が危険因子の一つであるとする報告がこれまでになされている。気道の粘膜にはフィラグリンは発現していないことから、喘息の発症や難治化には皮膚のバリア障害が関与していると推察される。すなわち、経皮的に感作されたダニなどのアレルギーを吸入することにより気道のアレルギー症状が誘発されることが考えられる。またAkeiらはマウスの実験で、皮膚からの真菌抗原 (*Aspergillus fumigatus*) 感作が鼻アレルギーを誘導できることを報告しており、ダニ以外のアレルギーによる上気道アレルギーにも経皮感作が関与することを示している¹⁶⁾。さらに、経皮感作により皮膚由来のTSLPがTh2反応を促進し、経気道感作の誘導に働くことがマウスを用いた実験で示されている¹⁷⁾。

3. 小児の食物アレルギーと経皮感作

初期の研究としては、ピーナッツオイル入りのスキンケア製品を使用していた児にピーナッツアレルギーが多いことが報告された¹⁸⁾。その後、Lackは食物の経口摂取は耐性を誘導し、一方皮膚からの侵入は感作を引き起こすという二元的抗原曝露仮説 (dual-

allergen-exposure hypothesis)¹⁹⁾を提唱したことから、経皮感作が小児の食物アレルギーの発症において重要視されるようになった。さらに、AD患者におけるフィラグリン遺伝子変異が高率にみられることが報告されて以降、ピーナッツアレルギーの発症においてもフィラグリン遺伝子変異が危険因子の一つであるとする報告がなされてきた^{8, 20, 21)}。しかし、最近では食物の経皮感作には単なる食物抗原の皮膚からの侵入ではなく炎症が存在することが重要であると考えられ、皮膚炎によるランゲルハンス細胞の活性化が積極的な抗原の摂取と感作に寄与していることが示唆されている²²⁾ (図1)。疫学的にも近年の研究ではフィラグリンの欠損そのものではなく、その結果として生じる皮膚炎の存在が危険因子であることが示されている^{23, 24)}。近年、BroughらはADの幼児 (3-15ヶ月) を対象に、家庭内のピーナッツタンパク量とピーナッツアレルギーの発症との関係を調査した結果、環境中のピーナッツタンパク量が多いほどピーナッツによる感作率が上昇することを報告した。また、同調査ではADが重症であるほど発症率は高かった (図2)²⁵⁾。これらの結果はバリア障害に起因する湿疹病変の重症度と皮膚に接する抗原量の両者が経皮感作の成立に重要であることを示している。マウスを用いた実験においてもバリア障害のある皮膚に卵白アルブミン (OVA) を塗布することによりIgE依存性の消化管アレルギーが生じる。その発症には消化管に浸潤する肥満細胞の増加が重要であること²⁶⁾と消化管肥満細胞の活性化にはTSLPが重要な役割を果たすことが報告されている²⁷⁾。

4. 成人の食物アレルギーと職業的経皮感作

成人では主婦や調理師のように職業的に食品を扱う場合に、経皮感作が成立しやすいことが知られている。これは慢性的に食物アレルギーにさらされることに加え、頻回の手洗

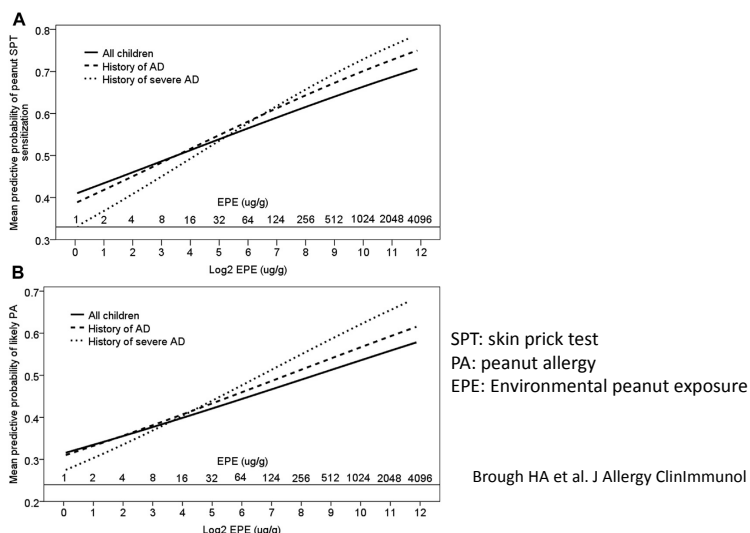


図2 小児ではADが重症であるほど、また環境中のピーナッツが多いほどピーナッツアレルギーを発症しやすい(文献25より引用)

いなどにより皮膚バリアが障害されていることが経皮感作を促進する因子になっていると考えられる。抗原側の因子としてはタンパク分子の低分子化があげられ、加水分解小麦を含有した石鹸による多数の小麦アレルギー患者の発症は記憶に新しい(図3)。その発症には小麦タンパクの低分子化に加え、石鹸によるバリア障害と洗顔による日々の接触といった促進因子が相まって生じたものと推察される。

果物アレルギー、とくに口腔症状から始まる口腔アレルギー症候群は、花粉抗原と果物抗原との交叉反応により生じることが知られている。しかし、果物にはプロテアーゼ活性をもつタンパク質を含むものがあり、それらは経皮感作により口腔症状を誘発するようになる²⁸⁾。パイナップル、キウイ、イチジク、パパイヤはシステインプロテアーゼ(cysteine protease)を、メロンはセリンプロテアーゼ(serine protease)を含有する。食物中のプロテアーゼはその直接的作用により表皮のバリア障害をきたすとともに、ケラチノサイト上のPar 2を介してサイトカインの

産生とランゲルハンス細胞の活性化、Th2反応の促進をもたらす。また、これらのプロテアーゼ自体もアレルゲンとして作用し、それぞれプロメライン(Ana c 2)、アクシニジン(Act d 1)、フシン、パパイン、Cuc m 1と命名されている²⁹⁾。これらの作用は経皮感作を促進し、接触部位における蕁麻疹反応(接触じんま疹)に始まって、経口摂取時に全身性の即時型アレルギー反応を生じる(図4)。

スキンケアによる経皮感作の予防の試み

ADを1歳までに発症した児では、皮疹が生じる以前の生後2日および生後2ヶ月には既にTEWLが低下していることが報告されている³⁰⁾。経皮感作は皮膚の湿疹病変から外来抗原が侵入することにより生じると考えられることから¹⁾、早期の介入によりADの発症とそれから進展するアレルギーマーチを予防できないかという考えに基づいていくつかの研究がなされている。Simpsonらはスキンケアを行わない対照群を置き、様々なタイプのスキンケア製品を使用した介入群と生後6ヶ月の段階でのADの発症率を比較した³¹⁾。そ

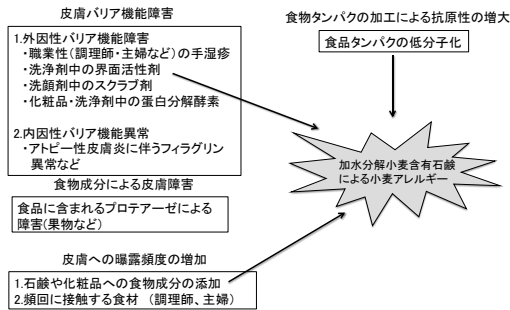


図3 食物経皮感作の促進因子

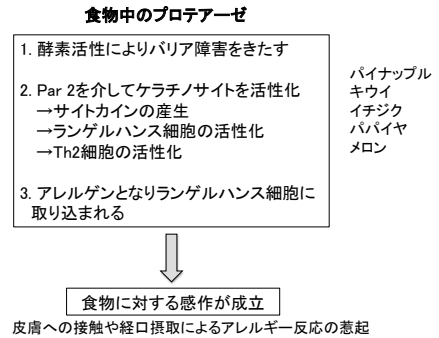


図4 プロテアーゼを多く含む食物は経皮感作が成立しやすい

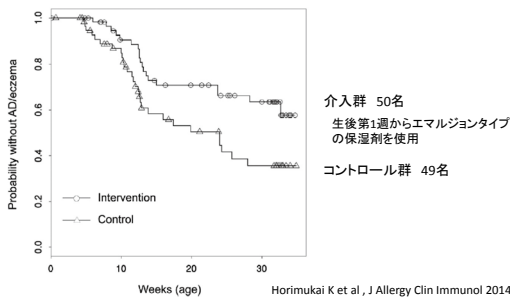


図5 スキンケアがアトピー性皮膚炎の発症に及ぼす影響。介入群は非介入群と比較して生後32週においてADの発症が32%減少した(P=0.012) (文献32より引用)

の結果、ADの発症率は対照群（53人）が43%であったのに対して介入群（55人）では約半分の22%に抑えられた（図5）として、スキンケアによる介入の有用性を唱えている。わが国ではHorimukaiらが、ADのハイリスク児に生後第1週からエマルジョンタイプの保湿剤の連日使用による介入試験を行った³²⁾。その結果、生後32週の時点で介入群（50人）ではコントロール群（49人）と比較して32%のAD発症率の低下をみたが、この2群間で卵白にたいするIgE値に有意差は示されなかった。しかし、AD非発症群では発症群と比較して鶏卵の感作率は有意に低かったことから、保湿剤による介入がADの発症を抑制し、その結果鶏卵の経皮感作が抑制されたと推察されている。ただし、この研究では倫理上の理由から、介入群、コントロール

群ともに保護者が必要と感じたときに白色ワセリンの使用が可能となっていることから、コントロール群もスキンケアがある程度なされていたとみなされる。スキンケアの食物アレルギー発症予防効果については、今後大規模集団におけるコントロール研究による確認が必要である。

おわりに

経皮感作とアレルギー発症の関係は、皮膚バリア障害による環境中の物質の経皮侵入とそれに伴う免疫応答、アレルゲンの性状や環境中のアレルゲン量など様々な観点から研究が進められている。スキンケアによる介入で経皮感作を抑制し、アレルギーマーチを阻止しようとする試みはまだ始まったばかりであり、今後の発展が期待される。

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) Matsumoto K, Saito H: Epicutaneous immunity and onset of allergic diseases-per-“eczema” tous sensitization drives the allergy march. *Allergol Int.* 62: 291-296, 2013.

- 2) Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al: Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014 69: 17-27, 2014.
- 3) De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al: Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 773-86.
- 4) Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, et al. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med* 2009; 206: 2937-46.
- 5) Brown SJ, McLean WH: One remarkable molecule: Filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 751-61.
- 6) Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-46.
- 7) Nomura T, Sandilands A, Akiyama M, et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 434-40.
- 8) Irvine AD, McLean WH, Leung DY: Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 6: 365: 1315-27.
- 9) Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, et al: Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1538-46.
- 10) Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J, et al: The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 912-17.
- 11) Kubo A, Nagao K, Amagai M: Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest* 2012; 122: 440-47.
- 12) Ziegler SF and Artis D: Sensing the outside world; TSLP regulates barrier immunity. *Nature Immunol* 2010; 11: 289-93.
- 13) Omori-Miyake M, Yamashita M, Tsunemi Y, et al: In vitro assessment of IL-4- or IL-13-mediated changes in the structural components of keratinocytes in mice and humans. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1342-50.
- 14) Henderson J, Northstone K, Lee SP, et al: The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 872-77.
- 15) Palmer CN, Ismail T, Lee SP, et al: Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 64-68.
- 16) Akei HS, Brandt EB, Mishra a, et al: Epicutaneous aeroallergen exposure induces systemic TH2 immunity that predisposes to allergic nasal responses. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 62-9.
- 17) Leyva-Castillo JM, Hener P, Jiang H, et al: TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 154-63.
- 18) Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J: Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. *N Engl J Med*. 348: 977-985, 2003.
- 19) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331-36.
- 20) Asai Y, Greenwood C, Hull PR, et al: Filaggrin gene mutation associations with peanut allergy persist despite variations in peanut allergy diagnostic criteria or asthma status. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 239-42.
- 21) Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al: Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 661-667.
- 22) Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, et al: Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1048-55.
- 23) Flohr C, Perkin M, Logan K, et al: Atopic dermatitis and disease severity are the

- main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 345-50.
- 24) Venkataraman D, Soto-Ramirez N, Kurukulaaratchy RJ, et al: Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 876-82.
- 25) Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al: Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 164-70.
- 26) Bartnikas LM, Gurish MF, Burton OT, et al: Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 451-60.
- 27) Noti M, Kim BS, Siracusa MC, et al: Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1390-99.
- 28) 大野真梨恵、松倉節子、磯田祐士、ほか：経皮感作が考えられたキウイフルーツによる口腔アレルギー症候群の2例、日本ラテックス研究会誌 2011；15：53-6.
- 29) 猪又直子：経皮感作とプロテアーゼ. *MB Derma* 2015; 229: 20-6.
- 30) Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, et al: Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 135: 930-35.
- 31) Simpson EL, Berry TM, Brown PA, et al: A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 587-93.
- 32) Horimukai K, Morita K, Narita M, et al: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 824-30.

Epicutaneous sensitization and Allergy

Michiko Aihara

Yokohama City University Graduate School of medicine,
Department of Environmental Immuno-Dermatology

Abstract

The recent epidemiological and experimental studies suggest that exposure to protein antigens through barrier-impaired and inflamed skin promotes epicutaneous sensitization. The allergic march defined as the progression of allergic diseases from infancy is thought to be induced by epicutaneous sensitization. Disrupted skin barrier is caused by endogenous factors such as filaggrin loss-of function mutations associated with atopic dermatitis and exogenous factors such as proteases in fruits and mite proteins, detergents and scrub agents. Proteases and bacterial proteins promote cytokine production from keratinocytes via protease-activated receptor 2(Par2) and Toll-like receptor(TLR). Thymic stromal lymphopoietin(TSLP)produced by keratinocytes activates Langerhans cells and induce Th2-type immune responses. Further studies are needed to clarify the prevent effect of skin care on allergic march.

Key words :

atopic dermatitis, epicutaneous sensitization, food allergy, skin barrier

総 説

消化管自然免疫からみた食物アレルギーの成立機構

植松 智

千葉大学大学院医学研究院・医学部粘膜免疫学

東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター自然免疫制御分野

要 旨

免疫系は病原体分子を異物として認識し、防御反応を誘導する。ところが、環境や個人の体質によっては、本来は無害な分子に対して獲得免疫が誘導され、炎症や組織障害が起こる。無害な環境抗原に対する免疫系の過剰反応を「アレルギー反応」といい、それを惹起する環境抗原をアレルゲンという。食物アレルギーは、原因物質を摂取した後に生じるアレルギー応答である。時にアナフィラキシーショックを誘導する。IgE依存性の一般的な食物アレルギーとIgE非依存性アレルギー（グルテン不耐症のセリアック病など）に分類される。IgE依存性の食物アレルギーは、I型（即時型）とTh2細胞を主体とするIV型（遅延型）応答による複合病態である。アレルギーの分子メカニズムの解明に伴い、新しい治療法の開発が試みられている。

キーワード：セリアック病、マウロファージ、樹状細胞、制御性T細胞、Th2応答

はじめに

食物アレルギーとは、原因物質を摂取した後に免疫学的機序を介して生体にとって不利な症状（皮膚、粘膜、消化器、呼吸器、アナフィラキシーなど）が惹起される現象をいう。IgE非依存性反応（セリアック病など）とIgE

依存性反応（一般的な食物アレルギー）がある。これら食物アレルギーに関して、粘膜免疫機構の観点から概説したい¹⁾。

セリアック病

セリアック病では、消化に耐性の強いグルテン由来のグリアジンペプチドに対してアレルギー反応が起こる。粘膜内に侵入したグリアジンペプチドは、トランスグルタミナーゼ2の作用によって、架橋、脱アミドされ陰性荷電を帯びる。陰性荷電を帯びたグリアジンペプチドは、樹状細胞上のHLA-DQ2やHLA-DQ3に提示され、ナイーブCD4⁺T細胞に抗原提示される。すると、グリアジンペプチド特異的ヘルパーT細胞が誘導される。次にグ

〒108-8639

東京都港区白金台4-6-1

東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究
センター自然免疫制御分野

千葉大学大学院医学研究院・医学部粘膜免疫学
植松 智

TEL（直通）：03-6409-2161（内線72161）

FAX（直通）：03-6409-2391（内線72391）

E-mail：suematsu@ims.u-tokyo.ac.jp

リアジンペプチドに再曝露されると、これら抗原特異的ヘルパーT細胞が活性化され、腸炎が誘導されると考えている。この様に、セリアック病はIgEを介さないアレルギー応答である²⁾。

粘膜バリアー機能

腸内で食物を消化する際には、生体に必要な低分子の栄養分だけを摂取し、高分子の異物は取り込まない様にしている。

この粘膜バリアーの機能には

1. 粘膜を覆う粘液層
2. 胃酸や蛋白分解酵素による消化作用
3. IgA抗体による中和作用
4. 上皮そのものの遮蔽機能
5. 腸管上皮細胞間のタイト結合

がある。これらの機能が大人に比べ乳児で未熟なために、食物アレルギーの発症は乳児期に多く、高分子の未消化蛋白が粘膜固有層に侵入し免疫が誘導されやすいと考えられている³⁾。

腸管での抗原の取り込みと免疫抑制

腸管粘膜は能動的に抗原を取り込んでいく。パイエル板にはM細胞が存在し、トランスサイトーシスによって能動的に抗原を取り込み、ドーム直下の樹状細胞に貪食され、IgAなどの免疫応答が誘導されている。また、M細胞は絨毛上皮にも存在しており、粘膜固有層にも一部抗原を取り込んでいる⁴⁾。また、粘膜固有層にはCX3CR1⁺の樹状細胞が存在しており、リガンドのフラクタルカイン依存的に樹状突起を伸ばして管腔内の抗原をサンプリングしていると考えられている。これらの抗原取り込みによって、IgA誘導などの免疫応答が誘導される。一方、食物や共生細菌に免疫応答を惹起しないため、腸管には抑制性の貪食細胞が存在している。腸管のマクロファージは炎症抑制性のサイトカインであるIL-10を産生することが知られてお

り、局所における炎症応答の抑制をしていることが知られている。また、経口免疫寛容という現象も存在している。低用量の抗原が腸に侵入してくると、レチノイン酸産生能をもつCD103⁺樹状細胞は、TGF- β 存在下に抗原提示を行い、FoxP3⁺の制御性T細胞を誘導する。FoxP3⁺の制御性T細胞は強力に免疫抑制を誘導する。高用量の抗原が侵入してくる状況では、活性化していない樹状細胞が抗原を取り込み、CD4⁺T細胞に抗原提示を行うことで不応答化（アナジー）を誘導することが知られている。さらに、FASリガンドを発現している樹状細胞も存在しており、抗原特異的なT細胞にアポトーシスを誘導して、T細胞クローンを消失させるとも言われている。この様に、食物を安全に摂取し、腸内細菌と共存するために、腸管では様々な免疫応答を抑制する仕組みを発達させてきている⁵⁾。

アレルゲンの特徴

腸管では、免疫を抑制する仕組みがあるにもかかわらず、アレルギー反応が惹起されるのは、アレルゲンに免疫応答を誘導しやすい特徴があるためである。

1. 分子の特徴：タンパク質
2. 高い安定性：失活しにくい
3. 高い可溶性：アレルゲンは粒子から迅速に溶出する
4. 低分子量：分子量が小さいため、アレルゲンは拡散しやすい
5. 抗原量：少量でIL-4産生CD4⁺T細胞を活性化する傾向がある
6. 機能：多くはプロテアーゼである（粒子の分解、アレルゲンの放出、Th2細胞を刺激するペプチドの生成などの過程はその酵素活性によって促進される）

この様な特徴を持つアレルゲンは、腸管免疫の抑制作用を凌駕し、アレルギーを誘導するのである⁶⁾。

アレルゲンによるTh2応答の誘導

アレルゲンが腸管内に侵入し、Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) で刺激を受けた樹状細胞や好塩基球に取り込まれ、IL-4産生下にナイーヴCD4⁺T細胞に抗原提示をされると、アレルゲン特異的Th2細胞が誘導される。このTh2細胞はナイーヴB細胞に働きかけ、クラススイッチを誘導しIgG産生細胞とIgE産生細胞に分化する。アレルゲン特異的IgEは肥満細胞上のFcεRIにFc部分を介して結合し、多価抗原によってこれらのIgEが架橋されると、肥満細胞は活性化し脱顆粒する。脱顆粒によって分泌されたヒスタミン、プロスタグランジン、ロイコトリエンなどが即時型アレルギー反応を惹起する。また活性化した肥満細胞はCD40Lを発現し、B細胞のCD40を刺激してIgE産生を促進する。また、Th2細胞はIL-5を誘導して、好酸球の分化、増殖を促し、肥満細胞由来のロイコトリエン等によって活性化され脱顆粒し、組織傷害を誘導する⁷⁾。

肥満細胞の脱顆粒と炎症性メディエーターの大量放出によって、心血管系に作用して、血管透過性亢進、液体成分の組織移行、舌な

どの組織の膨張、血圧低下、組織での酸素量低下、不整脈、意識障害が起こり、呼吸器系に作用して気道平滑筋の収縮、咽頭、気道の閉塞、嚥下困難、呼吸困難、喘鳴が起こり、消化器系では、消化管平滑筋の収縮、胃痛、嘔吐、消化管腔へ液体漏出、下痢が起こる。これらの現象はアナフィラキシーショックと呼ばれ、生死に関わる症状を呈する。この様に、アレルギーはCoombsとGelのアレルギーの分類におけるI型（即時型）とTh2応答の関わるIV型（遅延型）の複合病態である（図1）⁸⁾。

自然リンパ球

Innate lymphoid cellはリンパ球前駆細胞から分化する細胞群で、感染の亜急性期に感染防御を行う細胞である。産生するサイトカインによって3群に分けられる（Th1応答を担うILC1, Th2応答を担うILC2, Th17応答を担うILC3）。感染防御だけでなく、リンパ組織の形成、組織の恒常性の維持、創傷治癒でも重要な働きをする。

線虫感染やアレルゲンによって上皮細胞にストレスが生じると、IL-33を産生する。

	I型 (即時型)	II型 (細胞溶解型)	III型 (免疫複合型)	IV型 (遅延型)		
免疫応答	IgE	IgG	IgG	Th1細胞	Th2細胞	細胞傷害性T細胞
抗原	可溶性抗原	細胞表面上の抗原など	可溶性抗原	可溶性抗原	可溶性抗原	細胞関連抗原
エフェクター機構	マスト細胞の活性化	補体	FcR [*] 細胞補体	マクロファージの活性化	好酸球・マスト細胞の活性化	細胞傷害性T細胞
過敏反応の例	アレルギー性鼻炎 喘息 ピーナッツアレルギー アナフィラキシー	薬物アレルギー (ペニシリンなど)	アルサス反応 血清病	接触性皮膚炎 ツベルクリン反応	気管支喘息 アレルギー性鼻炎 食物アレルギー 花粉症	接触性皮膚炎

図1. CoombsとGelによるアレルギーの分類

ILC2はIL-33によって増殖活性化し、大量のIL-5やIL-13といったTh2サイトカインを産生する。IL-5やIL-13は好酸球の増殖、活性化を、IL-5やIL-6はB1細胞に抗体産生を促す。これらの応答によって、寄生虫に対する感染防御やアレルギー応答を誘導する。ILC2は抗原特異的なTh2細胞が誘導される前の亜急性の時期に感染防御につとめる。また、Th2細胞が産生するIL-25によっても、増殖、活性化することが知られている。ILC2が関わる、抗原非依存的、サイトカイン依存的なアレルギー応答が注目されている⁹⁾。

食物アレルギーの治療

原因アレルゲンの回避がまず第一である。薬物療法としては、肥満細胞の脱顆粒抑制(クロモグリク酸ナトリウム、ヒスタミンH1拮抗薬)、アナフィラキシーの治療としてステロイドの使用、気管支攣縮には交感神経刺激薬を用いる。

アレルギーの根治療法として減感作療法が期待されている。低アレルゲン化した抗原を少量から長時間かけて増量していき寛解を誘導する¹⁰⁾。アナフィラキシーの危険性がある。最近、学童期以降まで遷延する鶏卵・牛乳アレルギーの患者を入院治療させ、抗ヒスタミン薬投与の上で減感作を試行する、急速経口減感作療法も行われている¹¹⁾。

免疫機構を利用した新しい治療も注目されている。抗IgE抗体を用いる治療は臨床試験中である。TGF- β を抗原と共に経口投与し免疫寛容を誘導する方法も行われている。これは、母乳中のTGF- β が乳児のアレルギーを予防するという経験から、動物実験が行われ免疫寛容が成立したという事実に基づき行われている。制御性T細胞が誘導されたと思われるが、状況によってはTh17細胞が誘導される可能性もあり議論の余地があると思われる¹²⁾。Th1/Th2応答のバランスを制御する治療も注目されている。Th1とTh2応答は

拮抗するという治験をもとに、大鵬薬品のアイピーディ®はTh2サイトカインの阻害を行い、Th2へ移行を阻止する。また、TLRリガンドはTh1へ移行させ、アレルギーを軽減させると考えられている。

おわりに

免疫機構が明らかになるとともに、アレルギー発症のメカニズムや、治療に関する新しい治験が日進月歩で出てきている。今後、よりたくさんの実験的事実が積み重なることによって、より有効なアレルギー制御の方法が創出されることが考えられる。

謝辞

本論文の要旨は第46回日本職業・アレルギー学会総会(大田健会長)のシンポジウム1「感作経路とアレルギー」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) Mukoyama T, Nishima S, Arita M, Ito S, Urisu A, Ebisawa M, Ogura H, Kohno Y, Kondo N, Shibata R, Hurusho M, Mayumi M, Morikawa A; Food Allergy Committee, Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan. *Allergol Int.* 2007; 56(4): 349-361. Review.
- 2) Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(9): 527-536. Review.
- 3) Goto Y, Kiyono H. Epithelial barrier: an interface for the cross-communication

- between gut flora and immune system. *Immunol Rev.* 2012; 245(1): 147-163. Review.
- 4) Kunisawa J, Kurashima Y, Kiyono H. Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64(6): 523-30. Review.
 - 5) Uematsu S, Fujimoto K. The innate immune system in the intestine. *Microbiol Immunol.* 2010; 54(11): 645-657. Review.
 - 6) 日本小児アレルギー学会, 食物アレルギー委員会. 食物アレルギーの疫学. 向山徳子, 西間三馨 (編). 食物アレルギー診療ガイドライン2005. 第1版. 協和企画. 2005: p8-11.
 - 7) Hammad H, Lambrecht BN. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. *Immunity.* 2015; 43 (1): 29-40. Review.
 - 8) Kurashima Y, Kiyono H. New era for mucosal mast cells: their roles in inflammation, allergic immune responses and adjuvant development. *Exp Mol Med.* 2014; 46: e83. Review.
 - 9) Kim BS, Artis D. Group 2 innate lymphoid cells in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7(5). Review.
 - 10) Crespo JF, James JM, Rodriguez J. Diagnosis and therapy of food allergy. *Mol Nutr Food Res.* 2004; 48(5): 347-55. Review.
 - 11) 柳田紀之, 今井孝成ほか. 遷延する食物アレルギー児に対する急速経口減感作療法の試み. *アレルギー*2009; 58: 1245.
 - 12) Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(2): 357-67. Review.

Role of intestinal innate immunity in food allergy induction

Satoshi Uematsu

Department of Mucosal Immunology, School of Medicine, Chiba University Project
Professor

Division of Innate immune regulation International Research and Development Center
for Mucosal Vaccine, Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Abstract

Immune system recognizes invasion of pathogens and induce host defense. However, immune system sometimes induce acquired immunity in response to harmless molecules due to influence of circumstance and diathesis, which leads to inflammation and tissue damages. Excessive immune response to harmless environmental antigens is called as allergic reaction. The environmental molecules, which induce allergic responses are allergens. Food allergy is the response, which is induced after food intake and sometimes causes anaphylactic shock. Food allergy is divided into IgE-dependent response and IgE-independent response such as celiac disease. IgE-dependent food allergy is complex disease state consisting of immediate type type I allergy and Th2 cell-mediated delayed type type IV allergy. New food allergy therapies have been developed based on the molecular mechanism of it.

Key words :

Celiac disease, macrophage, dendritic cell, regulatory T cell, Th2 response, macrophage

原 著

塩化ベンザルコニウム及びラウリル硫酸ナトリウムの アレルギー様反応誘発可能性に関する検討

山下邦彦^{1, 3)}、篠田伸介²⁾、萩原沙織²⁾、板垣 宏³⁾

1) 株式会社ダイセル

2) 株式会社薬物安全性試験センター

3) 横浜国立大学

要 約

塩化ベンザルコニウム(BAC)及びSodium Lauryl Sulfate(SLS)は、化学物質の皮膚感作性の試験法LLNA法或いはLLNA:DA法でリンパ節の有意な増殖を誘導し、陽性の結果を与える。

一方、これらは、ヒトに対して皮膚感作性を有すると言う知見は十分でなく、LLNA法の陽性結果は偽陽性であると考えられている。しかしながら、これらの物質は、眼瞼もしくは口腔内暴露において、アレルギーを起したとの報告が有る。そこで本研究では、新たに開発した、惹起相を含むLLNA:DAE法を用いて、BAC及びSLSにより引き起こされるマウス耳介のリンパ節増殖が、免疫系の関与した反応であるか、或いは刺激性を有する界面活性剤に共通した反応かを明らかにする事を目的に研究を行った。その結果、BAC及びSLSはいずれも惹起反応を引き起こした。更に、相互の交差感作性評価の結果、交差感作性は示さなかった。これらの結果から、BAC及びSLSは、マウスリンパ節に免疫系が関与する特異的な増殖を引き起こすことが示された。以上の結果から、これらの化合物がアレルギー様反応を引き起こす可能性があると結論した。

キーワード：皮膚感作性試験、LLNA、惹起

背景

BACは、殺菌消毒剤として日本薬局方にも収載されている。BACのアレルギー誘発性については、特に眼科領域でアレルギーを誘

発したと考えられる事例が複数報告されている¹⁻³⁾。これらの報告においては、点眼剤に含まれるBACの濃度は、0.005～0.03%と報告されており、更に、吸入薬により生じたアナフィラキシーの原因になったとの報告もある⁴⁾。また、BACはヒトにおいて、頻度は高くないが、ヒトにおいて皮膚感作性を有する可能性が報告されている⁵⁾。

また、SLSは、広く洗剤などに用いられ、これまで多くの研究結果から、いわゆる皮膚感作性は陰性であると結論されている⁵⁾。し

〒671-1234

兵庫県姫路市網干区新在家1239

(株)ダイセル研究開発本部コーポレート研究センター

山下 邦彦

TEL : 079-274-4061

FAX : 079-274-4086

E-mail : ku_yamashita@jp.daicel.com

かしながら臨床的には、少数ながら歯磨きペーストに含まれるSLSに感作されたという報告がある^{6, 7)}。

即ち、BAC及びSLSは、ヒトの眼瞼及び口腔において、アレルギーを誘発する可能性が示唆されている。

一方化学物質の皮膚感作性を判定する目的で、これまでに複数の皮膚感作性試験法が開発されOECDのテストガイドライン (TG) に収載されている。In-vivoの動物試験としては、モルモットを用いるGuinea Pig Maximization test (GPMT) 法及びBuhler法がTG406に収載されている⁸⁾。またマウスを用いる手法として、Local lymph node assay (TG429)⁹⁾、LLNA:DA法 (TG442A)¹⁰⁾ 及びLLNA:BrdU-ELISA法 (TG442B)¹¹⁾ が収載されている。皮膚感作性は、一般的に、化学物質などに経皮的に暴露した時に、化学物質が皮内に存在するタンパク質に結合し、これが抗原となり免疫系に認識される感作誘導相、一定期間経過後に同じ化学物質に再度暴露した際に、炎症などの症状が現れる惹起相の2つの過程を含む。モルモットを用いるGPMT法及びBuhler法は、感作性を皮膚における惹起反応を指標に検出している^{12, 13)}。一方マウスを用いるLLNA法は、感作性を感作誘導相におけるリンパ節の増殖反応を指標に検出している。この点がモルモットを用いる試験法と大きく異なっている。

LLNA法は、モルモットを用いる試験より試験期間が短く、さらに動物への負荷も少ないため、近年ではヨーロッパのRegistration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) 等では第一選択の動物試験となっている^{14, 15)}。しかしながら、LLNA法は、感作段階におけるリンパ節の増殖を指標としているため、化学物質の有する皮膚刺激性により、非特異的なリンパ節増殖が生じ、一部の刺激性物質が陽性の結果を示す場合がある事が知られている¹⁶⁾。そこ

で、我々はこの課題を解決する目的で、惹起相を導入した新規な皮膚感作性試験法、LLNA:DAE法を開発しその有効性を報告した¹⁷⁻¹⁹⁾。

即ち、BAC及びSLSは、眼瞼部や口腔に暴露した場合、ヒトにおいてアレルギーを誘発する可能性が示唆されているにも係わらず、OECDに収載された複数の皮膚感作性試験法においては、陰性或いは、偽陽性と判定されており、そのアレルギー誘発性について明確に結論されておるとは言いがたい。

そこで、本研究においては、新規に開発した惹起相を有するLLNA:DAE法を用いて、BAC及びSLSがマウス耳介に誘導するリンパ節増殖反応の特異性を明らかとし、これらのアレルギー誘発の可能性を明らかにする事を目的に研究を行った。

試験方法

動物実験

試験に用いるCBA/Jマウス (7週～9週) は、日本チャールスリバーから購入し、5日以上馴化し健康なマウスを使用した。飼育環境は、温度 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度は $55\% \pm 15\%$ 、また、1時間当たり12回に相当する換気を行った。また、全ての実験は、株式会社薬物安全性試験センターの動物実験倫理規定に従って実施した。

化学物質

BACはICN inc.から購入した。SLSはSigmaから購入した。アセトン、*N, N*-dimethylformamide (DMF) は和光純薬、オリーブオイルは(株)吉田製薬から購入した。

LLNA:DAE法によるBACの評価

BACのアレルギー誘発性をFig.1に示した方法で、2群の動物を用いて検討した。試験に用いる濃度は、これまでの文献を参考にマウスに十分なリンパ節増殖を誘導する2.5%

とした²⁰⁾。

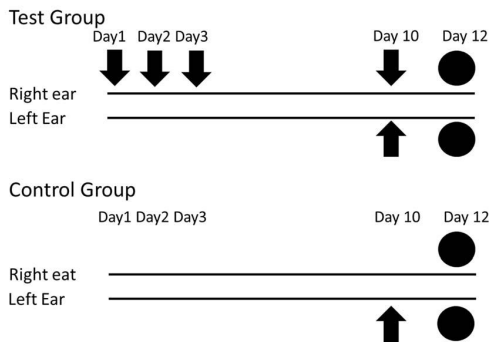


Fig.1 Test procedure for LLNA:DAE method

The test and control mice received chemical treatments (allows) to the dorsum of the indicated ear as illustrated. All animals were euthanized on day 12 and their lymph nodes were excised and weighed expressed as black circle.

試験群：アセトン・オリーブオイル溶媒（AOO溶液；アセトン4 vol.:オリーブオイル1 vol.）に溶解した2.5%のBAC溶液25 μ lを試験群のマウスの右耳に、1,2,3日目に塗布した。10日目に、両耳に塗布することで、左耳に惹起反応を誘導した。

コントロール群：10日目に左耳のみに塗布した。

試験群、コントロール群共に、塗布の2日後に右側、左側のリンパ節を摘出し、重量を測定した。この試験は、BACが惹起反応を誘発するか、即ち免疫系の関与するリンパ節増殖を誘発するか明らかにするためにいった。

次に、BACのアレルギー誘発性の濃度依存性を調べる目的で、感作と惹起条件を変更した2つの試験を4群の動物を用いていった。

第一の試験では、試験群は2.5% BAC/AOO溶液25 μ lで感作し、0.25%BAC/AOO溶液25 μ lで惹起した。コントロール群は、0.25%BAC/AOO溶液25 μ lで惹起のみをいった。

第二の試験では、試験群は、感作と惹起を

いずれも0.25% BAC/AOO溶液25 μ lで行った。コントロール群は、0.25%BAC/AOO溶液25 μ lで惹起のみをいった。

これら二つの試験は、BACが引き起こす惹起反応に対する、濃度の影響を調べる目的で行った。

LLNA:DAE法によるSLSの評価

SLSのアレルギー誘発性をFig.1に示した方法で検討した。これまでの文献を参考に、マウスに十分なリンパ節増殖を誘導する10%とした²⁰⁾。

DMFに溶解した10%のSLS溶液25 μ lを試験群のマウスの右耳に、1,2,3日目に塗布した。10日目に、試験群は両耳に塗布することで、左耳に惹起反応を誘導した。コントロール群は、10日目に左耳のみに塗布した。塗布の2日後に右側、左側のリンパ節を摘出し重量を測定した。この試験は、SLSが、惹起反応を誘発するか、即ち、免疫系の関与するリンパ節増殖を誘発するか明らかにするためにいった。

次に、SLSのアレルギー誘発性の濃度依存性を調べる目的で、感作と惹起条件を変更した2つの試験を4群の動物を用いていった。

第一の試験では、試験群は10% SLS/DMF溶液25 μ lで感作し、1% SLS/DMF溶液で惹起した。コントロール群は、1% SLS/DMF溶液25 μ lで惹起のみをいった。

第二の試験では、試験群は感作と惹起をいずれも1% SLS/DMF溶液25 μ lで行った。コントロール群は、1% SLS/DMF溶液で惹起のみをいった。

これら二つの試験は、SLSが引き起こす惹起反応に対する、濃度の影響を調べる目的で行った。

感作と惹起の濃度の影響に関する検討

DNCBを用いて、ハプテンを形成する感作性物質の、感作と惹起の濃度の影響について

検討した。この検討には3群の動物を用いた。

第1群は、0.25% DNCB/AOO溶液 25 μ lを、右側の耳介に1,2,3,10日目に塗布し、10日目に0.025% DNCB/AOO溶液 25 μ l左側の耳介に塗布し、12日目にリンパ節を摘出し左右のリンパ節重量を測定した。

第2群は、0.025% DNCB/AOO溶液 25 μ lを、左側の耳介に10日目に塗布し、12日目にリンパ節を摘出し左右のリンパ節重量を測定した。

第3群は、0.025% DNCB/AOO溶液 25 μ lを、右側の耳介に1,2,3日目に塗布し、10日目に0.025% DNCB/AOO溶液 25 μ lを両側の耳介に塗布し、12日目にリンパ節を摘出し左右のリンパ節重量を測定した。

本実験は、第3群の実験において、LLNA:DAE法で0.025%濃度のDNCBで感作された動物が、0.025%濃度で惹起反応を引き起こさないことを確認し、これに対し、第1群と第2群で、0.25%のDNCBで感作された動物が、0.025%濃度のDNCBで惹起されることを確認することを目的とした。即ち、高濃度で感作された動物において、刺激を引き起こさず、更には、十分な感作も起さない濃度で惹起反応が生じるか否か確認する目的で行った。

BAC及びSLSのリンパ節増殖誘導の特異性の評価

BAC及びSLSのリンパ節増殖誘導の特異性を、Fig.2示した交差感作性試験法を用いて検証した。

BACに対するSLSの交差性は、まず、2.5% BAC溶液で感作したマウスを10% SLS溶液で惹起することで検証した。また10% SLS溶液で感作したマウスを2.5% BAC溶液で惹起することで、BACのSLSに対する交差性を検証した。これらの検討により、それぞれの惹起の特異性を検証した。BAC及びSLSはそれぞれ皮膚刺激性を有していることから、仮に、

それぞれの惹起反応が刺激性に起因する非特異的なものであれば、交差感作性試験でも惹起反応が得られると考えたからである。

これらの検討には、以下に示す4群の動物を用いた。

第1群は、10% SLS/DMF溶液 25 μ lを、右側耳介に1,2,3,10日目に塗布し、10日目に2.5% BAC/AOO溶液 25 μ l左側の耳介に塗布し、12日目にリンパ節を摘出し左右のリンパ節重量を測定した。第2群は、2.5% BAC/AOO溶液 25 μ lを、左側の耳介に10日目に塗布し、12日目にリンパ節を摘出し左右のリンパ節重量を測定した。第3群は、2.5% BAC/AOO溶液 25 μ lを、右側の耳介に1,2,3,10日目に塗布し、10日目に10% SLS/DMF溶液 25 μ l左側の耳介に塗布し、12日目にリンパ節を摘出し左右のリンパ節重量を測定した。第4群は、10% SLS/DMF溶液 25 μ lを、左側の耳介に10日目に塗布し、12日目にリンパ節を摘出し左右のリンパ節重量を測定した。

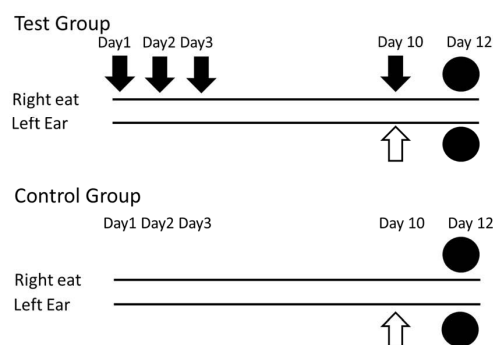


Fig.2 Test procedure for evaluation of cross-sensitization potential

Black arrows indicate the treatment of the first type of chemical, and white arrows indicate the treatment of the second type of chemical. All animals were euthanized on day 12 and their lymph nodes were excised and weighed expressed as black circle.

統計処理

皮膚感作性の陽性判定は、コントロール群と試験群左耳リンパ節重量の平均の差が含まれる95%信頼区間をt分布に基づき算出し、その下限が0より大きい場合に陽性と判定した。

結果

LLNA:DAE法の結果及び惹起濃度を変えた界面活性剤の惹起反応の検討

10% SLS及び2.5% BACを試験した結果をFig.3に示した (Fig中X軸の (R4; L1) 等の表記は、右耳耳介に4回、左耳耳介に1回の投与を行ったことを示す)。何れの場合も、試験群の左耳リンパ節重量と、コントロール群の左耳リンパ節重量に統計的優位差が認められた。この結果から、SLS及びBACが、免疫系が関与したリンパ節増殖を誘導する事が示唆された。

2.5% BACで感作し、0.25% BACで惹起した場合には、惹起反応は検出されなかった。また、0.25%濃度で感作し、0.25%濃度で惹起した場合も惹起反応は検出されなかった (Fig.4)。

BACも同様に、10% SLSで感作し、1% SLSで惹起した場合にも、惹起反応は検出されなかった。また、1%濃度で感作し、1%濃度で惹起した場合も惹起反応は検出されなかった (Fig.5)。

一方代表的な感作性物質であるDNCBを用いた場合には、0.25%で感作し、0.025%で惹起した場合にも惹起反応が検出された。一方、0.025%で感作及び惹起を行った場合には、惹起反応は認められなかった (Fig.6)。

また、惹起に用いた1% SLS、0.25% BAC、0.025% DNCBは、単回暴露において優位なリンパ節増殖を引き起こさないことが、それぞれのコントロール群の左耳の重量から示された。

即ち、今回の試験条件において、それぞれ

の暴露濃度は異なっているが、感作誘導を行った右耳において十分なリンパ節の増殖が認められた条件において、単回暴露では刺激の出ない濃度で惹起が認められたのはDNCBのみであった。

交差感作性試験法を用いた特異性の確認

10% SLSと2.5% BACを用いた交差感作性試験の結果をFig.7に示した。それぞれを暴露した試験群の右耳は、それぞれ、7.1mg及び9.3mgに増殖しており、十分な感作が生じていることが示唆された。一方いずれの場合も、試験群の左耳と、コントロール群の左耳に統計的優位差は認められず、惹起は誘発されなかった。さらに、試験群の左耳と、コントロール群の左耳のリンパ節重量は、いずれの場合もコントロール群の右耳、即ちナイーブな状態のリンパ節に比較し増加しており、十分な刺激が生じる濃度で有ることが示唆された。

本結果から、SLSとBACで認められた惹起反応には特異性がある事が確認された。

考察及び結論

LLNA法の結果が偽陽性とされる物質として、一部の界面活性剤の例が報告されている。陽イオン性界面活性剤の一種であるBACは、我々の開発したLLNA:DA法では、明確に陽性反応を示すがGPMT法では陰性である。一方BACは、稀にヒトにおいて感作を起すことがあると結論されている⁵⁾。また、陰イオン性界面活性剤の一種であるSLSは、LLNA及び我々の開発したLLNA:DA法において明確に陽性反応を示すが、BACと同様にGPMT法では陰性とされている。また、これらに関し、ヒトの皮膚感作性について、BACは、稀にアレルゲンとなり、一方SLSに皮膚感作性は無いと報告されている⁵⁾。即ち、これらに関し、ヒトにおいて皮膚感作性を引き起こす可能性はきわめて低いと考えられる。

BAC 及び SLS のアレルギー様反応誘発可能性に関する検討

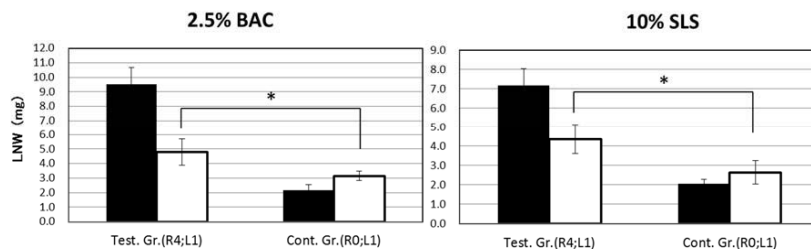


Fig.3 Results of LLNA:DAE test for BAC and SLS

The labels on the X-axis indicate the treatments. For example, *Test. Gr. (R4; L1)* indicates that the mice received four treatments of chemical to the right ear and one chemical treatment to the left ear according to the LLNA:DAE procedure shown in Fig. 1. The labels on the Y-axis indicate the lymph node weight. The black and white columns indicate the values for the right and left ears, respectively. * represents a statistically significant difference in the average lymph node weights of the left ears between the control group and the test group indicated.

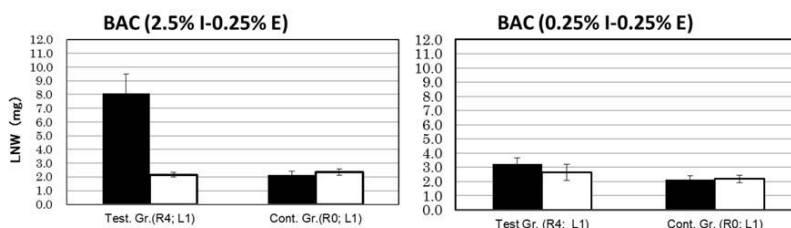


Fig.4 Results of LLNA:DAE test by combination of different BAC concentrations.

The labels on the X-axis indicate the treatments. The graph title indicates the combination of induction and challenge application. For example, *BAC (2.5% I-0.25% E)* indicates that the mice received four treatments of 2.5% BAC to the right ear and 0.25% BAC treatment to the left ear according to the LLNA:DAE procedure shown in Fig. 1. The labels on the Y-axis indicate the lymph node weight. The black and white columns indicate the values for the right and left ears, respectively.

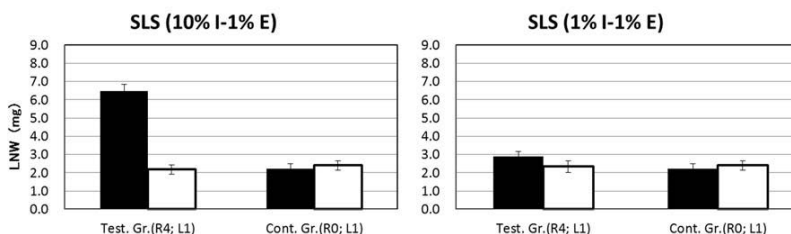


Fig.5 Results of LLNA:DAE test by combination of different SLS concentrations.

The labels on the X-axis indicate the treatments. The graph title indicates the combination of induction and challenge application dose. The test was done according to the LLNA:DAE procedure shown in Fig. 1. The labels on the Y-axis indicate the lymph node weight. The black and white columns indicate the values for the right and left ears, respectively.

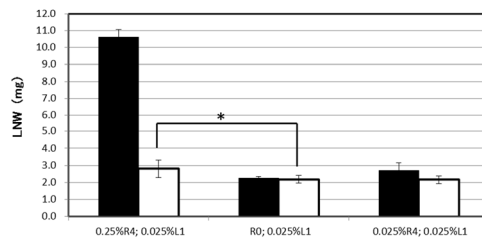


Fig.6 Results of LLNA:DAE test by combination of different DNCB concentrations.

The labels on the X-axis indicate the treatments. For example, *0.25%R4; 0.025%L1* indicates that the mice received four treatments of 0.25%DNCB to the right ear and 0.025%DNCB treatment to the left ear according to the LLNA:DAE procedure shown in Fig. 1. The labels on the Y-axis indicate the lymph node weight. The black and white columns indicate the values for the right and left ears, respectively. * represents a statistically significant difference in the average lymph node weights of the left ears between the first group and the second group indicated.

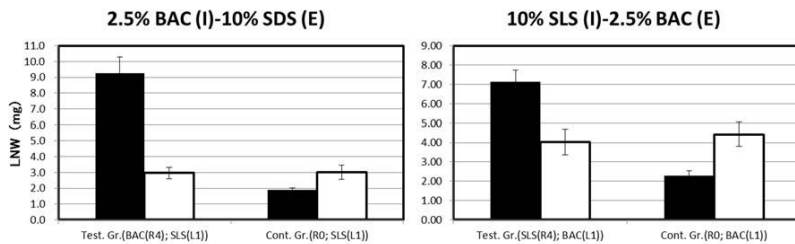


Fig.7 Results of cross-sensitization test between BAC and SLS

The labels on the X-axis indicate the treatments. For example, *Test. Gr. (BAC (R4) ; SLS (L1))* indicates that the mice received four treatments of BAC to the right ear and one SLS treatment to the left ear according to the cross sensitizing test procedure shown in Fig. 2. The graph title indicates the combination of induction and challenge application concentrations. *2.5% BAC (I) -10% SLS (E)* indicates that 2.5%BAC was used for induction and 10%SLS was used for challenge application. The labels on the Y-axis indicate the lymph node weight. The black and white columns indicate the values for the right and left ears, respectively.

一方、友田等¹⁾は、散瞳点眼剤に含まれるBACに起因する眼瞼、結膜部位のアレルギー症状の複数の発症を報告している。本報告においては、適切なコントロール群を置いたパッチテストが行われ、BACのアレルギー誘発性を検証している。山田等²⁾も、同様に点眼剤に含まれるBACが原因と考えられる過敏症状を報告している。更に、Ahn等は、BACを含む吸入剤により惹起されたアナフィラキ

シー、即ち即時型のアレルギー反応の症例を報告している³⁾。本症例では、皮膚テストと、吸入試験が行われ、いずれも陽性であったとし、IgEの関与するアレルギーで有ると推定されている。即ち、BACは、臨床現場において、遅延型と即時型の両方の反応を誘発している可能性が報告されている^{1) 3)}。

また、Ersoy等は、歯磨き剤に含まれているSLSに起因するアレルギー症例を報告し、

プリックテストでアレルギー性を検証している⁹⁾。また、Lee等も歯磨き剤に含まれているSLSに起因すると考えられる症例を2例報告し、彼等はパッチテストにより、アレルギー性を検証している¹⁰⁾。

これらの報告は、BAC及びSLSが、口腔や、眼などの粘膜に暴露した場合に、アレルギー様反応を起こす可能性を示唆していると考えられる。そこで、これら2つの界面活性剤が、LLNA法において誘導するリンパ節増殖反応が、単なる皮膚刺激性によるものか、アレルギー様反応の誘発の可能性を示すものか明らかにすることを目的に検討を行った。

LLNA:DAE法を用いて、SLS及びBACの評価を行った結果。いずれも惹起反応が認められた (Fig.3)。即ち、SLS及びBACは、LLNA:DAE法において陰性の結果を示すisopropanolやlactic acid等の他の刺激性物質と異なり¹⁶⁾、免疫的な反応を惹起すること、即ちアレルギー様反応を誘発する事が示唆された。

皮膚感作性等、アレルギー症状の特徴の一つとして、一度感作が成立した個体においては、初回暴露では皮膚の炎症などの刺激性を示さない濃度においても、炎症などが惹起されることが知られている。そこで、SLSとBACにおいても、刺激の出ない濃度で惹起反応が引き起こされるか否かを検討した。その結果、陽性対照としたDNCBにおいては、刺激の出ない濃度 (0.025%) で惹起反応が認められたが、SLS (1%) とBAC (0.25%) では惹起反応は認められなかった (Fig4,5,6)。Aleksic等によれば、DNCBは、濃度に依存せずヒトアルブミンの特定のアミノ酸を修飾するのに対し、SLS及びBACは特定のアミノ酸を修飾せず、ヒトアルブミンを変性させると報告している²¹⁾。今回明らかになった、BAC及びSLSとDNCBの濃度による惹起反応の違いは、このタンパク質修飾のメカニズムの違いに起因している可能性もあり、今後検

討が必要である。

次にLLNA:DAE法でSLS及びBACにより認められた惹起反応が、刺激性による非特異的な反応か、それとも、免疫系の関与する特異的な反応か検証するために、もしくはそれぞれに特異的な反応か確認するために、交差感作性試験法を用いて検討した。

10% SLSと2.5% BACを用いた交差感作性試験の結果をFig.7に示した。BACで感作し、SLSで惹起した場合、SLSで感作しBACで惹起したいずれの場合も惹起反応は認められなかった。即ち、LLNA:DAE試験で認められた惹起反応に物質特異性がある事が確認された。

以上の結果は、LLNA法や、LLNA:DA法で報告されていた陽性結果が、単純な皮膚刺激性に起因するものではなく、粘膜暴露など特定の条件下において、BAC及びSLSがアレルギー様反応を誘発する可能性を示唆する結果であると結論した。

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) 友田隆子, 岸本伸子, 井口伸子, ほか. 散瞳点眼剤による外眼部アレルギー反応. 臨眼 1985; 39(1) : 57-61
- 2) 山田利津子, 山田誠一, 中村正夫, ほか. 点眼剤の保存剤塩化ベンザルコニウムによる過敏反応を認めた1症例. 眼科臨床医報 1988; 82(3) : 470-472.
- 3) 泉裕子, 山出良一. 下眼瞼の硬結を主徴とした点眼剤中の塩化ベンザルコニウムによる接触皮膚炎. 皮膚病診療 2009; 31(11) : 1271-1274
- 4) Ahn Y, Kim, S-H. Anaphylaxis Caused by Benzalkonium in a Nebulizer Solution. J Korean Med Sci 2004; 19: 289-290.
- 5) Basketter DA, Alepee N, Ashikaga T,

- Barroso J. et al. Categorization of chemicals according to their relative human skin sensitizing potency. *Dermatitis* 2014; 25: 11-21.
- 6) Ersoy M, Tanalp J, Ozel E. et al. The allergy of toothpaste: a case report. *Allergol. et. Immunopathol* 2008; 36(6) : 368-70.
- 7) Lee A-Y, Yoo A-H, Oh J-G. et al. 2 cases of allergic contact cheilitis from sodium lauryl sulfate in toothpaste. *Cont Derm* 2000; 42: 111.
- 8) OECD. *OECD guideline for the Testing of Chemicals*. Test No.406. Skin sensitization, adopted July 1992. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development 1992.
- 9) OECD. *OECD guideline for the Testing of Chemicals*. Test No.429. Skin sensitization. Local Lymph Node Assay, adopted July 2010. Paris, France. Organization for Economic Cooperation and Development 2010.
- 10) OECD. *OECD guideline for the Testing of Chemicals*. Test No.442A. Skin sensitization. Local Lymph Node Assay: DA, adopted July 2010. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development 2010.
- 11) OECD. *OECD guideline for the Testing of Chemicals*, Test No.442B. Skin sensitization. Local Lymph Node Assay BrdU-ELISA, adopted July 2010. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development 2010.
- 12) Magnusson B, Kligman A M. The identification of contact allergens by animal assay, The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol* 1969; 52,: 268-276.
- 13) Buehler E V. Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. *Archives of Dermatology* 1965; 91: 171-177.
- 14) Grindon C, Combes R, Cronin TD. et al. An integrated Decision-tree Testing Strategy for Skin Sensitization with Respect to the Requirements of the EU REACH Legislation. *ATLA* 36 Suppl 2008; 1: 75-89.
- 15) Basketter DA, Ball N, Ball. et al. Application of a weight of evidence approach to assessing discordant sensitization datasets: Implications for REACH. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009; 55: 90-96.
- 16) Montelius J, Wahlkvist H, Boman A. et al. Murine Local Lymph Node Assay for Predictive Testing of Allergenicity: Two irritants Caused Significant Proliferation. *Acta Der Venereo(Stockh)* 1998; 78: 433-437
- 17) Yamashita K, Shinoda S, Hagiwara S. Development of LLNA: DAE: a new local lymph node assay that includes the elicitation phase, discriminates borderline-positive chemicals, and is useful for cross-sensitization testing. *J Toxicol Sci* 2014) ; 39: 147-161.
- 18) Yamashita K, Shinoda S, Hagiwara S. et al. Further development of LLNA: DAE method as stand-alone skin-sensitization testing method and applied for evaluation of relative skin-sensitizing potency between chemicals. *J Toxicol Sci* 2015; 40: 137-150.
- 19) Yamashita K, Shinoda S, Hagiwara S. et al. Unsaturated fatty acids show clear elicitation responses in a modified local lymph node assay with an elicitation phase, and test positive in the direct peptide reactivity assay. *J Toxicol Sci* 2015; in press.
- 20) Idehara K, Yamagishi G, Yamashita K. et al. Characterization and evaluation of a modified local lymph node assay using ATP content as a non-radio isotopic endpoint. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2008; 58: 1-10.
- 21) Aleksic M, Pease CK, Basketter DA., et al. Investigating protein haptenation mechanisms of skin sensitizers using human serum albumin as model protein. *Toxicol in Vitro* 2007; 21: 723-733.

Assessment of the allergenic potency of benzalkonium chloride and sodium lauryl sulfate

Kunihiko Yamashita^{1,3)}, Shinsuke Shinoda²⁾, Saori Hagiwara²⁾, Hiroshi Itagaki³⁾

1) Daicel corporation

2) Drug Safety Testing Center

3) Yokohama National University

Abstract

To investigate the allergenic potential of benzalkonium chloride(BAC) and sodium lauryl sulfate(SLS), we employed the modified local lymph node assay that included an elicitation phase (LLNA:DAE), and a cross-sensitization test. In the LLNA:DAE test, BAC and SLS showed clear elicitation responses. However, these chemicals did not show cross-sensitizing effects. The results indicate that these chemicals induce specific immune responses and are potentially allergenic.

Background and aim

BAC and SLS are widely used in daily life as ingredients in disinfectants or toiletries. BAC and SLS showed positive results for skin sensitization tests, such as the local lymph node assay (LLNA) or the LLNA:DA. However, these results were recognized as false positive when the skin sensitization tests were performed in guinea pigs or humans. On the other hand, in some clinical cases these chemicals have been reported to induce allergic responses when used in eye drops or toothpaste. Thus, it was unclear if the positive results obtained for these chemicals in the LLNA or the LLNA:DA tests were due to specific immune responses or nonspecific immune responses. Therefore, in this study we investigated if cell proliferation in the lymph nodes, induced by these chemicals in the LLNA or the LLNA:DA tests, is a chemical-specific immune response.

Materials and Methods:

To evaluate the sensitization potential of BAC and SLS, two groups of mice were used. The first test group of mice was treated with chemical solution on days 1, 2, and 3 on the dorsum of the right ear and treated on day 10 on the dorsum of both ears. The second control group of mice was treated with chemical solution on day 10 on the dorsum of the left ear. Statistically significant difference was observed in the weight of the lymph nodes from the left ears between the two groups, indicating that the cell proliferation in the lymph node was an immune-specific response. Next, to evaluate the chemical specificity of the observed immune response towards each chemical, we performed the cross-sensitization test using these two chemicals.

Results and Discussion

It was observed that 2.5% BAC and 10% SLS induced elicitation response as determined using the LLNA:DAE method. Furthermore, in the cross-sensitization test, 2.5% BAC and SLS did not show cross-sensitization with each other. Thus, these results indicate that the cell proliferation in the lymph nodes induced by BAC and SLS is not only a specific immune response but is also specific for each chemical. These results and previous clinical reports suggest that BAC and SLS have the potential to induce allergic responses in humans.

Key words :

Skin-sensitization test, LLNA, elicitation

原 著

海外出張中のヨモギ花粉吸入曝露が原因として疑われた 再発性アナフィラキシーの一例

宮田祐人¹⁾、鈴木慎太郎^{1,2)}、宇野知輝¹⁾、相良博典¹⁾

1) 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

2) イェテボリ大学 医学部・臨床栄養学部 クレフティングリサーチセンター

要 約

症例は50歳男性。日本ではアレルギー性疾患の既往はなかったが、5年前からのカザフスタンへのお出張中に花粉症を発症した。帰国後、花粉症は改善していたが、2014年秋にカザフスタンへ10日間出張した際に眼瞼浮腫、呼吸困難感を認めた。帰国後更に重症化し近医にてアナフィラキシーと診断され、ステロイド投与で改善した。1年前にも同国滞在中にアナフィラキシーの既往がある。原因の精査目的で当院を受診した。血液検査で血清中のヨモギ花粉特異的IgE抗体価が6.36UA/ml(class3)と高値を示し、アレルゲンコンポーネント検査ではヨモギ花粉の主要なアレルゲンであるArt v1とArt v3が陽性を示した。吸入負荷試験の代用としてヨモギの精製花粉を用いた好塩基球活性化試験を行い、強陽性反応を認めた。問診ならびに検査結果よりヨモギ花粉症と診断した。ヨモギ花粉の吸入曝露が多い地域で感作を受け、出張時期が曝露量の多い時期と重なりアナフィラキシーもしくは血管浮腫を続発したのではないかと推察した。患者には多量のヨモギ花粉の吸入曝露を回避するよう指導し、勤務先にはヨモギの植生が盛んな地域へのお出張を避けた配置転換を依頼した。ヨモギ花粉のアレルゲンは強力なT細胞の応答を惹起し、他の花粉に比して全身性のアレルギー症状を呈しやすいとされるが、本例のようにアナフィラキシーを繰り返した症例の報告は稀少である。

キーワード：ヨモギ、花粉症、カザフスタン、アナフィラキシー、職業アレルギー

はじめに

季節性アレルギー性鼻炎、結膜炎のうち、花粉が原因となり、(発作性・反復性の)くしゃみ・(水様性)鼻漏・鼻閉・目のかゆみなどを引き起こす症状、症候群を花粉症と呼称する。花粉症の原因となる花粉は季節や地域により差異があるが、主にスギ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギなどで、とくに欧米諸

〒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

宮田 祐人

電話：03-3784-8532

Fax：03-3784-8742

E-MAIL：fourdimensions28@gmail.com

外国と比較して本邦ではスギ花粉症が春季に多く、低木や雑草類による花粉症が晩夏から秋季に目立つ。花粉症の主要症状の多くは局所に留まるが、十分な治療に欠けると日常生活におけるQOLやパフォーマンスの低下¹⁾につながる事が報告されている。また近年では、食物アレルギーの一病型として口腔アレルギー症候群 (Oral allergy syndrome; OAS) やときにアナフィラキシーを呈するPollen Fruits Allergy Syndrome (PFAS) への関与も周知されるようになった。しかし、花粉症自体が重篤な全身症状であるアナフィラキシーや血管浮腫を惹起する報告は稀少である。今回、我々はカザフスタンへの長期出張中に発症したヨモギ花粉症に続発したアナフィラキシーを疑った一例を経験したので報告する。

症 例

50歳 男性

主訴：眼瞼浮腫、呼吸困難感

現病歴：総合商社勤務で2011年3月～2014年3月までカザフスタン、主にアルマトイ (Алматы, 英: Almaty) へ長期出張していた。2014年9月中旬に10日間カザフスタンへ再度出張し、帰国する直前に眼のかゆみ、鼻汁、くしゃみを認めたが経過観察していた。全期間中、眼脂や膿性鼻漏、発熱は認めなかった。帰国後の9月22日夜間より症状が更に増悪し、眼瞼浮腫、呼吸困難感を訴えたため、近医救急外来を受診し原因不明のアナフィラキシーと診断され、緊急入院し副腎皮質ステロイド薬の点滴静注により2～3時間で改善した。退院後、アナフィラキシーの原因精査目的で当院を受診した。

既往歴：花粉症 カザフスタンへの長期出張前には、アレルギー性鼻炎や花粉症の症状は認めなかったが、同国に滞在中の2012年から反復性のくしゃみ、水様性の鼻漏、鼻閉などのアレルギー性鼻炎様症状を認めるように

なった。原因は未精査。

アナフィラキシー 2013年夏 (正確な日付は不明) にも今回と同様の全身症状を認めたエピソードがあり、カザフスタンの病院にて原因不明のアナフィラキシーの診断で副腎皮質ステロイド薬の点滴静注を行い改善した。特定の薬剤の長期服用歴は特になく、前回および今回の症状が出現する4～6時間前に摂取した卵、パン、メロン、スイカ、ハチミツなどを帰国後も再摂取していたが症状は再発しなかった。

ほかにアトピー性皮膚炎 (未治療)、大腸ポリープ、睡眠時無呼吸症候群がある。

アレルギー：特記すべき事項なし、喘息 (-)、蕁麻疹 (-)、接触性皮膚炎 (-)

家族歴：特記すべき事項なし

喫煙歴：ない 飲酒歴：機会飲酒

職業歴：総合商社勤務

当院受診時の身体所見：意識清明、平常時、皮膚に異常所見認めない。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。

検査結果

血液検査

当院受診時 (無症状時) に行ったfluorescence enzyme immunoassay (FEIA) (表1) ではヨモギ、ニガヨモギ、フランスギク、タンポポなどのキク科の植物で強い陽性反応が得られた。また、患者血清を用いてアレルギーコンポーネント特異的IgEについても検査した (ISAC[®]、ファディア、東京)。(表2) ヨモギの主要なアレルゲンコンポーネントである *Art v 1* と *Art v 3* に対するIgEが陽性を示した。

好塩基球活性化試験 (Basophil Activation Test: BAT) (表3)

患者より花粉吸入曝露試験、食物経口負荷試験の同意が得られず、それらの代用として患者の全血を用いてBATを行った。各種花

粉の原末（和光純薬、東京）およびカザフスタン産のハチミツ（製造会社および蜜源不明）を取り寄せ抗原とした。ヨモギ花粉では低濃度から強い陽性反応が得られた。他の花粉や食品に対する検査では明らかな陽性反応は得られなかった。なお、陰性対照者での検討は未施行である。

2014年9月の東京における花粉飛散状況（表4）²⁾

患者勤務地である東京都心部では、発症した時期に一致してヨモギ花粉飛散のピークを認めた。実際に患者が吸入した花粉の量は推定できないが、他の時期に比して多量に曝露したと考えた。

表1 受診時検査所見

血液	生化学	Cap FEIA	UA/ml	Class
WBC	5600 / μ l	TP 7.4 g/dl	ヨモギ 6.36	3
Neut	48.7 %	Alb 4.7 g/dl	ニガヨモギ 3.76	3
Lyumh	34.5 %	T-Bil 1.0 mg/dl	フランスギク 2.09	2
Mono	5.3 %	BUN 11.5 mg/dl	タンポポ 1.17	2
Eo	10.3 %	Cre 0.79 mg/dl	ダニ 0.86	2
Baso	1.2 %	UA 7.0 mg/dl	ハウスダスト 0.79	2
RBC	496万 / μ l	AST 16 U/l	カエデ 0.60	1
Hb	14.9 g/dl	ALT 23 U/l	ブタクサ 0.54	1
Ht	42.4 %	LDH 161 U/l	ブタクサモドキ 0.44	1
Plt	29.3万 / μ l	ALP 223 U/l	オオブタクサ 0.39	1
		γ -GTP 39 U/l	ハンノキ <0.1	0
		CK 75 U/l	シラカンバ <0.1	0
免疫学		Amy 37 U/l	スギ <0.1	0
IgE	36U/ml	Na 142.6 mEq/l	ヒノキ <0.1	0
		K 4.1 mEq/l	セロリ <0.1	0
		Cl 106.6 mEq/l	カンシューナツ <0.1	0

表3 受診時検査所見(BAT:好塩基球活性化試験)

アレルギー名		濃度1 (10 μ g/ml)	濃度2 (1 μ g/ml)	濃度3 (0.1 μ g/ml)	陽性対照	活性化率 (%)	71.1%
ヨモギ花粉	活性化率 (%)	80.0%	83.1%	87.7%		蛍光強度	143.7
	蛍光強度	183.5	201.5	234.0			
シラカンバ花粉	活性化率 (%)	2.6%	3.6%	2.6%	陰性対照	活性化率 (%)	2.9%
	蛍光強度	26.0	26.7	25.4		蛍光強度	25.4
ブタクサ花粉	活性化率 (%)	57.2%	11.0%	5.7%			
	蛍光強度	98.6	33.2	28.4			
ハチミツ	活性化率 (%)	35.4%	4.7%	4.0%			
	蛍光強度	63.4	27.8	27.2			
ヨモギ餅	活性化率 (%)	54.7%	6.6%	4.3%			
	蛍光強度	102.0	29.4	26.4			

経過と今後の対応

発症前に摂取していた食物に関しては日常生活での除去を解除し、患者の自由に飲食を許可したが症状は再発しなかった。検査結果より感作が成立し、BATでも強い反応を認めたヨモギ花粉が本例における諸症状の原因と推察した。国内外問わず、ヨモギ花粉の多量曝露によりアレルギー症状の再発リスクが考えられ、ヨモギ花粉の多量飛散時期には予防策としてH₁拮抗薬の定期的な服用やマスク、ゴーグル、手袋などによる花粉曝露に対する保護を指示した。また、勤務先の業務内容より再度の長期海外出張の可能性が懸念されたため、ヨモギ花粉の大量吸入曝露リスクのある地域への出張を回避してもらえよう適切な配置転換について産業医を通じて依頼した。また、完全な抗原回避が困難な状況を

表2 受診時検査所見(アレルゲンコンポーネント)

雑草											
Amb a 1	Art v 1	Art v 3	Pla 1 1	Par j 2	Sa l k 1						
U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス
<0.1	0	4.68	3	0.409	1	<0.1	0	<0.1	0	<0.1	0
樹木											
Ole e 1	Ole e 7	Ole e 9	Bet v 1	Bet v 2							
U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス
<0.1	0	<0.1	0	<0.1	0	<0.1	0	<0.1	0		
樹木											
Bet v 4	Bet v 6	Pla a 1	Cup a 1								
U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス	U/ml	クラス
<0.1	0	<0.1	0	<0.1	0	<0.1	0	<0.1	0		

表4 2014年9月の東京における花粉飛散状況

		飛散量 (個/cm ²)					
		花粉の種類					
測定地域	測定時期	スギ	ヒノキ	イネ科	ブタクサ科	ヨモギ属	カンムクサ
千代田区	平成26年						
	9/1~9/7	0.0	0.0	0.3	0.6	0.0	0.0
	9/8~9/14	0.0	0.0	1.5	7.1	0.6	2.4
	9/15~9/21	0.0	0.0	0.9	11.4	1.2	10.8
	9/22~9/28	0.0	0.0	2.4	4.8	2.1	12.7
杉並区	9/29~10/5	0.0	0.0	2.7	0.0	1.2	3.3
	9/1~9/7	0.0	0.0	1.2	1.8	0.9	0.6
	9/8~9/14	0.0	0.0	0.3	8.0	2.7	3.1
	9/15~9/21	0.0	0.0	0.6	12.2	2.4	10.4
	9/22~9/28	0.0	0.0	2.1	3.6	0.6	13.0
多摩	9/29~10/5	0.3	0.0	2.4	1.2	0.6	3.7
	9/1~9/7	0.0	0.0	0.6	2.8	0.0	0.6
	9/8~9/15	0.0	0.0	2.4	9.2	0.3	4.7
	9/16~9/21	0.0	0.0	2.1	7.1	3.1	0.9
	9/22~9/28	0.0	0.0	4.0	5.9	0.0	3.7
	9/29~10/5	0.3	0.0	1.2	1.5	0.6	1.5

患者の勤務地である港区に隣接する千代田区（都中心部）では9月3週目~5週目がヨモギ花粉飛散のピークであった。

想定して副腎ステロイド内服薬や、自己注射式アドレナリン製剤（エピペン®）の携帯を提案した。診断、指導後は症状の再燃を1年間以上認めていない。

考 察

就業中に労働者を死に至らしめる可能性を鑑みて、アナフィラキシーや血管浮腫は職業アレルギーとしては最重症の病態である。本例では曝露試験こそ実施出来なかったが、アレルギーコンポーネント特異的IgEやBATなど分子アレルギー学的な検査を組み合わせることにより、アナフィラキシーの原因を特定し患者とその勤務先への情報提供を行うことでアレルギー症状の再発を防ぐことが可能になった。

本例ではヨモギ花粉への曝露量が多い地域や時期にてアレルギー症状が顕在化しており、本例を1) ヨモギ花粉によるアレルギー性鼻炎、結膜炎と診断し、2) 花粉を大量に吸入（経気道）もしくは嚥下（経口）曝露したために生じたアナフィラキシー（もしくは血管浮腫）が続発した、と推察した。原因アレルギーゲンとしては*Art v 1*もしくは*Art v 3*を考えた。

ヨモギ (*Artemisia*) *Artemisia indica* var. *maximowicz*は夏から秋にかけて植生するキク科の多年草で、主に北半球の温帯に広く分布している。日本では野山に多く植生しており、その種類は豊富で欧米で植生している種とは一部異なるとされる。欧州や中央アジアでは晩夏から秋にかけての花粉症の主要な原因であり全花粉症患者の15%程度が罹患していると考えられている³⁾。食用として、日本では蓬餅や蓬蕎麦、欧州ではアブサンというリキュールが知られている。またキク科の食物はセロリ-ヨモギ-スパイス症候群やセロリ-カモミール症候群などのように多種の食

物に対して交差反応を示し、従来OASを呈することが多いクラス2食物アレルギーでも例外的に全身症状が誘発されやすいことが指摘されている。ヨモギアレルギーの患者の25%はセロリやハチミツ、ヒマワリの種、カモミールやピスタチオなどにも反応を認めると報告されている。本例ではハチミツ、野菜、フルーツによるアレルギー症状は血液検査や除去食解除などにより否定し得た。

ヨモギアレルギーのアレルゲンは、現在のところ*Art v 1*から*Art v 6*までの6種類に高分子量の*Art v 60kDa*を加えた7種類が同定されている^{3) 4)}。今回、原因アレルゲンとして考えた*Art v 1*はディフェンシンと呼ばれる分子量が28kDaほどのオリゴペプチドで構成されており、強いT細胞の応答を引き起こす⁵⁾。ヨモギアレルギー患者の79~95%は*Art v 1*に反応し、複数のエピトープと結合する他の一般的な雑草のアレルゲンと比較して*Art v 1*は単一のエピトープと結合しやすいと言われている⁶⁾。いつ、どこで本例がヨモギに感作し、花粉症を発症したかは後方視的には同定困難であるが、カザフスタンでアレルギー性鼻炎における原因抗原を調べた研究ではニガヨモギが7割弱と大部分を占めており⁷⁾、カザフスタンにおけるヨモギ花粉の吸入曝露により感作が成立する可能性は、居住地域にもよるが日本と比較して高いと考えられる。今回花粉症を発症した原因としてはカザフスタンの中でもアルマトイは山間地で絶え間なく吹く山風により花粉吸入のリスクが高い場所と想定される。同地に長期滞在したためヨモギ花粉に容易に感作し花粉症を発症したと推察した。外務省在外公館医務官情報でも山麓地域における花粉症の発症について注意喚起が見られる⁸⁾。

また、本例にてヨモギ花粉症にアナフィラキシーが続発した原因に関しては以下のよう

に推察した。ヨモギ花粉症では一般的なシラカバ花粉症などと比較して蕁麻疹、血管運動性浮腫、気道症状、アナフィラキシーショックなどの重症のOASを呈することが多いと報告されており^{9) 10)}、シラカバおよびヨモギの特異抗体の高い患者と症状を比較した報告ではシラカバ特異抗体の高いOAS患者では口腔咽頭症状を主体として全身症状を呈することが少ないのに対してヨモギ特異抗体の高いOAS患者では全身症状を呈する重症例が比較的多い傾向を認めた¹¹⁾。以上からヨモギ花粉自体の抗原性が他の吸入抗原と比較して高い可能性や、前述したヨモギ花粉の主要なアレルゲンコンポーネントであるArt vsの生理学的特徴が関連している可能性を考えた。しかし、実際にヨモギ花粉症に続発したアナフィラキシーや血管浮腫の報告は稀少である。本例のようにクラス2食物アレルギーの関与を欠き、飛散した花粉の吸入曝露だけで発症を繰り返した症例は見られず、出張先である中央アジア、カザフスタンの地域特性が関与している可能性も考慮した。カザフスタン南部にはセメンシナ*Artemisia cina*; *Levant wormseed*のような非常に希少なヨモギ属の植物が植生しており、ヒトに対するアレルゲン性や組織傷害性が他種と異なるのかもしれない。また、ディーゼルや黄砂、東アジアの土砂は気道におけるアレルギー反応を増強するアジュバントとして作用することが知られており、本例では中央アジアの土砂にも同様のはたらきがあった可能性も考えた。

今回、我々はカザフスタンへ長期海外出張中に発症した花粉症により重篤な全身症状を呈したアナフィラキシーの一例を経験した。本症例は海外出張中にヨモギ花粉を大量曝露したことから発症しており、最も効果の高い予防策は配置転換による抗原吸入の回避であるが、職場の理解を得るためには、アレルギー専門医が勤務先企業の産業医とともに①原

因アレルゲンを正確に同定し、②それに対する正しい回避の必要性の理解を求め、③就業中に再発、重症化した際の対応策を協議し、労働環境を改善できるような働きかけが必要である。また、今後花粉の低濃度曝露時や日本国内でも症状が再燃・再発し重症化するようであれば、ヨモギの精製アレルゲン (Art vs) を用いた免疫療法も治療法の1つと成りうる可能性が考えられた。

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。

引用文献

- 1) 荻野敏, 入船盛弘, 坂口喜清, ほか. アレルギー性鼻炎患者におけるQOL (第2報) スギ花粉症のQOLと背景因子. 耳鼻と臨床 2000; 46 (3): 223-229
- 2) 東京都健康安全研究センター 平成26年 夏から秋の花粉飛散情報 (2016年1月8日閲覧) 基に著者ら改編・作成 http://www.tokyo-eiken.go.jp/kj_kankyo/kafun/h26-souhon/
- 3) Wopfher N, Gadermaier G, Egger. M, et al. The spectrum of allergens in ragweed and mugwort pollen. Int Arch Allergy Immunol 2005; 138: 337-346
- 4) Lombardero M, Garcia-Selles J, Polo F, et al: Prevalence of sensitization to *Artemisia* allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1415-1421
- 5) Schmid-grendelmeier P, Holzmann D, Himly M, et al. Native Art v 1 and recombinant Art v 1 are able to induce humoral and T cell-mediated in vitro and in vivo responses in mugwort allergy. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(6): 1328-36
- 6) Jahn-schmid B, Fisher GF, Bohle B, et al; J Allergy Clin Immunol Antigen presentation of the immunodominant T-cell epitope of the major mugwort pollen allergen, Art v 1,

- is associated with the expression of HLA-DRB1 *01. 2005; 115(2): 399-404
- 7) Saule ZHUMAMBAYEVA, Rafail ROZENSON, Marina MORENKO, et al. The Peculiarities of Different Types of Chronic Rhinitis in Children and Adolescents in Kazakhstan Iranian J Publ Health 2013; 42 (4): 374-379.
- 8) 外務省 渡航関連情報 在外公館医務官情報 カザフスタンを参照 (2016年1月8日閲覧)
<http://www.mofa.go.jp/mofaj/toko/medi/europe/kazakh.html>
- 9) Pauli G, Bessot JC, Dietemann-Molard A, et al. Celery sensitivity: clinical and immunological correlations with pollen allergy Clin Allergy 1985; 15(3): 273-9.
- 10) Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, et al. The oral allergy syndrome. Ann Allergy; 1988; 61: 47-52.
- 11) 朝倉光司, 本間朝, 山崎徳和, ほか. 口腔内アレルギー症候群と各種花粉感作、特にヨモギ花粉感作との関連性. アレルギー 2006; 55(10): 1321-1326

A case of recurrent anaphylaxis due to exposure to mugwort pollen inhalation during an overseas business visit

Yoshito Miyata¹⁾, Shintaro Suzuki^{1,2)}, Tomoki Uno¹⁾, and Hironori Sagara¹⁾

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

2) Krefting Research Centre, University of Gothenburg

Abstract

A 50-year-old Japanese man developed pollinosis while he was overseas business visit to Kazakhstan for three years. His symptoms improved after returning to Japan. In autumn 2014, the patient made a business trip to Kazakhstan and developed eyelid swelling and dyspnea within 10 days. The symptoms gradually got worse during his stay there, and he was subsequently diagnosed with anaphylaxis and recommended hospitalization by his doctor after returning to Japan. His symptoms improved with intravenous administration of corticosteroids. The patient reported that he had experienced similar symptoms in Kazakhstan 1 year ago, and thus visited our hospital to investigate the cause of the pollinosis and recurrent anaphylaxis. Blood test results showed high concentrations of mugwort-specific IgE titers at 6.36 UA/ml(class 3) . Moreover, an analysis of the allergen components using the patient's serum yielded positive results for Art v1 and Art v3, which are important indicators for mugwort pollen allergy. A basophil activation test using refined mugwort pollen was performed instead of a provocation test, which also demonstrated prominently positive results. Therefore, we diagnosed the patient with mugwort pollen allergy and speculated that it was associated with the anaphylaxis or angioedema observed while the patient was exposed to large quantities of mugwort pollen. The patient was instructed to restrict exposure to mugwort pollen. He asked his company to transfer him to a location without conspicuous mugwort vegetation.

Previous studies have reported that mugwort pollen induces a strong T cell response and causes systemic allergic symptoms compared to other types of pollen. However, a case of recurrent anaphylaxis after inhalant exposure to mugwort pollen, such as the one presented herein, is rare.

Keywords:

Mugwort(Wormwood) , Pollinosis, Republic of Kazakhstan, Anaphylaxis, Occupational allergy

原 著

気管支喘息、COPDにおけるバイオマーカーと大気汚染物質： GSTP1 遺伝子多型の影響

乾 俊哉¹⁾、中本啓太郎¹⁾、佐田 充¹⁾、辻 晋吾¹⁾、中村益夫¹⁾、本多紘二郎¹⁾
渡辺雅人¹⁾、小川ゆかり¹⁾、小出 卓¹⁾、高田佐織¹⁾、横山琢磨¹⁾、倉井大輔¹⁾
皿谷 健¹⁾、石井晴之¹⁾、松崎博崇²⁾、野口智史²⁾、三上 優²⁾、堀江真史²⁾
金 俊行³⁾、小山ひかり³⁾、和田裕雄^{1,4)}、山内康宏²⁾、幸山 正³⁾、滝澤 始¹⁾

1) 杏林大学医学部呼吸器内科

2) 東京大学医学部呼吸器内科

3) 帝京大学医学部附属溝口病院第四内科

4) 順天堂大学医学部公衆衛生学講座

要 旨

〔背景・目的〕気管支喘息やCOPD等の慢性気道炎症疾患への大気汚染物質の影響は、未解明な点が多い。また、抗酸化酵素であるGSTP1の遺伝子多型における酸化ストレス感受性に関する検討が幾つか行われている。今回我々は、気管支喘息やCOPDにおけるバイオマーカーと大気汚染物質の関連性を、GSTP1 遺伝子多型の観点から検討した。

〔方法〕患者の全血検体よりDNAを抽出し、PCRにて119例のGSTP1 遺伝子型を判定した。血清IL-6・IL-8・H₂O₂濃度、呼気NO濃度、呼気凝集液中H₂O₂濃度を測定し、これらの採取前月の大気中NO₂・NO_x・PM_{2.5}の平均濃度との相関分析を行った。

〔結果〕臨床背景は、平均年齢が58歳。男性が63例。疾患は、気管支喘息が82例、COPDが23例、ACOSが14例。GSTP1 遺伝子型は、AA typeが63例、AG typeが55例、GG typeが1例。AA typeの群にて、前月の大気中NO₂($p=0.023$, $r=0.312$)・NO_x($p=0.033$, $r=0.293$) 平均濃度は呼気NO濃度と正の有意相関を示した。AG typeの群にて、前月の大気中NO₂($p=0.011$, $r=0.350$)・NO_x($p=0.009$, $r=0.358$) 平均濃度は血清IL-6濃度と正の、前月の大気中PM_{2.5}平均濃度は呼気NO($p=0.026$, $r=-0.325$)・血清IL-6($p=0.034$, $r=-0.293$) 濃度と負の有意相関を示した。

〔結論〕慢性気道炎症疾患におけるGSTP1 遺伝子型のAA typeとAG typeとの間で前月の大気汚染物質平均濃度に対するバイオマーカーの発現に差異がみられ、GSTP1 遺伝子多型が大気汚染関連の酸化ストレス感受性を修飾している可能性が示唆された。

キーワード：大気汚染、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、酸化ストレス、glutathione-S-transferase P1 遺伝子多型

〒181-8611

東京都三鷹市新川6-20-2

杏林大学医学部 呼吸器内科

乾 俊哉

TEL : 0422-47-5511

FAX : 0422-44-0645

E-mail : raicho_seven@yahoo.co.jp

諸言

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease ; COPD) は、共に罹患率が高い慢性気道疾患であり、種々の気道炎症を基盤とする閉塞性換気障害という共通点が存在する。それぞれ特有とされて

きた諸指標の差異も、絶対的ではない事が明らかとなっており、気道炎症のバイオマーカーにも共通する項目が存在すると考えられている。更に近年、asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) という概念も注目を集めている。

また本邦において、いわゆる工業地帯周辺部を中心とした大気汚染は、行政や産業界の努力もあり、かつてより落ち着きつつある。しかし自動車の普及に伴い、排気ガスに主に含まれる窒素酸化物や粒子状物質が、大気汚染物質として現在問題となっている。粒子状物質である particulate matters with aerodynamic diameter less than 2.5 μm (PM_{2.5}) については、排気ガスからだけではなく、海外からの越境大気汚染も深刻である。

気管支喘息やCOPDといった慢性気道炎症疾患への大気汚染物質の影響は、様々なアプローチによる研究が行われているものの、そのメカニズムは未だ充分には解明されていない。一つの機序として、nuclear factor κ B (NF κ B) や nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2) といった転写因子を介した気道上皮細胞の炎症サイトカイン分泌の調節機構に、活性酸素が関わる事が考えられている¹⁻³⁾ (図1)。抗酸化酵素である glutathione-S-transferase (GST) P1 はその遺伝子型として、ホモ野生型 (AA type・GG type) やヘテロ変異型 (AG type) を示し、これらの比較に基づいた慢性気道炎症疾患と大気汚染に関する検討が、幾つか行われている⁴⁻⁸⁾。

今回我々は、気管支喘息やCOPDにおけるバイオマーカーと大気汚染物質の関連性を、GSTP1 遺伝子多型の観点から検討した。

方法

症例は、2012年1月～2015年2月に当院当科において、倫理委員会の承認の下、同意を得られ、GSTP1 遺伝子型が同定できた119

例。疾患の明らかな急性増悪所見を認めている、あるいは治癒していない悪性腫瘍を有している等の症例は除外した。

全血検体よりDNAを抽出し、東京大学医学部呼吸器内科にて、特異的プライマーを用いた polymerase chain reaction (PCR) により GSTP1 遺伝子型を判定した。また、採血にて血清を、R-tube法にて呼気凝集液を検体として採取した。血清 interleukin (IL)-6・IL-8 濃度は enzyme-linked immunosorbent assay 法にて、血清と呼気凝集液の H₂O₂ 濃度は d-ROMs テスト[®] (Diacron社製, Parma, Italy) にて測定した。呼気NO濃度は NIOX MINO[®] (Aerocrine社製, Stockholm, Sweden) を用いて online 法で測定した。これらの検体採取前月の大気中 NO₂・NO_x・PM_{2.5} の平均濃度との相関分析を、GSTP1 遺伝子型別の AA、AG type の2群で行った。統計学的手法は、 χ^2 独立性の検定、マン・ホイットニ検定、スピアマン順位相関係数の検定を用いた。

本研究は、独立行政法人環境再生保全機構の環境保健調査研究費により行われた。

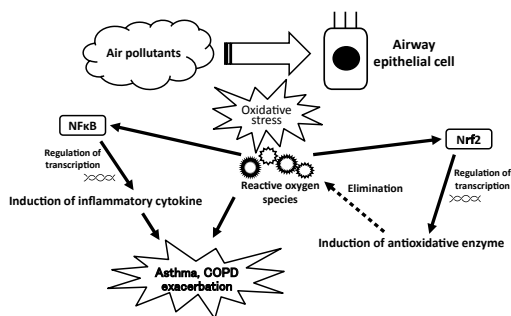


図1 The relationship between oxidative stress and airway inflammation due to air pollutants (Modified from literature 3)

Influences of air pollutants on asthma and COPD are poorly understood. It is considered that reactive oxygen species are involved in transcriptional regulation of airway inflammatory cells via factors such as NF κ B and Nrf2.

結果

臨床背景は表1の通りであった。全体では、平均年齢が58歳。男性は63例で女性は56例とほぼ同数。疾患は、気管支喘息が82例、COPDが23例、ACOSが14例と気管支喘息が殆どであった。GSTP1遺伝子型は、AA typeが63例、AG typeが55例で、GG typeは1例のみであった。AA typeとAG typeの2群間において、背景因子の比較で有意差がみられたものはなかった。

AA、AG各type別の、大気汚染物質と各種バイオマーカーとの相関分析の結果を表2に示す。前月の大気中NO₂ (p=0.023, r=0.312)・NO_x (p=0.033, r=0.293) の平均濃度は、呼気NOの濃度と、AA typeの群にて正の有意相関を示したが、AG typeの群にて

では有意相関を認めなかった(図2・3)。前月の大気中NO₂ (p=0.011, r=0.350)・NO_x (p=0.009, r=0.358) の平均濃度は、血清IL-6の濃度と、AG typeの群にて正の有意相関を示したが、AA typeの群にては有意相関を認めなかった(図4・5)。前月の大気中PM_{2.5}の平均濃度は、呼気NO (p=0.026, r=-0.325)・血清IL-6 (p=0.034, r=-0.293) の濃度と、AG typeの群にて負の有意相関を示したが、AA typeの群にては有意相関を認めなかった(図6・7)。

血清IL-8・H₂O₂濃度、呼気凝集液中H₂O₂濃度等については、これらの大気汚染濃度との有意な相関関係はみられなかった。

これらの結果のまとめは、表3に示す。

表1 Clinical characteristics of patients

GSTP1 genotypes	All subjects *	AA	AG	P value (AA vs AG)
Total number	119	63	55	
Age (years old)	58 (19-87)	58 (19-87)	59 (19-86)	0.886
Sex (male / female)	63 / 56	33 / 30	29 / 26	0.970
Disease (Asthma / COPD / ACOS)	82 / 23 / 14	44 / 13 / 6	37 / 10 / 8	0.690
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 4.5	24.0 ± 4.9	22.7 ± 3.8	0.158
Brinkman Index	431 ± 709	400 ± 693	472 ± 736	0.759
WBC (/μL)	6900 ± 2400	7000 ± 2300	6900 ± 2600	0.681
Eosinophil (%)	5.0 ± 5.1	5.4 ± 5.9	4.6 ± 4.1	0.561
Total IgE (IU/mL)	626 ± 1395	681 ± 1292	574 ± 1520	0.462
%VC (%)	99.9 ± 19.6	100.0 ± 21.2	99.6 ± 18.0	0.890
FEV1/FVC (%)	65.9 ± 16.4	66.2 ± 15.6	65.5 ± 17.7	0.945
ΔSD/25	3.75 ± 1.28	3.75 ± 1.11	3.75 ± 1.47	0.849

* GG (n=1, 46 years old, male, asthma)

Number and mean ± SD or range

表2 Correlation between air pollutants and biomarkers

P value	Atmospheric NO ₂		Atmospheric NO _x		Atmospheric PM _{2.5}	
	AA	AG	AA	AG	AA	AG
FeNO	0.023	0.412	0.033	0.570	0.473	0.026
Serum IL-6	0.308	0.011	0.230	0.009	0.073	0.034
Serum IL-8	0.922	0.232	0.952	0.191	0.456	0.549
Serum H ₂ O ₂	0.704	0.565	0.733	0.054	0.088	0.749
H ₂ O ₂ of EBC	0.724	0.443	0.813	0.726	0.462	0.810

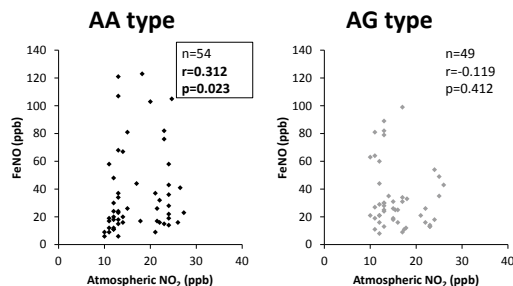


図2 Correlation between atmospheric NO₂ and FeNO

Average data on concentration of atmospheric NO₂ of the previous month and concentration of FeNO positively correlated significantly in patients with AA type, but that was not the case with AG type.

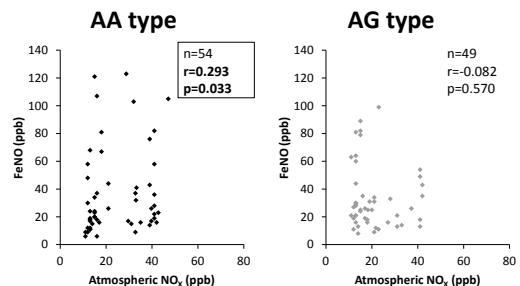


図3 Correlation between atmospheric NO_x and FeNO

Average data on concentration of atmospheric NO_x of the previous month and concentration of FeNO positively correlated significantly in patients with AA type, but that was not the case with AG type.

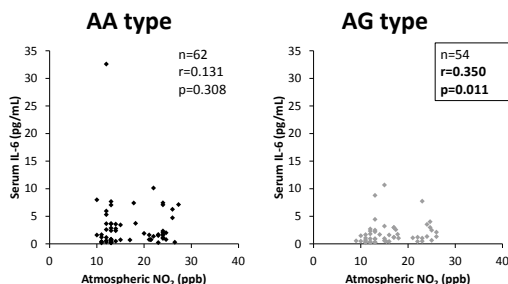


図4 Correlation between atmospheric NO₂ and serum IL-6

Average data on concentration of atmospheric NO₂ of the previous month and concentration of serum IL-6 positively correlated significantly in patients with AG type, but that was not the case with AA type.

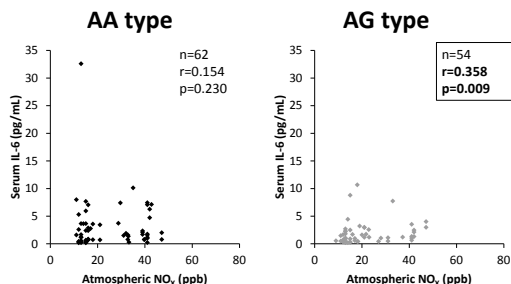


図5 Correlation between atmospheric NO_x and serum IL-6

Average data on concentration of atmospheric NO_x of the previous month and concentration of serum IL-6 positively correlated significantly in patients with AG type, but that was not the case with AA type.

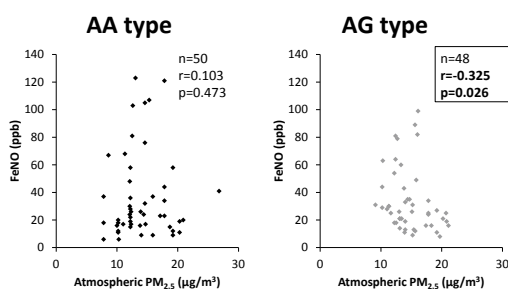


図6 Correlation between atmospheric PM_{2.5} and FeNO

Average data on concentration of atmospheric PM_{2.5} of the previous month and concentration of FeNO negatively correlated significantly in patients with AG type, but that was not the case with AA type.

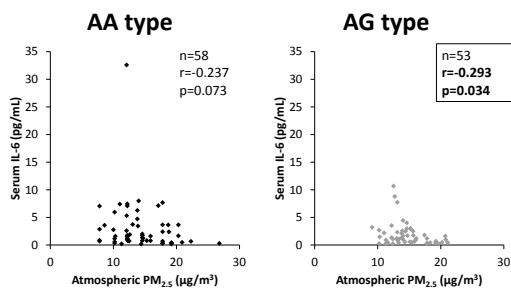


図7 Correlation between atmospheric PM_{2.5} and serum IL-6

Average data on concentration of atmospheric PM_{2.5} of the previous month and concentration of serum IL-6 negatively correlated significantly in patients with AG type, but that was not the case with AA type.

表3 Summary of results

Coefficient of correlation (p<0.05)	Atmospheric NO ₂		Atmospheric NO _x		Atmospheric PM _{2.5}	
	AA	AG	AA	AG	AA	AG
FeNO	0.312		0.293			-0.325
Serum IL-6		0.350		0.358		-0.293

考察

呼気NOは気道の好酸球性炎症を反映し、気管支喘息の病勢評価に有用であるとされており、COPDにおいても好酸球性気道炎症の存在を示唆するとされている⁹⁾。AA typeの群では、前月の大気中NO₂やNO_xの平均濃度と呼気NO濃度が有意な正の相関を示しており、大気汚染物質のNO₂やNO_xに反応して、好酸球性気道炎症が亢進している事が考えられた。

AG typeの群では、前月の大気中NO₂やNO_xの平均濃度と血清IL-6濃度が有意な正の相関を、前月の大気中PM_{2.5}の平均濃度と呼気NO・血清IL-6の濃度が有意な負の相関を示す等、AA typeと異なる傾向を示した。COPDでは健常者と比し血清IL-6が有意に高値であったとの研究結果があり¹⁰⁾、また全身性炎症疾患である関節リウマチにおいては、治療効果判定のバイオマーカーとしての血漿IL-6の有用性が報告されている¹¹⁾。AG typeの群では、大気汚染物質のNO₂・NO_xに反応して、気道を中心とした炎症が亢進している可能性が考えられた。前月の大気中PM_{2.5}平均濃度上昇に伴い、呼気NO濃度が低下した結果について、PM_{2.5}と同じ粒子状物質も含むタバコ煙に曝露した気管支喘息患者では呼気NO濃度が低下するとされており⁹⁾、同様の機序が働いているのかもしれない。前月の大気中PM_{2.5}平均濃度上昇に伴い、血清IL-6濃度が低下した結果について、明確な原因は不明であった。Naive CD4陽性T細胞は、各種T helper (Th) cellとして、Th1やTh2、Th17、Treg、Tfh等へと分化し、炎症の方向性を形作るが、この分化の調節はIL-6も含むサイトカイン環境によって大きく左右され、それぞれのTh cell間の相互制御機構も考えられている^{12, 13)}。大気汚染物質のPM_{2.5}に反応した血清IL-6の低下は、気道炎症におけるこれらのサイトカイン環境の一部をみている可能性も考えられる。

これまで、AA^{4, 5)}、AGまたはGG^{6, 7)} いずれのtypeにおいても大気汚染の影響を受け易いと判断し得る報告が散見され、人種差や大気汚染物質による差異も関連している事がうかがわれる。本結果からも、抗酸化酵素のGSTP1遺伝子多型により、酸化ストレス感受性の個体差を反映した様々な病態機序が関与していると思われた。

こういった病態機序の解明のためには、本結果を元にした、より詳細に踏み込んだ研究展開が必要となると考えられ、現在我々も疫学調査や基礎実験に取り組んでいる。

結論

慢性の気道炎症性疾患におけるGSTP1遺伝子型のAA typeとAG typeとの間で、前月の大気汚染物質濃度に対するバイオマーカーの発現に差異がみられ、GSTP1遺伝子多型が大気汚染関連の酸化ストレス感受性を修飾している可能性が示唆された。

利益相反 (conflict of interest) に関する提示 : 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。

謝辞

本研究を行うにあたり、ご協力とご指導を賜りました各施設の方々に深謝致します。

文献

- 1) Takizawa H, Ohtoshi T, Kawasaki S, et al. Diesel exhaust particles induce NF- κ B activation in human bronchial epithelial cells in vitro: importance in cytokine transcription. J Immunol 1999 ; 162 : 4705-11.
- 2) Li YJ, Takizawa H, Azuma A, et al. Nrf2 is closely related to allergic airway inflammatory responses induced by low-dose diesel exhaust particles in mice. Clin Immunol 2010 ; 137: 234-41.

- 3) 乾 俊哉, 中本啓太郎, 和田裕雄, 滝澤 始. 大気汚染と喘息. 呼吸器内科 2014 ; 25 : 489-96.
- 4) Lee YL, Lin YC, Lee YC, et al. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. Clin Exp Allergy 2004 ; 34: 1707-13.
- 5) Lee YL, Hsiue TR, Lee YC, et al. The association between glutathione S-transferase P1, M1 polymorphisms and asthma in Taiwanese schoolchildren. Chest 2005 ; 128: 1156-62.
- 6) Kamada F, Mashimo Y, Inoue H, et al. The GSTP1 gene is a susceptibility gene for childhood asthma and the GSTM1 gene is a modifier of the GSTP1 gene. Int Arch Allergy Immunol 2007 ; 144: 275-86.
- 7) Schroer KT, Biagini Myers JM, Ryan PH, et al. Associations between multiple environmental exposures and Glutathione S-Transferase P1 on persistent wheezing in a birth cohort. J Pediatr 2009 ; 154: 401-8.
- 8) Moreno-Macías H, Dockery DW, Schwartz J, et al. Ozone exposure, vitamin C intake, and genetic susceptibility of asthmatic children in Mexico City: a cohort study. Respir Res 2013 ; 14 : 14.
- 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) Wei J, Xiong XF, Lin YH, et al. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. PeerJ 2015 ; 3 : e1199.
- 11) Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, et al. Reduction of plasma IL-6 but not TNF- α by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. Clin Rheumatol 2013 ; 32: 1661-6.
- 12) Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations*. Annu Rev Immunol 2010 ; 28 : 445-89.
- 13) 中島裕史. ヘルパーT細胞 UP-To-Date. 喘息 2014 ; 27: 14-9.

Influence of gene polymorphism on biological markers in patients with bronchial asthma and COPD associated with air pollutants

Toshiya Inui¹⁾, Keitaro Nakamoto¹⁾, Mitsuru Sada¹⁾, Shingo Tsuji¹⁾, Masuo Nakamura¹⁾, Kojiro Honda¹⁾, Masato Watanabe¹⁾, Yukari Ogawa¹⁾, Takashi Koide¹⁾, Saori Takata¹⁾, Takuma Yokoyama¹⁾, Daisuke Kurai¹⁾, Takeshi Saraya¹⁾, Haruyuki Ishii¹⁾, Hirotaka Matsuzaki²⁾, Satoshi Noguchi²⁾, Yu Mikami²⁾, Masafumi Horie²⁾, Toshiyuki Kogane³⁾, Hikari Koyama³⁾, Yasuhiro Yamauchi²⁾, Hiroo Wada^{1,4)}, Tadashi Kohyama³⁾, and Hajime Takizawa¹⁾

- 1) Department of Respiratory Medicine, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan.
- 2) Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Tokyo, Japan.
- 3) The Fourth Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine University Hospital, Mizonokuchi, Kawasaki, Japan.
- 4) Department of Public Health, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan.

Abstract

[Introduction / Aims] Influences of air pollutants on chronic inflammatory airway diseases such as asthma and COPD are poorly understood. Further, the relationship between airway oxidative stress and antioxidative enzyme GSTP1 polymorphism was reported. We investigated the relationship between air pollutants and biological markers of patients with asthma and COPD in terms of the GSTP1 polymorphism.

[Methods] We recruited 119 patients. After DNA extraction from whole blood, the GSTP1 gene polymorphism was determined using polymerase chain reaction. Serum IL-6, IL-8, and H₂O₂, FeNO, and H₂O₂ of exhaled breath condensate concentration were measured. Average data on atmospheric concentrations of NO₂, NO_x, and PM_{2.5} in the month previous to measurements of these biological markers were obtained from public websites.

[Results] Of the 119 patients (men=63; mean age, 58 years), 82 had asthma, 23 COPD, and 14 asthma-COPD overlap syndrome. 63 patients had AA type GSTP1 polymorphism, 55 AG type, and one GG type. Atmospheric concentrations of NO₂(p=0.023, r=0.312)and NO_x (p=0.033, r=0.293)on the previous month and FeNO concentration correlated significantly in patients with AA type. Atmospheric concentrations of NO₂(p=0.011, r=0.350), NO_x(p=0.009, r=0.358)on the previous month and serum IL-6 concentration correlated significantly, atmospheric concentration of PM_{2.5} on the previous month and FeNO(p=0.026, r=-0.325) and serum IL-6(p=0.034, r=-0.293)concentrations correlated significantly in patients with AG type.

[Conclusion] Expression of biomarkers of patients with asthma and COPD exposed to air pollutants was differentiated between AA and AG types of GSTP1 polymorphism, implying that GSTP1 polymorphism modifies oxidative stress of asthma and COPD in association with air pollutants.

keywords :

air pollution, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress, glutathione-S-transferase P1 polymorphism

原 著

抗原回避に苦慮した住居関連過敏性肺炎の二例

－診断，治療，管理における環境調査の有用性－

鈴木慎太郎^{1,2)}、内田嘉隆¹⁾、古川 瞳¹⁾、宇野知輝¹⁾、福田陽佑¹⁾

宮田祐人¹⁾、村田泰規¹⁾、岸野康成¹⁾、本間哲也¹⁾、相良博典¹⁾

1) 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

2) イェテボリ大学 医学部 クレフティングリサーチセンター

要 約

過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)は特定の抗原の吸入曝露により生じるアレルギーが原因の呼吸器疾患である。その治療・管理には抗原の特定と、その厳格な回避が必要である。原因抗原の特定後も医師の指導した抗原回避に対する理解度が極めて低く、再燃を防ぐのに大変苦慮した住居関連HPの2例を当施設で経験した。2例とも同疾患の診断後に医師の提案に従い転居したものの、旧宅へ頻回に立ち入り症状の増悪を認めた。治療経過中に行った環境調査が患者の治療、管理に有用だったので報告する。症例1は41歳女性の亜急性HPで、居宅は築40年以上の木造建築で、大量の塵埃、猫の嘔吐・排泄物で著しく汚染していた。採取した試料から *Cephalosporium acremonium* (学名 *Acremonium chrysogenum*) や *Candida spp* が検出された。症例2は70歳男性の慢性HPで居宅は築30年以上の木造・モルタル家屋で通気が不良だった。患者の生活空間が動物の毛と糞尿で汚染されていた。採取した試料から、*Aspergillus spp.* が検出された。2例とも診断時に行った沈降抗体検査の結果と抗原が一致した。公共の場所での抗原曝露が原因である場合に比して、住宅や職場が抗原曝露の場である場合には抗原回避は容易であると通常認識されているが、配置転換や転職、愛着のある住居からの転居は現実的には実施が困難なケースが少なくない。自験例は各々の理由で長期居住していた自宅への愛着から転居が困難だった。環境調査の結果、家屋から抗原が実際に検出されたこと、現場での説明や問題箇所を図示しながら環境改善の必要性を説明し納得してもらえたことがその後の治療遵守の徹底に繋がり、病状を改善し得たと我々は推察した。

キーワード：住居関連過敏性肺炎，環境調査，アドヒアランス，SP-D，KL-6

〒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

鈴木慎太郎

電話：03-3784-8532

Fax：03-3784-8742

E-MAIL：shintaro.suzuki@gu.se

はじめに

過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)は抗原の持続性、反復性の吸入曝露により生じるアレルギーが原因の呼吸器疾患である。ゆえにその治療、管理には抗原(アレルギー)の特定と、その徹底した回避が必要で

ある。最近、当施設で経験した住居関連HPの2症例では、原因抗原の特定後も医師の指導した抗原回避に対するアドヒアランスが極めて低く、再燃を防ぐのに大変苦慮した。患者宅を訪問し、環境調査を行い難治例における問題点を探求する機会が得られ、その後の治療に有益だったので報告する。

症例1 亜急性HP

症例：41歳、女性。

主訴：咳嗽、黄色喀痰、呼吸困難感

現病歴：2013年6月初旬から労作時呼吸困難感、37℃台の発熱、咳嗽を自覚し、複数の医療機関から抗菌薬や気管支拡張薬を投与された。同年8月初旬より徐々に上記症状が増悪し、多量の喀痰も伴うようになった。同月14日に胸部単純X線・CTを撮像し、両側の中～下肺野にびまん性の小粒状陰影を指摘され、翌15日に間質性肺炎の疑いで当科を紹介受診した。

当施設で撮像した胸部単純X線・CTでも

両側びまん性に小葉中心性の小粒状影を認め (Fig.1 A,B)、血液検査で血清KL-6値が10,752U/ml (正常値500U/ml) と著しく上昇しており、精査・加療目的で緊急入院した。

既往歴：特記事項ない。

家族歴：父：肺癌 (死去)、母：乳癌 (死去)、20年以上同居していた実兄にはHPの既往はない。

嗜好歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし。

職業：栄養士。

ペット：ネコ2匹飼育、うち1匹は野良ネコ

臨床経過：体温上昇 (38.0℃) とSpO₂の低下 (室内気にて92%) を認め、胸部聴診上、全肺野でfine cracklesを聴取した。気管支鏡下気管支肺生検で肉芽腫とリンパ球主体の胞隔炎を認め、帰宅試験の判定基準を満たした (Table1)¹⁾。沈降抗体検査の結果より、強陽性を示した*Cephalosporium acremonium* (学名*Acremonium chrysogenum*) が原因抗原と考えた。また、咳や呼吸困難などの呼吸器症状が顕著なことや、症状の進展・増悪に数週

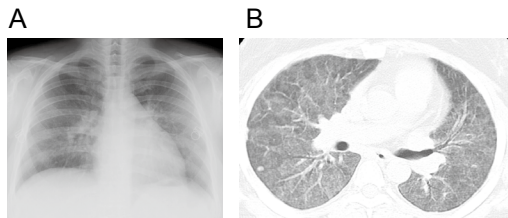


Fig.1 症例1の当科初診時の胸部単純X線・CT写真

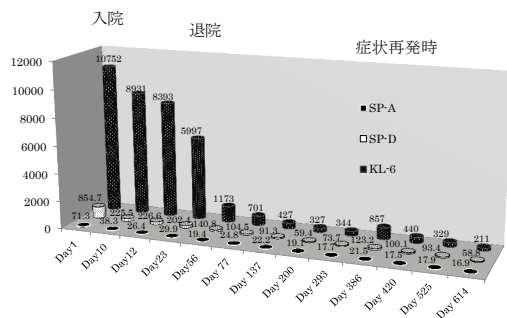


Fig.2 症例1の臨床経過中の血清KL-6、SP-D、SP-A値の推移

Table 1 過敏性肺炎における帰宅試験の判定基準 (文献1より)

帰宅試験の判定基準

①画像上の陰影の増強	なし
②A-aDO ₂ の10Torrを超える開大またはDLCOの20%を超える低下	あり
③VCの15%を超える低下	なし
④白血球の30%を超える増多	あり
⑤CRPの1.0mg/dlを超える増加	なし
⑥体温1.0℃以上を超える上昇	なし
または全身症状 (悪寒、全身倦怠感) の出現	なし
⑦呼吸器症状 (咳、息切れ) の出現	あり

Ohtani Y et al.¹⁾ が示した過敏性肺炎における帰宅試験の判定基準に従い結果を判定した。本例では、帰宅試験の前後で、動脈血液ガス検査にて②A-aDO₂の10Torrを超える開大またはDLCOの20%を超える低下、末梢静脈血を用いた検査で④白血球数の30%を超える増多、および⑦呼吸器症状 (咳、息切れ) の出現を認めた。7項目中3項目が陽性を示したため、帰宅試験が陽性と判定した。表内の「あり」は症例1において各項目の条件を満たしていたことを示す。

間以上の経過を示したこと、その一方で線維化に乏しい画像所見や病理組織所見などから、Richerson et al. が提唱する「亜急性」HP と診断した²⁾。誘発試験（帰宅試験）を除いて約1か月の入院期間中は原因抗原から回避できた。そのため、症状は3週間ほどで完全に消失し、極めて高値だった血清KL-6値は入院時と比べて半減した (Fig.2)。CTで認めた小粒状陰影も淡くなり、呼吸機能の低下も認めず回復した。入院中に、親戚の協力で新築アパートへの一時的な転居が可能となり、以後は外来で3か月ごとの経過観察を続けた。全治療経過中、副腎皮質ステロイドを含め薬物治療は行わなかった。症状や画像所見の変化が無かったため、しばらくは寛解が維持できていると考えたが、実際には抗原回避の遵守が不十分で、猫への給餌を理由に不定期ながら旧宅へ頻繁に立ち入っていることをほめかすようになった。繰り返し旧宅へ立ち入りを禁じたが、その後も完全な遵守が難しかった。退院後1年後頃から、倦怠感や咳嗽を訴えるようになり、血清KL-6値が再び上昇に転じた (Fig.2)。

患者に旧宅の汚染状況を客観視させる目的で患者了承の下、環境調査を行った。居宅は

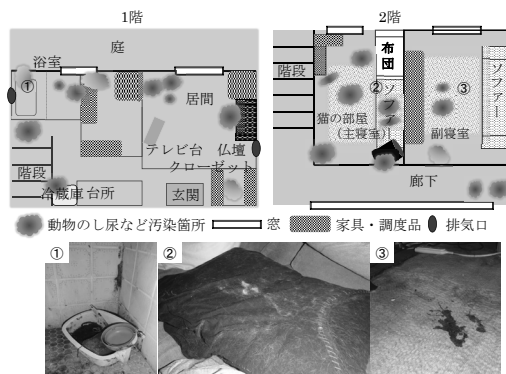


Fig.3 症例1の居宅の環境調査結果の抜粋

上部：患者宅の間取図、下部（写真）：患者宅の居住空間の様子(①～③は上図の番号を付した箇所に一致)

築40年の木造家屋でFig.3に示したように患者の生活スペースは大量の塵埃、猫の嘔吐・排泄物で著しく汚染しており、家屋で採取した試料から*A. chrysogenum*や*Candida spp*などの真菌が検出された。本例では、①半日間の帰宅試験でショックを生じ救急車で帰院し、一回あたりの滞在時間は短くても繰り返しの旧宅への立ち入りで病態が再燃したこと、②猫が屋内外を自由に往来可能な家屋環境の改善を患者が希望せず、③築年数が古く改築には多額の費用が掛かることが問題点として挙げた。環境調査で得た検査結果や写真を用いて抗原回避の必要性を患者および患者をサポートする親戚に繰り返し説明した。新居での生活継続と旧宅への立ち入り禁止を徹底するよう指導し、以後は指導内容の遵守が徹底されHPの再燃は見られていない。

症例2 慢性HP

症例：70歳、男性

主訴：血痰、呼吸困難感

現病歴：2014年3月に血痰を認め近医を受診した。胸部単純X線写真で両肺びまん性にすりガラス影を認め (Fig.4A)、同4月に当院を紹介受診した。胸部単純CTでは既に肺の線維化が進み、肺底部に蜂巣肺様の嚢胞形成も認めた (Fig.4B)。しばらく外来で経過観察していたが抗菌薬治療に不応性であり、数日後に呼吸困難を訴え、徐々に増悪した。当院受診時の血清KL-6値が1,866U/mlと高値であり、上記の経過より当初は通常型間質性肺炎 (UIP/IPF) を疑った。聴診にて背部でfine cracklesを聴取し、SpO₂は90% (鼻カスラ3L/min) と低下していた。間質性肺炎の診断で同月当科に緊急入院した (初回入院)。既往歴：高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、うっ血性心不全、肺扁平上皮癌 (2006年右下葉切除後再発なし)。

職業：無職 (元運転手)。

嗜好歴：喫煙歴：40本/日、機会飲酒。

患者宅への環境調査が有用だった住居関連過敏性肺炎の2例

ペット：イヌ，ネコ各1匹を室内で飼育。
 家族歴：同居家族(妻と娘)にはHPの既往なし。
 臨床経過：副腎皮質ステロイドを使用せずに症状や画像所見が改善し，1週間で退院した。しかし，退院後の同年5月中旬から前回と同じ症状が現れ，画像上も新たなすりガラス影を認め，呼吸不全を呈していたため再入院した（2回目の入院）。気管内挿管，人工呼吸管理，ステロイド大量療法で救命した。このエピソードから住居関連HPを疑い，ウィークリーマンションへの転居を勧め，自宅への立ち入りを禁じた。しかし，趣味の道具

を取りに行ったり，飼育動物に会いに出かけたりするために頻繁に旧宅に戻り，終には居住を再開した。増悪のたびに血清KL-6値，SP-A，SP-D各値の増悪を認めた（Fig.5）。その後，同様のHP増悪による入院を，同年の8月，11月，翌年1月と計3回繰り返した（それぞれ3，4，5回目の入院）。3月の発症から5ヶ月が経過し，住居関連HPを疑って後の1回目の増悪に相当する同年8月の入院中に病状の安定を待って帰宅試験を行ったところ陽性であり，診断基準（項目1，3-5）を満たし慢性HPと診断した（Table2）³⁾。沈降抗

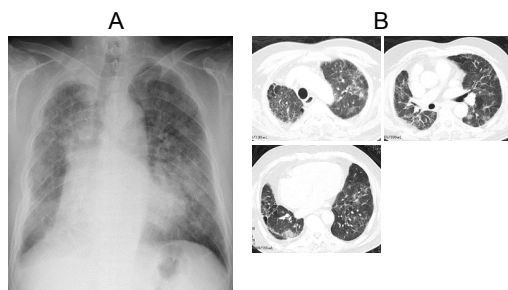


Fig4 症例2の当科初診時の胸部単純X線・CT写真

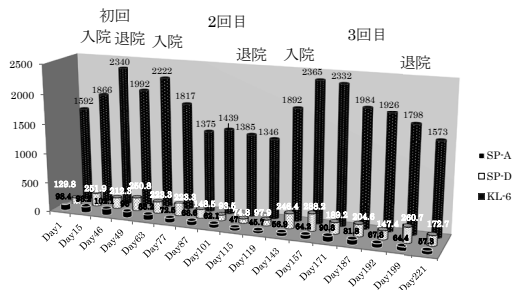


Fig.5 症例2の臨床経過中の血清KL-6，SP-D，SP-A値の推移

Table2 慢性過敏性肺炎の診断基準（文献2より）

診断基準

1.環境誘発あるいは抗原誘発試験で陽性	あり
2.組織学的に線維化が観察される（肉芽腫の有無は問わない）	なし
3.HRCTで線維化所見とhoneycombが観察される	あり
4.肺機能の拘束性傷害が1年以上にわたって進行性である	あり
5.過敏性肺炎と関連した症状が6ヶ月以上続く	あり
6.当該抗原に対する抗体があるいはリンパ球増殖試験が陽性か両者が陽性	あり
（1か6および2か3，および4か5の3項目以上を満足させれば慢性過敏性肺炎と診断する。）	

付記

- 環境誘発試験は陰性のこともあるが，抗原誘発試験は陽性となる。この場合，症状の発現は弱くてもWBC数，PaO₂，DLcoなどの検査所見の変化だけでも陽性と判定する。
- 病理学的所見では肉芽腫はほとんどみられず，限局性のhoneycomb，リンパ球主体の肺肉芽腫とリンパ球の集塊が見られる。
- 症状は抗原吸入を継続しても軽くなることが多い，労作時呼吸困難が主な症状である。
- 抗体が陰性で抗原添加リンパ球増殖試験だけが陽性例もみられる。
- KL-6，SP-Dは高値。
- 慢性過敏性肺炎の発症環境として，カビの多い住宅や仕事場，羽毛布団の使用，隣人の鳩飼育，公園・神社・駅の野鳥，野鳥の集団棲息などがある。

6項目の基準のうち1（および6），3，4（および5）の3項目を満たしており慢性HPと診断した。表内の「あり」は症例2において各項目の条件を満たしていたことを示す。付記で下線を付した箇所は症例2であてはまっていた。

体検査で *Aspergillus spp.* が陽性であり、原因抗原と考えた。患者および家族に転居の必要性を繰り返し説明したが、抗原回避が遵守されず就寝時以外、患者は旧宅で生活していた。その後、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン）を 10～15mg/day で服用継続したが X 線・CT で進行性に肺の線維化所見が増悪した。呼吸機能の低下により運動耐容能が減少したため在宅酸素療法を導入し、免疫抑制剤（シクロスポリン 2-3mg/Kg/day、目標トラフ値 90-150ng/ml）を併用した。患者が旧宅に戻る理由として「悪臭や壁紙の変色など自覚できる所見が家屋に無い」ことを訴えており、旧宅の汚染状況を客観的に評価し患者に理解してもらう目的で患者了承の下、環境調査を行った（Figure6）。居宅は築 30 年以上の木造・モルタル家屋で窓が少なく、上階ほど高温多湿で通気が不良で、備え付けのエアコンの他にファンや空気清浄機などが計 8 台設置されていた。2 階は主に飼育動物の遊興空間であり、食卓と患者夫婦が日中を過ごすソファが配置されていたが、動物の毛と糞尿で著しく汚染されていた。採取した試料から、*Aspergillus spp.* をはじめ真菌、細菌がどの階層からも複数種検出された。これらの

調査結果を基に、生活環境の汚染が高度であり、ウィークリーマンションへの転居が最良の治療手段であることを繰り返し説明したところようやく理解が得られた。その後は抗原回避が徹底され、最初の入院から 6 ヶ月以上が経過した 2014 年 11 月時点では病状は固定しつつある。

考察

HP の予後は抗原曝露の回避の徹底に依存している⁴⁾。公共の場所での野鳥や植樹、あるいは羽毛布団が原因である場合に比して、住宅や職場が抗原曝露の場となっている場合には抗原回避は容易であると通常認識されている。しかし、配置転換や転職、愛着のある住居からの転居は現実的には実施が困難なケースが少なくない。今回、我々は各々の理由で長期居住していた自宅への愛着から転居が困難であった住居関連 HP の 2 例を経験した。いずれも転居が疾患予後に関わる症例であり、患者居宅での環境調査が医師からの指導に対するアドヒアランスを改善し得た、と我々は推察した。

HP は有機性の抗原あるいは無機性の化学物質を繰り返し吸入して発症するびまん性肺疾患である。症状の発現までに至る経過時間より、HP は表現型の違いとして急性 HP、亜急性 HP、慢性 HP と分類される²⁾。急性 HP は抗原と抗体、補体によって形成される免疫複合体（Ⅲ型アレルギー）と、それに引き続いて生じるケモカインの影響により肉芽腫の形成（Ⅳ型アレルギー）が主な病態である。他方、亜急性 HP や慢性 HP の病態は十分に解明されていない。抗原を回避したのちも体液性免疫、細胞性免疫が長期にわたって残存し、とくに Th1 や Th17 などのヘルパー T 細胞が発病や症状の遷延に関与していると推察されている^{5), 6)}。また HP の発症には環境因子だけでなく宿主側の免疫異常や遺伝的要素、患者の感受性、喫煙など宿主内外の複数の因子が

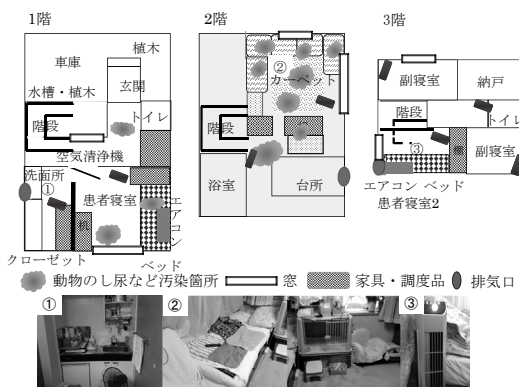


Fig6 症例2の居宅の環境調査結果の抜粋

上部：患者宅の間取図、下部（写真）：患者宅の居住空間の様子（①～③は上図の番号を付した箇所一致）

関与することが知られており^{7),8)}、環境からの抗原回避だけでは治療が不十分な症例も存在する。事実、特定の抗原に感作された個体でもHPの発症は10%程度とされる⁹⁾。しかし、抗原の吸入曝露が発症の引き金や病態の進展・増悪に関与していることはいずれの表現型にも共通しており、現時点では抗原曝露からの回避がHPの治療の原則である。

HPは原因となる抗原の種類や発症する環境により疾患名が多岐にわたっており現在までに100種以上が報告されている。なかでも住居関連HPは種々の抗原が知られている。自経例で原因だった*A.chrysogenum*や*Aspergillus*属に加え、*Candida*属や*Fusarium*属などの環境中の真菌が原因となることが多い。夏型HPの原因として著名な*Trichosporon asahii*も住宅環境から検出されることが多い。本邦特有の多湿な気候が故、真菌を住居あるいはそれを取り巻く土壌や水系から完全に排除することはほぼ不可能であり、抗原回避を難治化させているといえる。

2例ともHPの診断後も愛玩動物との接触が多く、飼育動物に感作された患者であった(データ未提示)。鳥以外の有毛動物由来の抗原への長期曝露はHPの難治化にどのような影響を及ぼすのであろうか。HPの主要な原因として知られる真菌や鳥、薬剤などへの曝露が乏しい場合には原因候補として疑うべきであろう¹⁰⁾。しかし、その生物学的特性から有毛動物の皮屑は環境大気に滞留し、微量でもIgEを介したTh2優位のアレルギーを生じやすいため、関連する主要な呼吸器疾患としてはHPよりも喘息やアレルギー性鼻炎の方が重要である¹¹⁾。職業性曝露が原因の症例ではFurrier's lungや動物実験従事者におけるHPが^{12),13)}、非職業性曝露では飼育猫によるHPの症例が報告されているが¹⁰⁾、それぞれ猛禽類に比べて頻度が稀少である。HPの予後不良因子の一つとして環境改善の不十分が挙げられており¹⁴⁾、自験例で

は環境調査で指摘された愛玩動物の皮屑・糞尿による汚染や、屋内外の塵芥の媒介・伝播が有毛動物の飼育による負的作用をもたらしたのではないかと推察した。しかし、HPの病型によっては持続的な少量の抗原吸入曝露により、Th1/2バランスがTh2寄りにシフトし¹⁵⁾、Th2ケモカインが線維化や急性増悪に関連することも報告されており^{5),16),17)}、飼育動物による感作が自験例の難治化に関与した可能性も示唆された。

社会的な理由や、患者個々の嗜好や心理的な理由から、自宅や職場などの生活環境内で抗原曝露を受けている場合には、抗原回避は決して容易ではない。症例1では死別した両親から引き継いだ築30年の自宅を経済的・社会的な理由で手放せない、患者が愛玩する猫が家屋内外を自由に往来できる構造が存在する、猫に給餌することが患者の嗜好・習慣となっている、患者自身の清掃に対する怠惰な性格により居住空間が汚染していた、など複数の要因が抗原回避すなわち転居の障壁となった。また、症例2でも自宅の通気性に関わる構造的な欠陥、飼育動物による慢性的な居住空間の汚染、患者自身の自宅への愛着など複数の要因が医師からの転居指示に対する理解度やアドヒアランスを低下させていた。いずれの症例も改造が困難な住居の構造的な欠点があり、転居を勧めざるを得なかった。しかし上述した患者個々の社会的背景や心理的要因を把握せずに医師から一方的な指導を行うと患者との信頼関係を低下させる可能性がある。

他のアレルギー疾患であるアトピー型喘息やアレルギー性鼻炎でもアレルゲン回避が治療・管理に必要なだが、その徹底には患者だけでなく家族や同居人、職場の同僚など周囲の協力が不可欠である。当院では居宅の環境調査結果を写真入りで患者とその支援者に示し、解決すべき点を全員で協議している。自験例のように沈降抗体検査と環境サンプルか

ら検出された真菌が一致した場合には患者側に与えるインパクトが大きく、転居の徹底に理解を示してもらえた要因になったのではないかと推察した。環境調査を積極的に行う利点としては、1) 実際の生活環境から検査試料を採取し原因を同定する、2) 家屋の構造上の環境医学的な問題点を医師の立場から指摘する、3) 現地で生活環境の改善点を患者や家族に直接指導する、ことが可能な点と考える。

自験例から得られた知見として、いずれの症例もHPの病状や抗原回避の遵守状況をフォローアップする検査項目として血清KL-6やSP-Dが有用で、病状の評価が容易であったことが挙げられる。両者はⅡ型肺胞上皮細胞の増殖を伴う肺疾患で上昇する。特発性間質性肺炎では病勢把握のため、その有用性が既にガイドラインにも記されており¹⁸⁾、増悪や予後の予測因子として利用されている¹⁹⁾。HPにおいては血清KL-6値の陽性率は89.7%とされる²⁰⁾。農夫肺での研究では、同様の環境で生活していた健常な農夫と比較して優位に高いことが示されている²¹⁾。HPの肺内病変の強さを評価する際に血清CRP値、血清LDH値、動脈血PaO₂値などに加えて、急性HPでは血清KL-6値やSP-D値が吸入抗原量や疾患活動性を反映して高値を示すことや²²⁾、夏型HPにおいて肺内病変や治療経過とよく相関していることが報告されている^{23), 24)}。本症例1では初診時の血清KL-6値は10,752U/mlと極めて高値で、症状や画像所見の改善とともに低下し、逆に抗原曝露を繰り返した際には最上昇に転じた。環境調査後に抗原回避を徹底化した後再び低下し、経過中患者の治療アドヒアランスと逆相関していた。慢性HPではUIP/IPFのように線維化が進む症例では高値を示す報告があり²⁵⁾、症例2では肺の線維化が急速に進み、全経過中、胸部CTでの蜂巣肺や牽引性気管支拡張を認める範囲面積の増大と血清KL-6

値、SP-D値の緩やかな上昇が一致していた。部分的にはHPの増悪、入院の時期に一致して血清KL-6値、SP-D値が上昇し、入院治療中は下降に転じていた。間質性肺疾患診断時の血清KL-6値の程度は疾患の予後を予測することが知られ、1,000U/ml以上では予後が不良、2,750U/ml以上では極めて不良とされる²⁶⁾。症例2よりも極めて高値を示した症例1では副腎皮質ステロイドを服用せずとも肺の線維化を示す所見を伴わずに改善しており、自験例の観察範囲内ではHPの短期的な予後とは必ずしも相関していなかった。2症例間で抗原の種類や吸入曝露した量が異なることがその理由ではないかと推察した。複雑な病態を呈するHPのような疾患では、患者が吸入曝露した環境中の抗原量やそれに対する患者の免疫応答いずれをも反映し定量化できる検査・技術の開発が求められる。

結論

住宅関連HPにおける環境調査は診断、治療、管理、患者の教育の面から有益な診療技術であると考え、病態の客観的指標と組み合わせることでその効果判定はより容易となる。しかし、その施行に際しては個人のプライバシー保護を優先することや、抗原に曝露するリスクが医療従事者にも及ぶため防護具を装着して行うことなどに留意する。

謝辞：各種沈降抗体を測定していただきました（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センター、千葉大学真菌医学研究センターに深謝申し上げます。また、患者住居内で採取した試料を用いた細菌学的検査に協力いただいた昭和大学病院中央検査室のスタッフに深謝申し上げます。患者宅の環境調査に協力して頂いた昭和大学横浜市北部病院消化器センター小林孝弘先生、昭和大学医学部循環器内科小崎遼太先生に深謝申し上げます。

利益相反 (conflict of interest) に関する提示 : 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) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, Sawada M, Inase N, Miyake S, Yoshizawa Y. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest*. 2000 Nov; 118(5) : 1382-1389.
- 2) Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, Salvaggio JE, Schuyler MR, Schwartz HJ, Stechschulte DJ. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989 Nov; 84(5 Pt 2) : 839-44.
- 3) 吉澤靖之, 澤田めぐみ. 過敏性肺炎. *日本医事新報* 2000; 3982: 33-36.
- 4) 吉澤靖之, 宮崎泰成, 稲瀬直彦, ほか. 教育講演 12. 慢性過敏性肺炎. *日内会誌* 2006; 95: 280-287.
- 5) Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, Ramirez R, Pardo A, Selman M. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 44-55.
- 6) Simonian PL, Roark CL, Wehrmann F, Lanham AK, Diaz del Valle F, Born WK, O'Brien RL, Fontenot AP. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *J Immunol*. 2009; 182: 657-65.
- 7) Ando M, Hirayama K, Soda K, et al. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 948-950. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*.
- 8) Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J Suppl*. 2001 ; 32: 81s-92s.
- 9) Trentin L, Marcer G, Chilosi M, et al. Longitudinal study of alveolitis in hypersensitivity pneumonitis patients: an immunologic evaluation. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 Oct; 82: 577-85.
- 10) Olesen HV, Thelle T, Møller JC. Childhood hypersensitivity pneumonitis probably caused by cat hair. *Acta Paediatr*. 1998; 87: 811-13.
- 11) Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J, Matsui EC, Roberts G, Rönmark E, Platts-Mills TA. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 616-25.
- 12) Pimentel JC. Furrier's lung. *Thorax*. 1970; 25: 387-98.
- 13) Kurup VP, Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2006; 48: 115-28.
- 14) Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, Yoshizawa Y. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2005 Aug; 60: 665-71.
- 15) Kishi M, Miyazaki Y, Jinta T, Furusawa H, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathogenesis of cBFL in common with IPF? Correlation of IP-10/TARC ratio with histological patterns. *Thorax*. 2008; 63: 810-16.
- 16) Miyazaki Y, Unoura K, Tateishi T, Akashi T, Takemura T, Tomita M, Inase N, Yoshizawa Y. Higher serum CCL17 may be a promising predictor of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res*. 2013; 14: 57.
- 17) Mitaka K¹, Miyazaki Y, Yasui M, Furuie M, Miyake S, Inase N, Yoshizawa Y. Th2-biased immune responses are important in a murine model of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 154: 264-74.
- 18) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the

- international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 733-748.
- 19) Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig.* 2012; 50: 3-13.
 - 20) 河野修典. 電気化学発光免疫測定法による KL-6 測定キット ED066 の間質性肺炎に対する診断能. *臨床と研究* 1998; 75: 1167-1172.
 - 21) Takahashi T, Munakata M, Ohtsuka Y, et al. Serum KL-6 concentrations in dairy farmers. *Chest.* 2000; 118: 445-450.
 - 22) 高尾匡, 塙平孝夫, 善家義貴, ほか. KL-6, SP-D および DLco の経時の変化を長期にわたり観察しえた, 鳩多数飼育による急性鳥飼病の 1 例. *アレルギー* 2009; 58: 1433-1440.
 - 23) 中島正光, 真鍋俊明, 吉田耕一郎, ほか. 夏型過敏性肺臓炎における血清 KL-6 値の検討. *日呼吸会誌* 1998; 36: 763-770.
 - 24) 小林 淳, 塚越正章, 萩原真一, ほか. 間質性肺炎の血清マーカー KL-6 値を追跡しえた夏型過敏性肺臓炎の 1 例. *日胸疾会誌* 1996; 34: 837-842.
 - 25) Inase N, Ohtani Y, Usui Y, et al. Chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis: clinical similarities to idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2007; 24: 141-147.
 - 26) Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, et al. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J Intern Med.* 2006; 260: 429-434.

Clinical usefulness of the investigation of a patient's house environment for diagnosis, treatment, and management of home-related hypersensitivity pneumonitis : Two cases with low adherence to antigen avoidance

Shintaro Suzuki^{1,2)}, Yoshitaka Uchida¹⁾, Yosuke Fukuda¹⁾,
Hitomi Furukawa¹⁾, Tomoki Uno¹⁾, Yoshito Miyata¹⁾, Yasunori Murata¹⁾,
Yasunari Kishino¹⁾, Tetsuya Homma¹⁾, and Hironori Sagara¹⁾

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

2) Krefting Research Centre, Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is a respiratory disease caused by allergy due to inhalation exposure to a particular antigen. Identification of the specific antigen and strict avoidance are needed for the treatment and management of HP. We examined two challenging cases of home-related HP. After being diagnosed with HP, both patients showed extremely low adherence to the doctor's guidance regarding the avoidance of the specific allergy-inducing antigen, and had recurrence of HP because they continued to live in their contaminated homes. Case 1 was a 41-year-old woman with a diagnosis of sub-acute HP living in a 30-year-old wooden house significantly contaminated with large amounts of dust, cat vomit, and excrement. *Acremonium kiliense* (*Cephalosporium acremonium*) and *Candida spp.* were detected in the samples collected from her living room. Case 2 was a 70-year-old man with chronic HP living in a house that was more than 30 years old and was built with wood and mortar. His home was poorly ventilated and contaminated with animal hair and manure. *Aspergillus spp.* were detected in samples collected from his bedroom and living room. Both cases showed a correlation between antigens detected in samples from their home and the results of precipitating antibody tests performed with their blood samples. Avoidance of antigens is generally easier in case whose cause of HP exists at a "closed space," such as a home or workplace, rather than a public space. However, home residence relocation or job change is not realistic for many patients. In the two presented cases, it was difficult for patients to move from their residence because of personal reasons. Environmental investigations were helpful in controlling HP in both cases because the correlating blood, home sample test results and photographs of contamination in the patients' homes demonstrated the patients the importance of avoiding the disease-causing antigens.

Key words:

Home related hypersensitivity pneumonitis, environmental investigation, adherence, surfactant protein D(SP-D) and Sialylated carbohydrate antigen Krebs von den Lungen-6 (KL-6)

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 浅野浩一郎 相原 道子 浅井 貞宏 足立 満 池澤 善郎
石井 芳樹 石塚 全 伊藤 幸治 岡野 光博 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 新實 彰男 久田 剛志 福田 健 藤枝 重治
眞野 健次 松倉 節子 宮本 昭正 森田 寛 山口 正雄

編 集 委 員 宇佐神 篤 川部 勤 佐藤 一博 杉浦真理子 土橋 邦生
山口 正雄

名 誉 会 員 牧野 莊平

※任期は平成28年総会日まで

(五十音順)

(平成28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ワード程度(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48回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会開催(予定)

会 期：平成29年(2017年) 6月30日(金)・7月1日(土)

会 場：AOSSA (JR 福井駅となり)
〒910-0858 福井県福井市手寄1丁目4-1

会 長：藤枝 重治(福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

事務局：福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3
TEL：0776-61-3111
成田憲彦(講師)・白崎美由紀(秘書)

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第23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 川部 勤 佐藤 一博
杉浦真理子 土橋 邦生 山口 正雄

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28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. 23 No. 2

May 2016

REVIEWS :

Epicutaneous sensitization and Allergy	M. Aihara	(1)
Role of intestinal innate immunity in food allergy induction	Y. Morimoto	(9)

ORIGINALS :

Assessment of the allergenic potency of benzalkonium chloride and sodium lauryl sulfate	K. Yamashita, et al.	(15)
A case of recurrent anaphylaxis due to exposure to mugwort pollen inhalation during an overseas business visit	Y. Miyata, et al.	(25)
Influence of gene polymorphism on biological markers in patients with bronchial asthma and COPD associated with air pollutants	T. Inui, et al.	(33)
Clinical usefulness of the investigation of a patient's house environment for diagnosis, treatment, and management of home-related hypersensitivity pneumonitis: Two cases with low adherence to antigen avoidance	S. Suzuki, et al.	(41)