

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol.24-2
2017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			
感作性化学物質の分類と評価について	佐藤	一博	1
総説			
環境アレルギーと日本の行政施策	奥村	二郎、東 賢一	11
	水越	厚史	
総説			
最近の喘息治療			
～バイオ製剤からBronchial thermoplasty まで～	放生	雅章	17
原著			
ダニ抗原感作における <i>TSLP</i> 遺伝子と環境ダニ抗原量との	飯島	弘晃、増子 裕典	
交互作用に関する検討	金子	美子、金澤 潤	
	北沢	晴奈、谷田貝洋平	25
	山田	英恵、坂本 透	
	今野	哲、西村 正治	
	檜澤	伸之	
原著			
超硬合金曝露歴のない巨細胞性間質性肺炎の1例	神谷	陽輔、豊嶋 幹生	
	土屋	一夫、秋山 訓通	35
	河野	雅人、中村祐太郎	
	須田	隆文	
原著			
魚由来ゼラチンの摂取を原因としてアナフィラキシーを	酒瀬川	裕一、小泉 佑太	
発症した1例	杉本	直也、中村 裕子	
	新井	秀宜、廣田 大輔	41
	佐川	俊世、長瀬 洋之	
	山口	正雄、大田 健	
原著			
当院における花粉・PM2.5による気管支喘息患者の	明周	義友、廣瀬 正裕	
増悪に関する検討	出口亜里紗、横井 達佳		
	堀口 紘輝、吉田 隆純		
	山崎	明子、瀧田好一郎	47
	加藤	圭介、桑原 和伸	
	伴	直昭、志賀 守	
	近藤りえ子、今枝 義博		
	堀口	高彦	
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

感作性化学物質の分類と評価について

佐藤一博

福井大学医学部環境保健学

要 約

日本産業衛生学会の感作性物質の分類根拠はヒトの疫学報告（第1群）と症例報告（第2群）だった。欧米では、動物実験も分類根拠としていた。ドイツ学術振興協会（DFG）の許容濃度等委員会（MAK）の分類根拠を参考に感作性物質の動物実験による分類根拠（第3群）を作成した。

一方、動物愛護の精神等から動物実験禁止の流れがあり、欧州化学品規制（REACH）では *in vitro* 試験やコンピューターの構造活性相関モデル（QSAR）による判定が推奨されている。感作性物質を判定するQSARモデルをいくつか紹介する。

キーワード：感作性化学物質、動物実験、欧州化学品規制（REACH）、構造活性相関（QSAR）モデル

はじめに

職場や工場等で、作業者に喘息や接触皮膚炎を起こす感作性物質は数多くあり、日本産業衛生学会は、確からしさにより第1群「人間に対して明らかに感作性がある物質」、第2群「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質」、第3群「動物実験などにより人間に対して感作性が懸念される物質」に分類されている（表1）¹⁾。評価方法は、第1群が人間による感作性の疫学報告を必要条件

とするもの、第2群が人間による感作性の症例報告を必要条件とするもの、第3群が動物実験などによる感作性の報告である。感作性物質の分類基準に第3群が加えられたのは、2010年度（暫定）からである。ここでは、「化学物質の国際調和分類基準（GHS）」²⁾に基づいた第3群（動物実験による報告）の追加の経緯と「欧州化学品規制（REACH）」³⁾や欧州化粧品指令第7次改正⁴⁾（7th Amendment of EU Cosmetic Directive, Directive 2003/15/EC of 27.02.03）による *in vitro* 試験やコンピューターによる構造活性相関モデル（QSAR）の代替法の推奨について述べる。

〒910-1193

福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

福井大学医学部環境保健学

佐藤一博

TEL：0776-61-8338

FAX：0776-61-8107

E-mail：satokazu@u-fukui.ac.jp

化学物質の分類と表示の国際調和分類基準（GHS）による感作性物質分類基準

1992年の国連環境開発会議（UNCED）に

感作性物質の分類と評価

表1 日本産業衛生学会の感作性物質分類基準¹⁾

感作性物質

〔感作性物質の定義〕

気道感作性物質とは、その物質によりアレルギー性呼吸器疾患*を誘発する物質とする。

皮膚感作性物質とは、その物質によりアレルギー性皮膚反応を誘発する物質とする。

*鼻炎、喘息、過敏性肺臓炎、好酸球性肺炎等、アレルギーの関与が考えられる疾患。

〔許容濃度〕

感作性のある物質の許容濃度の数値を勧告するにあたっては、労働者の感作の予防、または感作成立後の感作反応の発生予防が、必ずしも考慮されていないことに注意すること。

人間への健康影響の重篤度は、気道において高い場合がある。

〔感作性物質リスト〕

本分類で感作性ありと分類されないことは、感作性がないということと同義ではない。

〔感作性物質の分類〕

感作性物質を、反応の場としての気道と皮膚に分けて基準を設け、

「人間に対して明らかに感作性がある物質（第1群）」、

「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質（第2群）」

「動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質（第3群）」

第1群、第2群、第3群の分類の基準は、以下のごとくである。

1. 気道感作性物質

第1群 人間に対して明らかに感作性がある物質

（判断基準）

呼吸器症状と曝露歴（職歴）が密接な関連性があると同時に、抗原特異的誘発試験（環境誘発試験）による陽性反応、血清学的陽性反応、または皮膚試験の陽性反応のうち、いずれかひとつを満たす症例報告が、異なる機関からなされている。かつ、呼吸器症状と曝露歴（職歴）との関連性を明確に示した適切な疫学研究があること。

第2群 人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

（判断基準）

上記に準ずるものであるが、疫学研究では必ずしも明確にされていない物質。

第3群 動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質

（判断基準）

（i）異なる機関から以下の条件をすべて満たす気道感作性の動物実験において陽性の報告があること。

（i）感作および惹起方法は、吸入、鼻投与、気管投与のうちのいずれかであること。

（ii）惹起反応の検出項目は、気管支肺胞洗浄またはそれに代わる手法による細胞分画および病理組織学的検索を実施しており、さらに呼吸機能、抗体産生あるいはサイトカイン解析のうちのいずれかひとつを実施していること。

（iii）陰性対照として、少なくとも惹起のみ群と感作のみ群の両群を設定していること。

（iv）明らかな陽性対照を実験に組み入れていること。

＜または＞

（2）単独の機関による上記試験（（i）～（iv））につき陽性の報告があり、本条件（（i）～（iv））に該当しないが適切な感作性試験法による感作性の陽性の報告があること。

2. 皮膚感作性物質

第1群 人間に対して明らかに感作性がある物質

（判断基準）

皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討した症例報告が異なる機関から2つ以上なされていること。かつ、曝露状況、接触皮膚炎症状およびパッチテスト（皮膚貼付試験）との関連性を明確に示した疫学研究があること。実施されたパッチテストは、対照を設けた適切な方法のものであること。

第2群 人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

（判断基準）

上記に準ずるものであるが、疫学研究は必ずしも明確にされていない物質。

第3群 動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質

（判断基準）

適切な皮膚感作性の動物実験による陽性の報告*がある場合。

参考

* 例えば OECD Guideline 406: モルモットを用いた Magnusson と Kligman の Guinea-Pig Maximization test (GPMT)で陽性率が30%以上、Buehler testで陽性率が15%以上、もしくは OECD Guideline 429 マウスを用いた Local Lymph Node Assay (LLNA)の試験結果に濃度依存性があり、Stimulation Index (SI) 値が3以上としている。

において採択されたアジェンダ21、第19章、第27項が、この作業を完成させるための推進力となった。「安全データシートおよび容易に理解できるシンボルも含めた、世界的に調和された危険有害性に関する分類および表示システムを、可能であれば西暦2000年までに利用できるようにするべきである。」2003年、国連決議によって化学物質の分類と表示の国際調和分類基準 (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals; GHS)²⁾ が出来、2008年に世界実施 (日本は2006年から労働安全衛生法が改正され実施が始まった。) を目標とした。GHSの感作性分類基準は、気道皮膚感作性物質ともヒトにおける感作性の証拠または適当な感作性の動物実験陽性の報告である (現在、気道感作性の適切な動物実験は無い、とある)²⁾。しかし、当時の日本産業衛生学会の感作性分類基準は第1群が疫学研究がある物質、第2群が症例研究がある物質といずれもヒトを対象としたもので感作性の動物実験を対象としていなかった⁵⁾。呼吸器感作性物質の注意喚起語は「危険」でGHSの絵表示は健康有害性 (図1) である。皮膚感作性の注意喚起語は「警告」で絵表示は感嘆符 (図2) である。

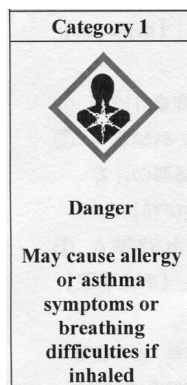


図1 GHSにおける気道感作性のラベル

ドイツ・アメリカの産業衛生学会の感作性分類基準

そこで日本産業衛生学会の許容濃度等委員会内に感作性物質小委員会 (委員長: 日下幸則福井大学医学部環境保健学教授) を作り、アメリカ⁶⁾、ドイツ⁷⁾ の産業衛生学会の感作性分類基準を調べた。

米国産業衛生家会議 (ACGIH)⁶⁾ では、皮膚または呼吸器経由で感作を起こすヒトまたは動物実験のデータを根拠とする、とあった。ドイツ研究振興協会 (DFG) の許容濃度委員会 (MAK)⁷⁾ では、皮膚感作は十分な根拠として適切な動物実験陽性を挙げていた。気道感作については、不十分な証拠 (しかし排除はできない) として動物実験を挙げていた。これらを踏まえ、10回の感作性物質小委員会と複数回の許容濃度等委員会での議論を踏まえ、動物実験を取り入れた感作性分類基準が出来た (表1)。

妥当性の検証のため、DFGのMAK⁷⁾ にあり、日本産業衛生学会⁵⁾ には無い感作性物質20物質を新感作性分類基準で再分類し、分類困難であった4物質の根拠を求めてDFGのMAKの事務局があるミュンヘン工科大学 (Prof. Helmut Greim) を訪問し、2物質は根拠論文が判明し2物質は根拠が製薬メーカーの内部文書であることがわかった (DFGの



図2 G3-HSにおける皮膚感作性のラベル

MAK委員会には製薬メーカーからも委員として参加していた。日本の許容濃度等委員会委員は大学研究者及び公的研究機関研究者より成る)。以上より、新感作性分類基準は妥当性があり2010年日本産業衛生学会総会で暫定案となった⁸⁾。2011年総会で表1は承認され、動物実験を取り入れた感作性分類基準が正式なものとなった⁹⁾。

ボロニア宣言採択

(第3回国際動物実験代替法会議)

生命科学の発展は多くの動物実験に支えられてきたし、近未来においてもおそらくその状況は変わらない。一方、実験動物の使用については古くから動物福祉と人道の立場からの批判がある。生命科学が社会に受け入れられ、その支持を得、意味のない摩擦を避けるためには、やむを得ず行う動物実験においては適切な手続きと厳密な科学的根拠に従い、動物使用数と動物に与える苦痛を最小限にする必要がある^{10, 11)}。1959年にはRussellとBurchにより動物実験代替法(代替法)についての3Rの原則が提案された¹²⁾。3Rとは、Replacement(置換:動物を用いる試験を、動物を用いない、あるいは系統発生的下位動物を用いる試験法により代替すること。)、Reduction(削減:試験法の改良や見直しにより、評価に必要な情報の精度を欠くことなく、実験動物数を減らすこと。)、Refinement(苦痛軽減:動物に与える疼痛や苦痛を和らげる、除去する、あるいは動物福祉を向上させるように実験方法を改良すること。)である。ここで言う、動物とは生きている脊椎動物を意味する。3R原則は、1980年代以降EUや米国において受け入れられていった。3R原則の再確認と更なる促進を目的に、1999年イタリアで開催された第3回国際動物実験代替法会議(3rd World Congress on Alternatives and Animal use in Life Sciences)で動物使用と動物実験代替法についてのボロニア宣言が採択

された^{11, 13)}。

ボロニア宣言採択時は、実現困難に思われた所も多かったが、EUは化粧品規制第7次改正⁴⁾を行い、2009年以降は原則として化粧品の安全性評価のための動物実験を禁止した。またEU域外において動物を用いて安全性評価を行った化粧品の輸入を禁止した(2013年3月全面施行)。EUにおける化学物質の登録(Registration)、評価(Evaluation)、認可(Authorization)、制限(Restriction)に関わる規則(REACH)においても、化学物質の評価は、*in vitro*試験や構造活性相関(quantitative structure-activity relationships, QSAR)モデルなど代替法による判定が推奨されている¹⁴⁾。

皮膚感作性における*in vitro*試験

ここでは、EUにおける化粧品規制第7次改正により化粧品業界でも開発が盛んな皮膚感作性の代替法について述べる。

皮膚感作性は、ヒトでは接触皮膚炎、動物(齧歯類)では接触過敏症として知られる化学物質の毒性の一つである。OECDがまとめた障害転帰経路(adverse outcome pathway, AOP)では化学物質による皮膚感作性は次の4つのKey eventから成るとされている。

- 1) 化学物質とタンパク質のシステイン残基あるいはリジン残基との共有結合。
- 2) ケラチノサイトにおける炎症性応答及びAntioxidant/electrophile response element (ARE) -dependent pathwayによる遺伝子発現
- 3) 樹状細胞の活性化(特異的細胞表面マーカーの発現、ケモカインやサイトカインの産生)。
- 4) リンパ節におけるT細胞の増殖

それぞれのKey eventに対応した*in vitro*試験が提唱されOECDでガイドライン化されてきている。このうちペプチド結合試験(Direct peptide reactivity assay, DPRA)

は1)の化学物質とタンパク質の共有結合に対応し、動物を用いない*in chemico*試験である¹⁶⁾。ARE-Nrf2 Luciferase Test methodは多くの皮膚感作性物質が2)のケラチノサイトにおける炎症性応答及びAntioxidant/ electrophile response element (ARE)-dependent pathwayによる遺伝子発現を誘導することを利用し、この誘導活性について培養細胞を用いて評価する試験法である¹⁷⁾。日本で開発されたhuman Cell Line Activation Test (h-CLAT)¹⁸⁾やIL-8 Luciferase assay¹⁹⁾そしてMyeloid U937 Skin Sensitization Test (U-SENS)²⁰⁾は3)の樹状細胞の活性化(特異的サイトカインの産生)を利用した*in vitro*試験法である。しかし、一つのKey eventしか見てないので一つの*in vitro*試験だけで、特に陰性物質と判定するのは難しく、証拠の重み付けや他の試験法(QSARやモルモットを用いるLLNA)との組み合わせによる評価とテストの統合的戦略(Integrated Approach of Testing and Assessment, IATA)が推奨されている。

これら*in vitro*試験は、国立医薬品食品衛生研究所の日本動物実験代替法評価センター(Japanese Center for the Validation of Alternative Methods, JaCVAM)において妥当性の検証が行われ、評価報告書^{21, 22)}が作成され雑誌に掲載されている²³⁾。

皮膚感作性QSARソフトの開発

化学物質と生物活性との関係を定量的に解析する方法(QSAR, 定量的構造活性相関)の最初が、Hansch-Fujita法²⁴⁾である。QSARソフトは、化学物質を製造する前にその活性を知ることが出来る究極の代替法である。我々は、富士通九州システムズ(FJQS)と共同開発でADMEWORKS/ModelBuilder(富士通九州システムズ, FJQS)を用いて皮膚感作性QSARソフトを幾つか開発したので紹介する。

1. 通常法による皮膚感作性QSARモデル

皮膚感作性物質をドイツ学術振興協会(Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG)の許容濃度等委員会(MAK)²⁵⁾のSh及びSahから、非皮膚感作性物質を製品評価技術基盤機構(NITE)のGHS省庁連絡会議のホームページ²⁶⁾から皮膚感作性「区分外」から採用した。化学物質の二次元、三次元構造式からパラメーターを作り特徴選択(feature selection)により有効なパラメーターに絞りそれぞれの重み付けによりNeural Network (NN), Support Vector Machine (SVM), AdaBoost, Iterative Least Squares linear discriminant (TILSQ)の線形、非線形関数の判別式を作成した(図3)²⁷⁾。Leave ten out交差検定は73.88~81.4%であった。

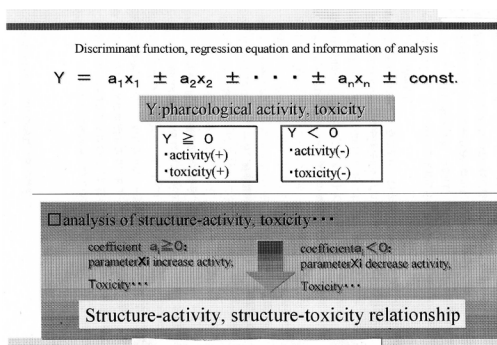


図3 線形回帰式による判別関数

2. 通常法による気道感作性QSARモデル

気道感作性物質をヨーロッパ化学庁(<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/11825/attachments/3/translations/en/renditions/pdf>)のホームページよりR42, R42/43とドイツ学術振興協会(Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG)の許容濃度等委員会(MAK)²⁵⁾のSa, Sahから採用した。対照物質は、製品評価技術基盤機構(NITE)のGHS省庁連絡会議のホームページ²⁶⁾から気道感作性及び皮膚感作性「区分外」から採用した。化学物質の二次元、三

次元構造式から800のパラメーターを作り特徴選択 (feature selection) により有効な12のパラメーターに絞り、Linear Learning Machine (LLM), Neural Network (NN), Interactive Least Squares (ILS), Support Vector Machine (SVM), AdaBoostの線形、非線形関数により判別式を作成した。Leave one out交差検定は95.33~97.2%であった²⁸⁾。

3. K-step Yard sampling (KY) methodsによる皮膚感作性QSARモデル・1 model KYmethods (概略)

1.と同様、皮膚感作性物質をドイツ学術振興協会 (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) の許容濃度等委員会 (MAK)²⁵⁾ のSh及びSahから、非皮膚感作性物質を製品評価技術基盤機構 (NITE) のGHS省庁連絡会議のホームページ²⁶⁾ から皮膚感作性「区分外」から採用した。化学物質の二次元、三次元構造式からパラメーターを作り特徴選択 (feature selection) により有効なパラメーターに絞り、K-step Yard Sampling (KY) 法²⁹⁻³¹⁾ により分類した。通常の判別関数は2群に分類する (図4)。高度に重複している場合、線形でも非線形判別関数でも分類することができない (図5)。KY法では、陽性となる物質全てを分類する判別関数 (AP) と陰性となる物質全てを分類する判別関数 (AN) の2本の判別関数により正しく分類できている部分と混在している部分の3群に分類し (図6)、高度に混在している部分を取り出し、新たに2本の判別関数で3群に分類し (図7)、完全分類できるまで繰り返す (図8)。

我々が行ったKY法では、TILSQによりstep3で完全分類できた。また、GPMTとLLNAに対する予測率は精度68.3% (感度69.7%, 特異度54.5%) と61.2% (感度60.7%, 特異度62.8%) であった²⁹⁻³¹⁾。

KY法では複数の予測モデルを使う事とサ

ンプルのグループ分けが要因解析を困難にしている。しかし、サンプル数がどんなに多くなっても常に完全分類を実現 (Amesテスト約7,000のデータを23ステップにより完全分類)。ポジ/ネガがサンプル空間上で大きく重なっているような分類が困難なサンプル群でも常に完全 (100%) 分類を実現する。データ解析では分類率 $\geq$ 予測率の原則であり、予測率向上のためには分類率を100%とする事が必要。以上より、我々のQSTRモデルは新規皮膚感作性物質の初期段階での試験に有用であることが分かった。またKY法は将来有望な方法であることもわかった。

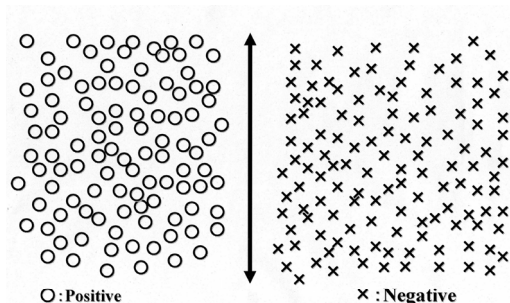


図4 KY法その①：線形回帰式による二分類

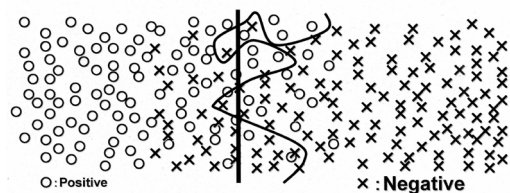


図5 KY法その②：非線形回帰式でも分類困難

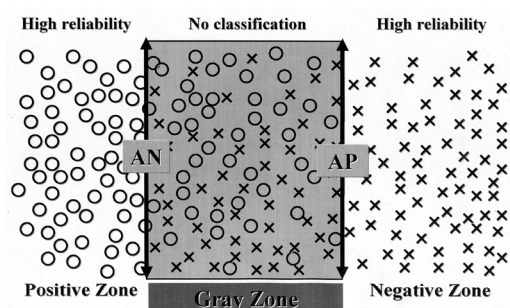


図6 KY法その③：二本の回帰式による三分類

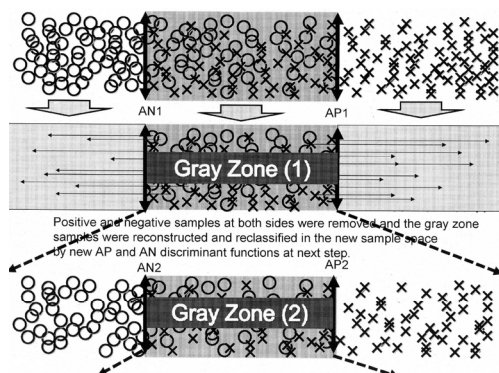


図7 KY法その④：混在部を更に二本で三分類

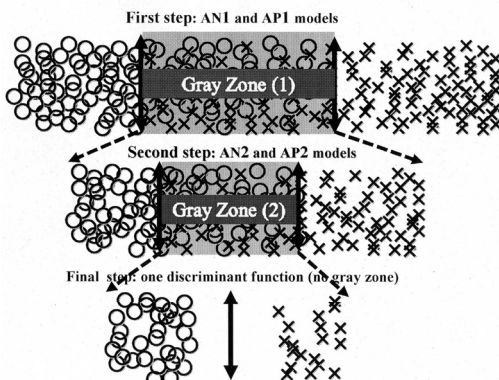


図8 KY法その⑤：三分類を繰り返し完全分類

その他、皮膚感作性の強弱を判定する (LLNAでEC3が9.4%未満か以上か) QSARモデルやアラート構造のフィルタリングによる皮膚感作性QSARモデルを作成している。

謝辞

本論文の要旨は第47回日本職業・環境アレルギー学会総会 (東田有智会長) の特別講演2「環境化学物質とアレルギーの最新情報」で発表した。関係者各位に深謝致します。なお、これらの研究は、厚労科研労働安全衛生総合研究 (H20-労働一般-009) 及び文部科学府研究補助金 (基盤研究 (B): 25293148) によって行なわれた。

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。

文献

- 1) 許容濃度等の勧告 (2016年度). 産衛誌 2016; 58: 181-212.
- 2) United Nations (UN). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 2003.
http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev00/00files_e.html
- 3) European Chemicals Agency (ECHA). Regulation concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), 2006.
<https://echa.europa.eu/web/guest/regulations/reach/undeschungsgemeinsrstanding-reach>
- 4) Directive 2003/15/EC of 27.02.03 February 2003 the 7th amendment to the law.
- 5) 許容濃度等の勧告 (2009年度). 産衛誌 2009; 51: 98-123.
- 6) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs 2009. Cincinnati, ACGIH, 2009.
- 7) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT values 2009. Weinheim, Wiley-VCH, 2009.
- 8) 許容濃度等の勧告 (2010年度). 産衛誌 2010; 52: 221-47.
- 9) 許容濃度等の勧告 (2011年度). 産衛誌 2011; 53: 177-203.
- 10) 大野泰雄. 動物実験代替法研究の重要性とその課題. 一薬理学会における動物実験の問題点一. 日薬理誌 2005; 125: 325-9.
- 11) 大野泰雄. 日本薬理学会の進める動物実験 ―苦痛の評価と軽減― 「はじめに」および日本薬理学会の新動物実験指針. 日薬理誌 2007; 129: 5-9.
- 12) Russel WMS, Burch RL, Hume CW. The principles of humane experimental technique. London, Methuen, 1959.
- 13) 日本動物実験代替法学会ホームページ
<http://www.asas.or.jp/jsaae/>
- 14) EU (2006) Regulation (EC) 1907/2006 of

- the European Parliament and the European Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemical Agency, amending Regulation 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 93/793 and Communication Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directive 91/155/EEC, 93/677/EEC and Commission Directive 91/155/EEC, 93/677/EEC, 93/105/EEC and 2000/21/EEC, Off J Eur Comm L 396, 30 December 2006, pp1-849.
- 15) OECD ENV/JM/MONO (2012)/ Part1, The adverse outcome pathway for skin sensitization initiated by covalent binding to proteins: Scientific evidence.
 - 16) OECD (2015) *In Chemico* Skin Sensitization: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA). OECD Guideline for the Testing of the Chemicals. No 442C.
 - 17) OECD (2015) *In Vitro* Skin Sensitisation: ARE-Nrf2 Luciferase Test Method, No. 442D.
 - 18) OECD (2016) Draft Test Guideline on *in vitro* skin sensitization test: human Cell Line Activation Test (h-CLAT). Paris.
 - 19) OECD (2016) Draft Proposal for a new test guideline: *in vitro* skin sensitization: IL-8 Luc assay.
 - 20) OECD (2016) Draft Proposal for a new test guideline: *in vitro* skin sensitization: U837 skin sensitization test (U-SENSTM).
 - 21) JaCVAM皮膚感作性試験資料編纂委員会. 皮膚感作性試験評価報告書: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA). In 新規試験法提案書 皮膚感作性試験代替法Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): ペプチド結合性試験. 国立医薬品食品衛生研究所. 平成 27 年 3 月, p7-22.
 - 22) JaCVAM皮膚感作性試験資料編纂委員会. 皮膚感作性試験評価報告書: ARE-Nrf2 Luciferase Test Method: 角化細胞株レポーターアッセイ. In新規試験法提案書 皮膚感作性試験代替法 角化細胞株レポーターアッセイに関する提案. 国立医薬品食品衛生研究所. 平成 27 年 8 月, p7-22.
 - 23) 筒井尚久, 安達玲子, 金澤由基子, ほか (2015). 皮膚感作性試験 Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): ペプチド結合性試験評価報告書. AATEX-JaCVAM 2015; 4: 19-29.
 - 24) Hansch C, Fujita T (1964). *p-σ-π* Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. J Am Chem Soc; 86 (8): 1616-1626.
 - 25) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2008) List of MAK and BAT Values. IV Sensitizing substances. Wiley-VCH, 158-73, Weinheim.
 - 26) GHS省庁連絡会議. 政府によるGHS分類結果 (2017年4月25日閲覧). http://www.safe.nite.go.jp/ghs/all_fy.html
 - 27) Sato K, Umemura T, Tamura T, et al (2009). Skin sensitization study by quantitative structure-activity relationships (QSAR). AATEX 14: 940-6.
 - 28) Sato K, Umemura T, Tamura T, et al (2010). A respiratory sensitization study by a new quantitative structure-activity relationships (QSAR). AATEX 15: 124-30.
 - 29) Sato K, Umemura T, Tamura T, et al (2012). Skin sensitization study by a new quantitative structure-toxicity relationships (QSTR) approach: K-step yard sampling (KY) methods. J Oral Tissue Engin 9: 167-73.
 - 30) Sato K, Yuta K, Kusaka Y. Skin sensitization model based on only animal data by qualitative structure-toxicity relationships (QSTR) approach. In: Allergy and immunotoxicology in occupational health. Otsuki T, Petrarcia C, Di Gioacchino M, editors. Springer, 2016: 93-101.
 - 31) K-step Yard sampling (KY) methods: Kohtaro Yuta, US Patent No.: US7725413 B2 May 25, 2010.

Classification and assessment of sensitizers

Kazuhiro Sato

Department of Environmental Health, School 1193, Japan

Abstract

The criteria of sensitizer in Japan Society of Occupational Health (JSOH) were group 1 based on epidemiological study and group 2 based on case study. MAK in Germany and ACGIH in America classified sensitizer based on animal study. We used MAK criteria as reference and made provisional group 3 criteria of sensitizer based on animal study.

On the other hand, animal experiments tend to be prohibited because of animal welfare. REACH in EU advocates alternative methods (*in vitro* test and QSAR). We made some QSAR models to discriminate skin sensitizer and non-sensitizer.

Key words :

sensitizer, animal study, animal welfare, alternative methods, QSAR

総 説

環境アレルギーと日本の行政施策

奥村二郎、東 賢一、水越厚史

近畿大学医学部環境医学・行動科学教室

要 旨

国民の約二人に一人が、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギーなどのアレルギー疾患に罹患し、患者数がさらに増加傾向にある。

アレルギー疾患の増加と環境要因の変化の関連が指摘される中、いわゆる環境アレルギーに係る日本の行政施策は、2014年に、アレルギー疾患対策基本法が成立し、アレルギー疾患対策の基本理念や指針が定められ、国、地方公共団体、医療保険者、国民、医師・医療関係者及び学校の責務が明らかになった。

この他、労働者に気管支喘息や鼻炎、皮膚炎などを起こした、職業上のアレルギー対策については、労働災害としての補償や労働衛生上の管理が法律に基づき整備されてきた。

近代の経済活動の発展に伴う環境の変化、生活様式や食生活の変化など、現代文明に特有な何らかの刺激がアレルギー疾患の増加に関与している可能性を探るため、約10万組の親子を対象とした出生コホートであるエコチル調査が始まっている。また、化学物質や金属、混合物による健康リスクのうちアレルギー疾患に対する行政施策立案の根拠については、環境研究総合推進費の枠組みで研究が推進されている。

キーワード：環境化学物質、気管支喘息、エコチル調査、健康リスク、環境保健、行政法

はじめに

いわゆる環境アレルギーについては、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギーなどの多種のアレルギー疾患の増加

傾向と種々の環境要因の変化の重要性が指摘されている¹⁾。患者数が増加傾向にあり、診療科もアレルギー科のほか、呼吸器科、耳鼻咽喉科、皮膚科、小児科など多くの診療科がそれぞれの専門分野を担当している。政府においても、水や大気環境は環境省、疾病に対する診療や、室内環境、特定の施設のプール及び露天風呂、食品、労働災害は厚生労働省、食品の健康リスクの評価や政府内の調整は内閣府と分かれている。ここでは、政府のアレルギー対策について、基本的な方針を定

〒589-0014

大阪府大阪狭山市大野東377-2

近畿大学医学部環境医学・行動科学教室

奥村二郎

TEL : 072-366-0221 (内線3275)

FAX (直通) : 072-368-1192

E-mail : hygiene@med.kindai.ac.jp

めたアレルギー疾患対策基本法、労働災害としてのアレルギー疾患の取扱い、小児のコホートであるエコチル調査及び環境行政関連の研究費について論じる。

アレルギー疾患対策基本法

アレルギー疾患対策基本法は、国民の約二人に一人が、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギーなどのアレルギー疾患に罹患し、患者数がさらに増加傾向にあるということを背景に法制化された。法律では、アレルギー疾患対策の基本理念や指針を定め、国、地方公共団体、医療保険者、国民、医師・医療関係者及び学校の責務を明らかにした。

我が国では、アレルギー疾患の患者数の増加傾向に加えて、アレルギー疾患の中には、急激な症状の悪化を繰り返したり、重症化に

より死に至ったりするものがあり、職場、学校等のあらゆる場面で日常生活に多大な影響が出ている。我が国の経済活動における損失も予測される。また、地域によっては、適切な医療を受けられる体制の整備が進んでおらず、情報が少ないために、誤った民間療法で症状が悪化する場合も少なくない²⁾。

そこで、法律に基づく、基本理念として、①生活環境の改善、②アレルギー疾患に対する医療の均霑（てん）化（居住する地域にかかわらず、適切な医療を受けることができるようにすること）、③国民が、適切な情報を入手すること、④アレルギー疾患患者の生活の質の維持向上のための支援する体制整備、⑤国の責務を明確にした。この結果、政府は、基本理念にのっとり、アレルギー疾患対策を総合的に策定し、実施する責務を有することとなった（表1）。

表1 アレルギー対策基本法に基づく基本的な施策

-
- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. アレルギー疾患の重症化の予防及び症状の軽減 <ol style="list-style-type: none"> 1) 知識の普及 2) 生活環境の改善 2. アレルギー疾患医療の均霑(てん)化の促進 <ol style="list-style-type: none"> 1) 専門的な知識及び技能を有する医師その他の医療従事者の育成 <ol style="list-style-type: none"> ①国は、アレルギー疾患に関する学会と連携協力 ②アレルギー疾患医療に携わる専門的な知識及び技能を有する医師、薬剤師、看護師その他の医療従事者の育成 2)医療機関の整備 <ol style="list-style-type: none"> ① 専門的なアレルギー疾患医療の提供を行う医療機関 ② 独立行政法人国立病院機構の設置する医療機関 ③ 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 3. アレルギー疾患を有する者の生活の質の維持向上 <ol style="list-style-type: none"> 1) 保健師、助産師、管理栄養士、調理師の育成 2) 学校・職場と医療機関の連携協力体制の確保 3) 教員・事業主に対する研修 4) 家族に対する相談体制の整備 5) 教育の推進 4. 研究の推進 <ol style="list-style-type: none"> 1) アレルギー疾患の本態解明、予防・診断・治療法の開発、 2) 罹患率の低下・重症化の予防・症状の軽減のための疫学研究、 3) 基礎研究及び臨床研究の促進 4) 医薬品・医療機器・再生医療製品の治験の迅速化 | |
|--|--|
-

職業性アレルギー対策

業務上の疾患は、労働者に重大な過失がない限り、使用者の責任とされ、使用者が労働者に対して、療養及び休業、障害、遺族などに対する補償を行うこととされている³⁾。業務上疾病としては、木材の粉じん、獣毛のじんあい、抗生物質、蛋白分解酵素などにさらされる業務による、気管支喘息、鼻炎などが定められている(表2)。補償は、労働者が退職していても変更なく求めることができ、下請けの場合は元請けが使用者とみなされる。補償に納得できない場合には、労働基準監督署が審査や仲裁を行う。他に、民事訴訟の場もあるが、患者の疾病に対する理解が治療の一環でもあるアレルギー疾患では、関係学会などで医師がガイドラインを作成し^{4), 5)}、患者と情報を共有することが重要である。

このように、職業アレルギー対策は、職場を起因とする喘息症状^{6), 7)}など職業上の疾病を対象として、労働災害としての補償や労働衛生上の管理について法律に基づき整備されてきた。行政施策が補償という枠組みのため、認定の際の評価の科学性や新規物質の認定の困難さがあることや、予防が労働衛生の分野に限定的といった課題がある。ま

た、1980年頃より認定が少なくなっているが^{8), 9)}、患者である労働者に対し、医療や行政の関係者が労災補償に関する十分な知識をもって丁寧に対応すれば、アレルギー疾患の補償においても十分に機能する制度や体制と言える(表3)。

エコチル調査

子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)は、化学物質曝露が、子どもの健康にどのような影響を与えているかを明らかにすることを目的の一つとしている。我が国で出生する子どもを10年間追跡し、発生する健康影響と環境要因との関連を明らかにするもので、国家プロジェクトとして、約10万組の親子を対象にした出生コホートである¹⁰⁾。子どもの健康や成長に影響を与える環境化学物質などの環境要因を解明し、子どもを環境化学物質から守るリスク管理体制の構築のための科学的根拠を集積することを目的としている。波及効果として、地域住民の健康増進や地元市町村のイメージアップなども期待されている。大阪府では約7000人の新生児を追加的に成人後まで追跡する構想がある。また、エコチル調査は、海外の研究者

表2 労災補償の対象疾病と業務(例)

1. 気管支喘息・鼻炎

- 1) 蛋白分解酵素(プロテアーゼ)、フッ素、塩化ビニル、アクリル樹脂などの合成樹脂
- 2) 木材の粉塵: 米杉、ラワン、リョウブ、クワ
- 3) 絨毛の塵埃: 羊、猫、山羊、馬、豚、ふけ・ダニ・カビなど
- 4) 薬剤: 抗生物質・アスピリン・サルファ剤など
- 5) その他: カキ殻についたホヤ、マブシ
- 6) 業務の例: 製材・木材加工、毛筆の製造、獣医、農夫、実験動物の取り扱い、薬品製造、医療業務、薬局での調剤

2. 皮膚疾患・皮膚炎(気管支喘息・鼻炎の関連物質に加えて)

煤(黒色印刷インキ、れん炭)、鉍物油(潤滑油、電気絶縁油)、漆、タール、セメント、アミン系樹脂硬化剤(接着剤、コンデンサー、塗料)、ガラス繊維、ゴム添加物

注) 労働基準法施行規則;第35条別表第一の二,第二(四)の二,ホより作成

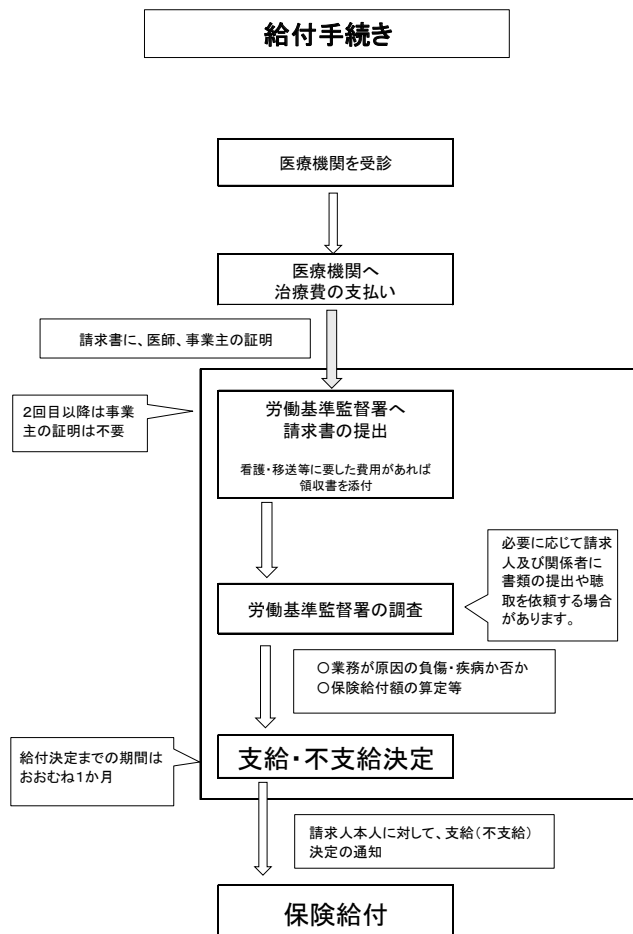
から高い評価と関心の高い取り組みとなり、各国で追随したコホートが開始されている。今後の環境アレルギーに関する知見の充実が期待できる。

環境研究総合推進費

環境省の環境研究総合推進費の目的は、持続可能な社会の構築のための種々の環境行

政に関する科学的根拠となる知見の集積である。環境分野のほぼ全領域にわたる研究開発で、1 地球温暖化の防止、2 循環型社会の実現、3 自然環境との共生、4 環境リスク管理等による安全の確保といった領域である。環境リスクについては、①化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究、②大気・水・土壌の環境管理・改善のための対策

表3 労災補償の給付方法



注) 会社が事業主証明を拒否する場合などやむをえない場合には、事業主の証明がなくても、労災保険の請求書は受理される。

出典) 厚生労働省・都道府県労働局・労働基準監督署、労災保険 請求(申請)できる保険給付等
全ての被災労働者・ご遺族が必要な保険給付等を確実に受けられるために(H27.3)より作成

技術などがあり、いずれの研究テーマも、環境省の行政ニーズにあったテーマが公募され、環境政策貢献型の競争的研究資金である¹¹⁾。環境行政における安全性確保に向けて、環境化学物質による健康リスクの解明が含まれているが、今後は、臨床の研究者の応募によるアレルギー疾患の発生動向や、大気環境中のPM2.5や越境汚染などの近代の環境の変化と関連した臨床発の疫学研究など、アレルギー疾患に対する施策立案の根拠となる研究の推進が重要である。

おわりに

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギーなどのアレルギー疾患の患者数がさらに増加傾向にある。これまで、診療科も多岐であったが、アレルギー科が公に認められ、専門医をはじめとする診療態勢も整いつつあり、今後の全国的な診療内容の均霑(てん)化に寄与すると考えられる。全国的な基幹施設となる医療センター病院の整備やがん登録に習ったアレルギー疾患患者の登録制度の創設が重要である。また、2014年のアレルギー疾患対策基本法の成立により、政府や国民の責務が明らかになり、労働者に対する職業アレルギー対策の推進と合わせて、エコチル調査や環境研究総合推進費などの研究により得られる有用な科学的知見に基づく行政展開を国民や研究者、行政担当者の努力と総意で成し遂げる必要がある。

謝辞

本論文の要旨は第47回日本職業・環境アレルギー学会学術大会(東田有智会長)の特別講演2「環境化学物質とアレルギーの最新情報」で発表した。関係者各位に深謝いたします。

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

ません。

文献

- 1) 高野裕久. 環境汚染とアレルギー. 京府医大誌 2010; 119 (12), 867-876.
- 2) 厚生労働省局長通知. アレルギー疾患対策基本法の施行について(施行通知). 平成27年12月2日; 健発第9号
- 3) 労働基準法. 第75~84条、第99条
- 4) Nicholson P. Cullinan P. Boyle C et al. Evidence based guideline for prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med 2005; 62(5); 290-299.
- 5) Dobashi K. Sato K. Okumura J et al. Japanese Guideline for Occupational Allergic Diseases 2014. Allergology international 2014; 63 (3); 421-442.
- 6) Tarlo SM. Balmes J. Heitzer J et al. Diagnosis and management of work-related asthma. Chest 2008; 134(3 suppl); 1S-41S.
- 7) Tarlo SM. Lemiere C. Occupational Asthma. N Engl J Med 2014; 370; 640-649.
- 8) 奥村二郎. 職業性アレルギー疾患における気管支喘息について. 日職災医誌 2013; 61; 別141.
- 9) 相澤好治. 労働衛生, 労災の視点からの職業アレルギー. 職業・環境アレルギー誌 2013; 21 (1); 22.
- 10) Michikawa T. Nitta H. Ono M et al. The Japan Environment and Children's Study (JECS): A Preliminary Report on Selected Characteristics of Approximately 10,000 Pregnant Women Recruited During the First Year of the Study. J Epidemiol. 2015; 25(6): 452-8.
- 11) 中央環境審議会. 環境研究・環境技術開発の推進戦略について(答申). 平成27年8月20日; 5-22.

Allergy to environmental chemicals and the Japanese administrative policy

Jiro Okumura, Kenichi Azuma, Atsushi Mizukoshi

Department of Environmental Medicine and Behavioral Science, Kindai University
Faculty of Medicine

Abstract

Approximately one in two Japanese people suffers from an allergic disease such as bronchial asthma, atopic dermatitis, pollinosis and food allergy, and the number of patients is further increasing. Japanese administrative policy about the environmental allergy was put in order and the following contents were outlined. First, basic act on measures against allergic diseases was established in 2014. In this law, basic idea and behavioral guidelines for measures against allergic disease were set and obligation of Japanese government, local public organizations, health insurers, doctors, hospitals and schools was clarified. In regard to measures against occupational allergies including bronchial asthma, rhinitis and dermatitis, compensation as industrial accident and management on the labor hygiene have been developed based on decrees. In addition, Japanese government is conducting a birth cohort study involving 100,000 parent-child pairs (JECS: The Japan Environment and Children's Study) to explore the factors affecting rapid increase of allergic diseases, such as environmental changes according to development of economic activity and changes in lifestyle and eating habits. Furthermore, researches about health risk of allergic diseases by chemicals, metal and mixtures are promoted by The Environmental Research and Technology Development Fund of the Ministry of the Environment.

Key words :

Environmental chemicals, Bronchial asthma, JECS, Health risk, Environmental health, Administrative policy

総説

最近の喘息治療

～バイオ製剤からBronchial thermoplasty まで～

放生雅章

NTT東日本関東病院呼吸器センター、国立国際医療研究センター呼吸器内科

要旨

欧米諸国に遅れること5年、わが国においても2015年4月に気管支サーモプラスティ(BT)が保険収載され、2017年を迎える段階で約250例の重症喘息患者がこの画期的な治療を受けている。我々の施設(国立国際医療研究センター)ではすでに18例に対してBTを施行するとともに、多くの施設からの見学を受入れており、情報交換・エビデンス作成を目的とした本治療のAll Japanでのネットワーク化の必要性を痛感させられている。BTに関するガイドラインでの記載はGINA2015が初めてであるが、その内容は、対象はコントロール不良かつ繰り返す下気道感染の無い1秒率60%以上の患者であるが、エビデンスは限られるため患者選定には注意が必要となっており、知見の集積によるわが国独自の適応基準ならびに評価法が必要と考える。現在までのところ、BTの治療効果を予測する臨床因子やコンパニオン・マーカーは確立されておらず、有用性の高いphenotypeも明確化されていない。気管支拡張薬吸入後1秒率が60%未満の症例や、気道炎症がコントロールされておらず喀痰が多い症例など、効果が限定的と思われる病態は明らかにされつつあるため、これらを参考に患者選択を行うべきであろう。重症喘息に対する治療としては従来の抗IgE抗体オマリズマブに加えて、新たに生物学的製剤として抗IL-5抗体メボリズマブが2016年5月に上市され、その選択肢が広まった。今後はBTも含め、これらの治療オプションの使い分けも臨床的に重要になる可能性が高い。

キーワード：重症喘息、気管支サーモプラスティ、抗IgE抗体、抗IL-5抗体

はじめに

日本においては過去15年間、気管支喘息による死亡者数減少という点で、世界に誇るべき成果を上げてきた。それにはGINA¹⁾や我が国のガイドライン²⁾を始めとするガイドラインの普及と、吸入ステロイド(ICS)およびICSと長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)配合剤の広く、かつ適切な使用が大きな役割を

〒141-8625

東京都品川区東五反田5-9-22

NTT東日本関東病院呼吸器センター

放生雅章

TEL : 03-3448-6111

FAX : 03-3448-6135

E-mail : masayuki.houjyou@east.ntt.co.jp

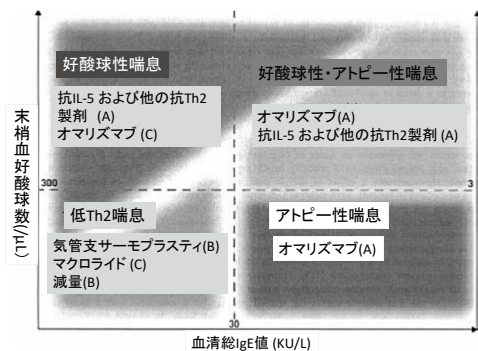
果たしてきたことは言うまでもない³⁾。しかしAIR-J2011などのインターネット調査の結果などからはコントロール不良患者が未だ約半数残ると考えられ⁴⁾、成人喘息治療には未だ多くの課題が残されている。すなわち薬物療法は進歩したにもかかわらずそれが十分に活かされているとは言えず、普遍化を要する課題としては長期管理薬による抗炎症治療の量および質の改善が求められている。量の問題としては患者のコントロール状態に応じた適切な吸入量の設定ならびにアドヒアランス向上が挙げられる。質としては主に正しい手技による効率的な治療を可能にする吸入指導（吸入支援）と、患者の嗜好や治療効果ならびに有害事象も考えた適切な吸入製剤の選択が挙げられる。一方、個別化対応を要する課題としては、COPDとの鑑別を要する高齢者喘息や、未だ喘息患者の5-10%を占めるとされる重症難治性喘息への対応が挙げられる。難治性喘息のコントロール改善に向けては、特に治療効果の予測に役立つBiomarkerの創出や、それらの結果に基づく重症患者のphenotype化、さらにはBiologics（生物学的製剤）時代への対応が求められる。本稿においては、重症喘息に対する新たな治療として注目されている気管支サーモプラスティと新たな生物学的製剤抗IL-5抗体メボリズマブについて主に臨床的有用性の観点から概説していきたい。

気管支サーモプラスティとは

気管支温熱形成術（サーモプラスティ；Bronchial Thermoplasty; 以後BTと略す）は、成人重症持続型喘息患者を治療するための気管支鏡手技である。米国では2010年に承認、我が国では2015年4月に保険収載された。具体的には内径3～10mmの観察可能な気管支を対象に気管支鏡下でカテーテルを挿入、制御された65度の熱エネルギーで気管支壁を加熱し肥厚した気道平滑筋を減少させると

いう画期的な作用機序の治療法である。手技実施後1週間程度は喘息症状の悪化を認めることも多いが、施行3日前からプレドニゾロン30～50mg/日を投与することで比較的安全に施行可能である（添付文書ではプレドニゾロン50mg/日相当のステロイド薬投与を推奨）。米国で実施された喘息関連QOLを主要評価項目とした無作為化シム対照比較臨床試験であるAIR2試験^{5) 6)}においては長期的な安全性も検討されており、1年目に認められたQOLの改善や重篤な増悪、救急外来受診などの減少は少なくとも5年間は継続することが報告されている。

その適応としては、気管支鏡手技が可能な、高用量ICSおよびLABAを使用（我が国の「喘息予防・管理ガイドライン2015」²⁾で治療ステップ4相当）していても、コントロール不良な18歳以上の重症持続患者とされている。本療法では、血清総IgE値、末梢血好酸球数などの重症喘息患者の治療選択に有用とされるコンパニオン・マーカーは見つかっておらず、未だ効果予測因子も確立されていない⁷⁾（図1参照）。AIR2試験では喘息関連QOLで有意な改善を79%の患者に認めたが、著効が予想される喘息phenotypeも明確ではない。GINA¹⁾においても、「ステップ5の重症患者を対象とした治療だがエビデンスは限ら



文献6)を改変

図1 現在使用可能なバイオマーカーによるフェノタイプ分けと治療選択チャート

れる」、「対象はコントロール不良かつ繰り返す下気道感染の無い1秒率60%以上の患者であるが、患者選定には注意が必要」と慎重な患者選定が勧められている。我が国では、治療の適応はアレルギー学会専門医及び呼吸器学会専門医が判断し、気管支鏡専門医の指導の下にBoston Scientific社によるオリエンテーションを受講した医師が施行する必要があると決められている。

以前同一部位においてBTを実施した患者や活動性の呼吸器感染症に罹患している患者、過去14日以内に喘息増悪又は経口ステロイド薬の用量変更をした患者は除外する。AIR2試験で安全性が確認されていない患者として、気管支拡張薬吸入後%FEV₁が60%未満の患者、肺気腫やコントロール不良な睡眠時無呼吸症候群などの呼吸器疾患の合併患者、プレドニゾン換算で10mg/日を超える経口ステロイド依存性患者が挙げられており、これ以外にも慎重に対応が必要な症例を表1に示す。

表1 気管支サーモプラスティ使用上の注意

- ▶ 気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測値の65%未満
- ▶ 肺気腫、声帯機能不全、上気道の機械的閉塞、嚥食性線維症またはコントロール不良な閉塞性睡眠時無呼吸などの他の呼吸器疾患
- ▶ 気管支鏡手技の48時間以内に12吸入/日を超える短時間作用性気管支拡張薬の使用(運動のための予防的使用を除く)
- ▶ 喘息のために1日あたり10 mgを超える経口ステロイド薬の使用
- ▶ 気管支鏡手技及び麻酔に関連した有害事象リスクが増大する、妊娠、インスリン依存性糖尿病、てんかん、及びコントロール不良の冠動脈疾患、急性または慢性腎不全、コントロール不良の高血圧などの状態にある患者
- ▶ 過去24ヵ月以内に喘息による挿管またはICU入室
- ▶ 過去12ヵ月以内に以下のいずれかが認められる場合
 - ▶ 下気道感染が4回以上
 - ▶ 呼吸器症状による入院が3回以上
 - ▶ 喘息増悪による経口ステロイドの服用が4回以上

現在まで我が国におけるBT施行例は約250例(2017年1月現在)であり、日本人における安全性・有効性に関するエビデンスを築くにはまだ時間が必要である。したがって私見ではあるが、少量経口ステロイド依存性や抗IgE抗体投与中の患者で、現在はそれらの治療である程度のコントロールが得られており、BTの施行により更にコントロールが

改善し、それらの薬剤の減量が期待される患者が一番良い適応かもしれない。また、気道炎症がコントロールされておらず喀痰が多い症例は良い適応ではないとの報告⁷⁾など、効果が限定的と思われる病態が徐々に明らかにされつつあり、今後、治療効果の予測因子が明確化されれば患者選択もより行いやすくなると考える。

サーモプラスティ治療手技の実際と期待される臨床効果

3週間以上の間隔をあけて、3回に分けて治療を行う。1回目は右肺下葉支、2回目は左肺下葉支、3回目は両肺上葉支の治療を行うが、無気肺や中葉症候群などの合併症が懸念されるため中葉支の治療は禁忌となっている。気管支鏡下でカテーテルを挿入し目的の気管支でバスケットを開き10秒間通電する。末梢から治療を開始し、先端のマーカを目安に5mmずつカテーテルを引き抜きながら治療を継続する。術後の気道炎症を最小限にするために手技前3日間、当日、翌日までステロイド投与が必須であることは前述した。検査中の分泌物抑制のためにアトロピンの前投与が推奨されている。元来気道分泌の多い喘息患者が対象であるため分泌物をできる限り少なくすることが重要で、検査時間を短くするためにも禁忌でない限りアトロピンは投与すべきである。1回の手技に約1時間はかかるため咽頭局所麻酔のみでは安全に検査施行することは難しく、術中は静脈麻酔ないしは全身麻酔が必須である。筆者が前に所属していた国際医療センターではミダゾラム0.03mg/kg体重の静脈麻酔薬を間欠的に投与し長時間の気管支鏡手技を安全に施行していた。

気管支ファイバーとしてはカテーテルシャフトを挿入するためには2mm以上の鉗子口径かつ、通電するためその先端が絶縁体で覆われているものが必要である。術者、ハンド

ルを握る介助者とは別に記録係も重要で、術者はどの部位を治療したのかを正確に記録係に伝え、どの部位を何回通電したかを記録する必要がある。術者、介助者、記録係のチームワークが治療成功の要となる。AIR2試験の結果では、BTによる有害事象として、一時的な喘息症状の悪化、気道感染、無気肺、喘鳴、喀血、胸痛などの有害事象が報告されている。国際医療センターの症例における合併症としては、治療部位の気管支周囲炎が97%、無気肺17%、肺炎107%、喘息発作7%であったが、いずれも両上葉に対して処置を行う3回目が多い傾向であった。手技前のFEV₁値の80%以上に回復した時点で退院となるため通常3～5日の入院が必要となる。無気肺や肺炎などを生じFEV₁が低下することもあるので、最長1週間の入院を要することもあり得ると説明しておいた方が無難であろう。費用としては、手技料として気管支狭窄拡張術が101,500円/回、カテーテル(323,000円)は1回の手術につき1本を限度、また同一患者につき3本を限度として算定される。したがって(手技料+カテーテル代)×3回で約130万円、3割負担で約40万円の患者自己負担となる。予め高額療養費制度を利用するように患者には説明しておいたほうが良いと考える。医療費については議論があるところだが、高額な生物学的製剤(例：オマリズマブ150mgで45,578円)を継続することと、BTは一生に一度しかできないことを考えると一定以上の効果が得られるのであれば決して高価ではないと考える。

前述した増悪抑制効果、QOLの改善に加え、重症喘息症例では呼吸機能の改善も得られると報告⁷⁾されており、我々も朝のPEF値が320から500L/sまで改善した症例を経験しており(図2参照)、効果判定は様々な要素から総合的に行うべきと考える。BTの作用機序として、従来から指摘されている肥大増殖した気道平滑筋容量を減少させ、収縮力

のみならず気道の反応性を抑制しさせること以外に、気道平滑筋由来の炎症性メディエーターの産生抑制⁹⁾や気道の自律神経系への影響¹¹⁾に関する知見が最近報告されており、難治性咳嗽例が改善した症例も経験しており、BT有用性の機序に副交感神経系抑制が関与していることが示唆される。あくまで私見ではあるが、ステップ4の中でも比較的軽症の症例や慢性好酸球性副鼻腔炎合併例で著効例を多く経験する印象がある。我が国における臨床経験はまだわずか2年弱であり、今後の長期にわたる知見の集積が待たれる。

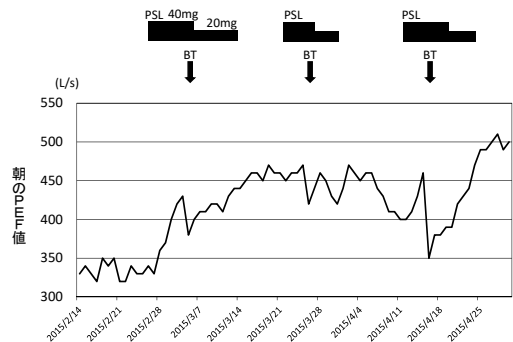


図2 症例 BT実施前後の経過(34歳女性、重症持続型)

新規生物学的製剤メボリズマブの概要

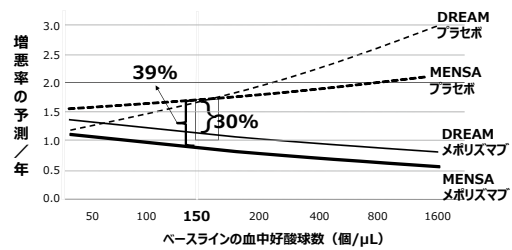
重症喘息に対する生物学的製剤として従来からの抗IgE抗体オマリズマブに加え、抗IL-5抗体メボリズマブが2016年5月に我が国において上市された。ここでは、その開発の経緯と現在までのエビデンスについて概説する。

抗IL-5抗体メボリズマブは当初、phenotype化されていない中等～重症喘息患者に対するいくつかの臨床試験の結果¹¹⁾としてその有用性が否定された歴史的経緯がある。その後、対象患者を重症の好酸球性喘息患者のみに絞ったproof-of-concept studyの結果、急性増悪の抑制効果¹³⁾や、経口ステロイドの減量効果¹⁴⁾を認めたことから、より規模の大

きな臨床試験が本格的に行われることとなった。その嚆矢となったのがDREAM試験¹⁵⁾である。

DREAM試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の用量設定試験。試験前12ヵ月間に全身性ステロイド薬の投与を必要とした喘息増悪が2回以上経験したコントロール不良の重症難治性好酸球性喘息患者を対象に、3用量段階(75mg、250または750mg)のメボリズマブを4週間ごとに48週間静脈内投与し、primary endpointを急性増悪回数とした試験である。好酸球性喘息の選択基準として、血中好酸球 $\geq 300/\mu\text{L}$ 、または喀痰中好酸球 $\geq 3\%$ 、またはFeNO $\geq 50\text{ppb}$ 、またはICSまたは経口ステロイドの維持用量を25%以下に減量した後の喘息コントロール悪化の既往、の4点が挙げられている。対象は616例。その結果として静脈投与製剤として75mgが適正用量(PK/PD検査の結果、皮下注としては100mg)であることが判明した。また、post-hocで行われた共変量モデル解析の結果¹⁶⁾、末梢血中好酸球の閾値はメボリズマブの対象集団を特定するための唯一の効果予測バイオマーカーであり、喀痰中好酸球数はメボリズマブの効果を予測しえないことが報告された。その結果として、メボリズマブの有用性が期待される患者像として、末梢血好酸球数が試験開始時に $\geq 150/\mu\text{L}$ または過去12ヵ月間に1度でも $\geq 300/\mu\text{L}$ の既往がある重症喘息と特定され、その後に行われた2つの国際共同フェーズ3臨床試験における患者選択基準に設定された(図3参照)。

MENSA試験¹⁷⁾はメボリズマブ皮下注100mgの臨床的有用性を、急性増悪抑制をendpointに、SIRIUS試験¹⁸⁾は経口ステロイド減量をendpointに評価した試験である。またこれら2つの臨床試験の対象となった患者に対して、open-label延長投与試験でその安全性を84週まで評価したCOSMOS試験¹⁹⁾までが現在まで報告されている。



文献(15)(16)より改変

図3 DREAM試験、MENSA試験による喘息増悪発現頻度の予測モデル

MENSA試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照試験で、上述した重症好酸球性喘息患者を対象にメボリズマブの有効性を急性増悪抑制をendpointとして比較検討した試験。2用量段階(75mg IVおよび100mg SC)のメボリズマブを4週間ごとに計8回投与した(投与期間は32週間)。対象は実薬194名、プラセボ191名。結果として重篤な喘息増悪の発現頻度は、プラセボ群1.74回/年に対してメボリズマブ100mg群0.83回/年と有意な減少を示した。

SIRIUS試験は多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であり、上述と同じ重症好酸球性喘息患者を対象に、喘息コントロール維持可能な経口ステロイド使用量の減量を目的としてのメボリズマブ100mg皮下投与の有効性をプラセボと比較した試験である。まず最適化期間(3~8週間)中にコントロール可能な最低用量の経口ステロイド投与量を設定。無作為化の基準を満たした被験者は、導入期間に進みメボリズマブを4週間ごとに計6回投与(投与期間は24週間)を受けるが、その減量期間中(4~20週)に、予め規定したスケジュールに従い喘息コントロールおよび副腎機能不全の症状に基づき経口ステロイド投与量を4週間ごとに1.25~10mg/日ずつ減量していく。

結果とした20~24週における経口ステロイド薬の1日投与量がベースライン時に比べ

50%以上減量した患者の割合は、プラセボ群33%に対してメポリズマブ100mg群54%と有意な減少を示した。以上の通り、抗IL-5抗体メポリズマブは重症好酸球性喘息患者において、ほぼ抗IgE抗体オマリズマブと同様の増悪抑制効果と、経口ステロイド減量効果が認められ、その効果と安全性は約1年半継続することが示されている。

おわりに；喘息治療におけるPrecision Medicineを目指して

Precision Medicineの推進により、個人ゲノム情報の解析が進んだ結果、個々人の疾病原因・状態は想定以上に複雑であることが判明した。したがって現実的な医療を施す場合には、患者のサブタイプ化を行い、そのグループごとの治療法の確立および予防医療の提供を目指すべきとの認識に至っている。重症喘息患者においてもサブタイプ化が進んでおり、コンパニオン・マーカーの検索は臨床的な最重要課題となっている。近年の知見として好酸球性副鼻腔炎合併が抗IL-5抗体の有効性の指標となる可能性が示唆されており、今後このような効果予測因子の解析が進むものとする。現段階では、重症難治例に対する増えた選択肢に賢く対応するためには、効果予測の困難な気管支サーモプラスティよりも、明確なコンパニオン・マーカーを有する生物学的製剤に、より高い優先順位をもって使用すべきではないかと考える。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：講演料：アストラゼネカ(株)、杏林製薬(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)

参考文献

- 1) Global Initiative for Asthma(GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop report: National Heart, Lung and Blood Institute.

National Institutes of Health, updated 2015 Available from <http://www.ginasthma.com/>

- 2) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修 喘息予防・管理ガイドライン2015、協和企画、東京
- 3) Suissa S, Ernst P. Use of anti-inflammatory therapy and asthma mortality in Japan. *Eur Respir J*. 2003; 21(1): 101-4.
- 4) 足立満、大田健、東田有智、ほか Asthma Insights and Reality in Japan 2011; AIR-J 2100. アレルギー・免疫2012; 19 (10): 1652-70.
- 5) Castro M, et al.; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 116-24.
- 6) Wechsler ME, et al.; AIR2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1295-302.
- 7) Froidure A, et al. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J*. 2016; 47: 304-19.
- 8) Kirby M et al. Bronchial thermoplasty in asthma: 2-year follow-up using optical coherence tomography. *Eur Respir J*. 2015; 46: 859-62.
- 9) Pavord ID, et al.; RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 1185-91.
- 10) Chakir J, et al. Effect of Bronchial thermoplasty on airway smooth muscle and collagen deposition in asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12: 1612-8.
- 11) Pretolani M, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations. *J Allergy Clin Immunol* 2016; doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.009.
- 12) Flood-Page P, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma.

- Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1062-71.
- 13) Haldar P, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 973-84.
- 14) Nair P, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009; 360: 985-93.
- 15) Pavord ID, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM) : a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 651-9.
- 16) Katz LE, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Am J Thorac Soc.* 2014; 11: 531-536.
- 17) Ortega HG et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014 ; 371: 1198-1207
- 18) Bel EH et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-1197.
- 19) Lugogo N et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther.* 2016; 38: 2058-70.

Current topics about treatment for severe bronchial asthma, from biologics to bronchial thermoplasty.

Masayuki Hojo. M.D, Ph D.

Chest Disease Clinical and Research Institute, NTT Medical Center Tokyo

Abstract

Recently treatment option for severe refractory asthma is increasing. From 2015, we could utilize bronchial thermoplasty and anti-IL-5 antibody Mepolizumab for these patients. Still indication for these treatment is uncertain. In GINA 2015, indication for thermoplasty is revealed as follows; for highly-selected adult patients with uncontrolled asthma despite use of recommended therapeutic regimens and referral to an asthma specialty center (Step 5), bronchial thermoplasty is a potential treatment option in some countries. Caution should be used in selecting patients for this procedure, as the number of studies is small, and people with chronic sinus disease, frequent chest infections or $FEV1 < 60\%$ predicted were excluded. In contrast, there is fair indication for Mepolizumab, that is eosinophilic asthma with blood eosinophil count more than $\geq 150/\mu L$. We think that higher priority might be set to the biologics with clear biomarker than bronchial thermoplasty having difficulty to predict its clinical effects.

Key words :

Severe bronchial asthma, bronchial thermoplasty, Anti-IgE antibody, Anti IL-5 antibody

原 著

ダニ抗原感作における*TSLP*遺伝子と環境ダニ抗原量との 交互作用に関する検討

飯島弘晃¹⁾、増子裕典²⁾、金子美子³⁾、金澤 潤²⁾、北沢晴奈²⁾、谷田貝洋平⁴⁾
山田英恵⁵⁾、坂本 透²⁾、今野 哲⁶⁾、西村正治⁶⁾、檜澤伸之²⁾

1) 筑波メディカルセンター病院 呼吸器内科

2) 筑波大学 医学医療系 呼吸器内科

3) 京都府立医科大学 呼吸器内科

4) 筑波学園病院 呼吸器内科

5) 筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター

6) 北海道大学 呼吸器内科学分野

要 約

【背景・目的】Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) は樹状細胞や肥満細胞に作用し種々の抗原に対するIgE感作に一定の影響を与えている。我々のこれまでの検討では、*TSLP*遺伝子多型が抗原感作に与える効果は喫煙の影響を強く受けていた。本研究では、*TSLP*遺伝子がダニ抗原感作に与える遺伝的効果について、寝具Der 1抗原量の影響を検討した。

【方法】若年健常者82名(年齢19~33歳、男性69.5%、非喫煙者89.0%)を対象に、問診、採血(末梢血好酸球数、血清総IgE値、抗原特異的IgE抗体)、寝具Der 1量測定ならびに*TSLP*の機能的なsingle nucleotide polymorphism (SNPs) であるrs2289276 (C>T) およびrs3806933 (C>T) のタイピングを行い、*Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*) へのIgE感作の有無を応答変数として、臨床背景、Der 1曝露量および*TSLP*遺伝子多型などの説明変数からステップワイズ法で変数選択し、多重ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】寝具Der 1量10 μ g/g dust以上と*TSLP*遺伝子との間に有意な交互作用が認められ(rs2289276 ; $P=0.013$ 、rs3806933 ; $P=0.005$)、いずれのSNPsも*D. farinae*に対するIgE感作の有無に遺伝的な影響を与えていた。

【結語】ダニ抗原感作における*TSLP*の遺伝子効果は、Der 1曝露量の影響を受けている。

キーワード：ダニ抗原感作、Der 1曝露、TSLP遺伝子、交互作用

〒305-8558

茨城県つくば市天久保1-3-1

公益財団法人 筑波メディカルセンター病院

呼吸器内科

飯島弘晃

電話：029-851-3511

FAX：029-858-2773

E-mail：hijima-alg@umin.ac.jp

緒言

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) は interleukin (IL) -7 様のサイトカインで、樹状細胞に働き、免疫応答をTh2に偏倚させ、さらに抑制性T細胞(regulatory T cells; Treg)の機能を抑制することで、アレルギー反応を促進すると考えられている¹⁾。一方、

網羅的ゲノムワイド関連解析で、小児、成人ともに*TSLP*遺伝子が喘息と関連することが報告されている^{2, 3)}。特に*TSLP*遺伝子の転写調節領域にある一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) であるrs2289276 (C>T) およびrs3806933 (C>T) における対立遺伝子“T”は、喘息発症と関連すると同時にウィルス疑似物質 (poly I:C) 刺激によるActivator protein 1 (AP-1) を介した転写誘導活性の亢進と関連している⁴⁾。対立遺伝子Tを有する個体では、ウィルス感染などによって気道上皮細胞からの*TSLP*遺伝子発現の亢進が起こり、アレルギー環境を構築することで喘息発症に関与していると推測される⁵⁾。さらに、ダニ抗原や真菌などが有するプロテアーゼは、気道上皮細胞に存在するproteinase-activated receptor 2 (PAR2) に作用し、*TSLP*産生を促進するほか⁶⁾、喫煙も*TSLP*産生の亢進を誘導することが報告されている⁷⁾。

一方、我々は血清総IgE値とmultiple antigen simultaneous test (MAST) -26®を用いた抗原特異的IgE値を基にして、抗原感作におけるクラスター解析を実施し、個々人のIgE感作パターンがDust mite dominant、Multiple pollen、Cedar dominantおよびLow reactivityの4群に大きく分かれることを報告した (アトピークラスター分類)^{8, 9)}。このアトピークラスター分類をもとに、喫煙習慣、アレルギー疾患の有無と*TSLP*遺伝子多型との関わりについて検討した結果、非喫煙者ではrs2289276 (C>T) およびrs3806933 (C>T) において、それぞれ対立遺伝子Tを持つ者がDust mite dominant群に有意に多く、一方、喫煙歴のある者では対立遺伝子Tを有する者がMultiple pollen群で有意に少ないことを観察した⁸⁾。さらに喘息集団の検討においても、喫煙者において抗原感作との関連が最も弱いLow reactivity群で対立遺伝子Tと喘息罹患との関連が最も強く認められ

た⁹⁾。このように、我々はrs2289276 (C>T) およびrs3806933 (C>T) において、特に*TSLP*産生亢進や喘息発症と関連する対立遺伝子Tが、喫煙の存在下では抗原感作に対して抑制的な影響をもたらす可能性を報告してきた。これらの一連の研究結果を踏まえ、本研究ではダニ感作に与える*TSLP*遺伝子の効果が環境ダニ抗原曝露量 (寝具) にどのような影響を受けているかを検討した。なお、我々が過去に気道過敏性と β_2 受容体遺伝子との関連を検討した若年健常者集団を対象とし検討を行った¹⁰⁾。

研究対象、方法

1) 対象

対象は喘息を有さない若年健常人 (北海道大学医学部に所属する学生)。気道過敏性と β_2 受容体遺伝子との関連を検討した我々の過去の研究に参加し、寝具集塵が得られた91名のうち、*TSLP*遺伝子の機能的SNPsであるrs2289276およびrs3806933のタイピングが可能であった82名を対象とした¹⁰⁾。

2) 方法

問診 (呼吸器症状、喫煙歴、既往歴、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の有無)、採血 (末梢血好酸球数、血清総IgE値 (IU/ml)、MAST-26による抗原特異的IgE値 (ルミカウント値))、およびrs2289276、rs3806933の遺伝子型タイピング⁵⁾、さらには集塵サンプラー (日立化成株式会社) を配布し、各自家庭用掃除機へ接続して寝具の集塵を行った。集塵にあたっては、敷き布団またはベッドから、シーツや布団カバーは取り外し、あらかじめ肉眼的に見える大きなゴミを取り除いたうえで、1m²あたり2分間かけて掃除機を用いて集塵した。回収した寝具塵を用いてダニ抗原量を測定した。チリダニ科ヤケヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus*: Der p) とコナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*:

Der f) の主要アレルゲンであるDer 1 量 ($\mu\text{g/g dust}$) をEnzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて測定した^{10, 11)}。

なお、*D. farinae*に対するIgE感作の有無はMAST-26においてルミカウント値1.01以上を陽性とした。それぞれのデータの収集は2001年1月より2002年12月までの期間におこなわれた。

3) 統計解析

統計学的解析は、JMP 12 for Windows (SAS Institute Inc.; Cary, NC) を用いた。

*TSLP*遺伝子型による年齢、吸入感作抗原数の違いについてはKruskal-Wallis検定を、性別、喫煙状況、アレルギー疾患合併の有無、吸入抗原への感作の有無の違いは χ^2 検定を、血清総IgE値と末梢血好酸球数は対数変換後にデータの正規分布に関してShapiro-WilkのW検定で確認し、その後Student's *t* 検定を用いて比較検討した。それぞれ群間の有意差は、危険率5%未満とした。

さらに*D. farinae*感作の有無を応答変数として、多変量ロジスティック回帰分析を用いてDer 1曝露量と*TSLP*遺伝子多型との交互作用

を検討した。独立変数の選択にあたっては、Der 1曝露量、*TSLP*遺伝子多型、Der 1曝露量と*TSLP*遺伝子多型の積項、年齢、性別、log (血清総IgE値)、log (末梢血好酸球数)、アレルギー疾患の有無、喫煙歴からステップワイズ増減法により、変数増減の閾値P値を0.2以下に設定して選択した。Der 1曝露量については、英国でのダニ抗原曝露量と抗原感作、喘息発症に関する10年間にわたる前向きコホート研究¹²⁾を参考にしてDer p 1濃度が $2\mu\text{g/g dust}$ 未満、 $2\mu\text{g/g dust}$ 以上 $10\mu\text{g/g dust}$ 未満、 $10\mu\text{g/g dust}$ 以上の3カテゴリーとした。

なお、本研究は、北海道大学医学部『医の倫理委員会』の承認を受け、調査にあたっては、それぞれ文書での説明、同意を得た上で検体を採取し、ヘルシンキ宣言を遵守して解析を実施した。

結果

1) 被検者背景 (Table 1、Fig. 1、2)

年齢は19～33歳 (中央値22歳) で、男性は57名 (69.5%) であった。非喫煙者が73

Table 1 Characteristics of the study population.

Definition of abbreviations: *D. farinae*, *Dermatophagoides farinae*. *Positive response was defined as ≥ 1.01 lumi count by multiple antigen simultaneous test (MAST*)-26.

Variable	N=82
Age, years, median (range)	22 (19-33)
Gender, Male—no. (%)	57 (69.5)
Never smoked—no. (%)	73 (89.0)
Blood Eosinophils (μL), median (range)	100 (20-500)
Serum IgE (IU/ml), median (range)	65.2 (5-2100)
Number of positive allergens—median (range)	2 (0-14)
<i>D. farinae</i> sensitization*—no. (%)	46 (56.1)
Der 1 concentration ($<2\mu\text{g/g dust}$)—no. (%)	30 (36.6)
Der 1 concentration ($\geq 2, <10\mu\text{g/g dust}$)—no. (%)	28 (34.1)
Der 1 concentration ($\geq 10\mu\text{g/g dust}$)—no. (%)	24 (29.3)
Allergic Rhinitis—no. (%)	19 (23.2)
Atopic Dermatitis—no. (%)	8 (9.8)

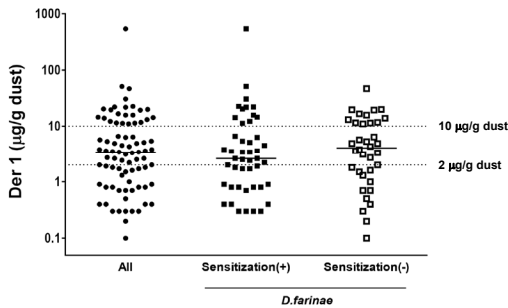


Fig. 1. Concentrations of Der 1 collected at beddings according to *D. farinae* sensitization status. There was no difference in Der 1 concentrations in beddings according to the sensitization status to *D. farinae* ($P=0.607$). The horizontal bars indicate the median.

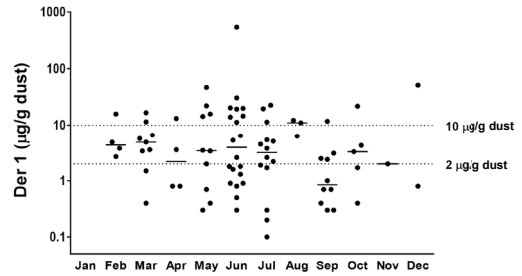


Fig. 2. Distribution of Der 1 collected at beddings by month. The horizontal bars indicate the median.

名 (89.0%) と多数を占めた。末梢血好酸球数は $20 \sim 500 / \mu\text{L}$ (中央値 $100 / \mu\text{L}$)、血清総IgE値は $5 \sim 2100 \text{ IU/ml}$ (中央値 65.2 IU/ml)、MAST-26での陽性吸入抗原数0が22名 (26.8%) と最も多く、中央値は2で14名 (17.1%)、最大値は14が12名 (14.6%) であった。*D. farinae*への感作は46名 (56.1%) で、寝具におけるDer 1量との関連をみると、*D. farinae*感作ありでは中央値 $2.6 \mu\text{g/g dust}$ 、*D. farinae*感作なしでは中央値 $4.1 \mu\text{g/g dust}$ で、両者に有意な差は認めなかった ($P=0.607$)。寝具Der 1量で分けると、 $2 \mu\text{g/g dust}$ 以上が52名 (63.4%)、 $10 \mu\text{g/g dust}$ 以上が24名 (29.3%) であった。なお、この集団でのアレルギー性鼻炎罹患は19名 (23.2%)、アトピー性皮膚炎は8名 (9.8%)、気管支喘息は既往も含め罹患した者はいなかった。今回の寝具集塵調査は各個人1回のみで、調査時期は5月から10月までで約75%の調査を行った。

2) *TSLP* 遺伝子型別の臨床背景の検討 (Table 2)

TSLP 遺伝子多型、rs2289276ではCC及びCT+TTは、それぞれ41名であり、両群間で

年齢、性別、喫煙状況、末梢血好酸球数、血清総IgE値、吸入抗原陽性数、*D. farinae*の感作割合、Der 1濃度、アレルギー疾患の占める割合に差は認めなかった。rs3806933では、CC40名、CT+TTは42名であり、同様に両群間で各因子に有意な差はなかった。

3) Der 1濃度と *TSLP* 遺伝子効果 (Table 3, Fig. 3)

*D. farinae*感作の有無を応答変数として、Der 1濃度、*TSLP* 遺伝子、年齢、性別、喫煙状況、 $\log$ (血清総IgE値)、 $\log$ (末梢血好酸球数)、アレルギー疾患の有無、交互作用項 (Der 1濃度 $\times$ *TSLP* 遺伝子多型) の9項目をステップワイズ増減法により選択し、多重ロジスティック解析モデルを作成した。モデルの解析結果をTable 3に示す。それぞれのSNPにおいて対立遺伝子Tが*D. farinae*感作に抑制的に作用し、年齢、 $\log$ IgEが感作を促進する有意な因子であった。また、SNPと寝具Der 1濃度との間に有意な交互作用が認められた (rs2289276 ; $P=0.013$ 、rs3806933 ; $P=0.005$)。Der 1濃度 $10 \mu\text{g/g dust}$ を閾値とした場合の*TSLP* 遺伝子型別*D. farinae*感作割合をFig. 3に示した。

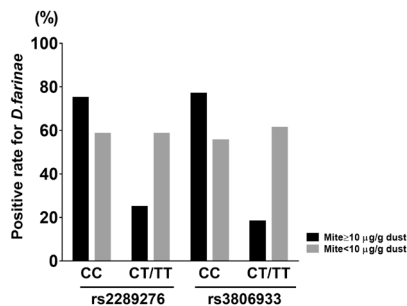
Table 2 Characteristics of the study population according to the thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) genotypes.

Variable	rs2289276			rs3806933		
	CC (N=41)	CT+CT (N=41)	P value	CC (N=40)	CT+CT (N=42)	P value
Age, years, median (range)	22 (19-32)	22 (19-33)	0.929	22 (19-33)	22 (19-32)	0.722
Gender, Male—no. (%)	25 (61.0)	32 (78.1)	0.093	26 (65.0)	31 (73.8)	0.386
Never smoked—no. (%)	39 (95.1)	34 (82.9)	0.103	37 (92.5)	36 (85.7)	0.558
Blood Eosinophils(/ μ l), median (range)	120 (20-500)	80 (20-500)	0.229	120 (20-500)	85 (20-500)	0.190
Serum IgE (IU/ml), median (range)	63 (5-2100)	71 (5-1900)	0.616	68 (5-2100)	64.5 (5-1900)	0.982
Positive allergens—median (range)	4 (0-14)	2 (0-14)	0.186	3 (0-14)	2 (0-14)	0.194
<i>D.farinae</i> sensitization—no. (%)	26 (63.4)	20 (48.8)	0.182	25 (62.5)	21 (50.0)	0.254
Der 1 concentration (<2 μ g/g dust)—no. (%)	14 (65.9)	16 (61.0)	0.871	13 (32.5)	17 (40.5)	0.721
Der 1 concentration ($\geq$ 2, <10 μ g/g dust)—no. (%)	15 (36.6)	13 (31.7)		14 (35.0)	14 (33.3)	
Der 1 concentration ($\geq$ 10 μ g/g dust)—no. (%)	12 (29.3)	12 (29.3)		13 (32.5)	11 (26.2)	
Allergic Rhinitis—no. (%)	12 (29.3)	7 (17.1)	0.191	12 (30.0)	7 (16.7)	0.153
Atopic Dermatitis—no. (%)	4 (9.8)	4 (9.8)	1.000	4 (10.0)	4 (9.5)	0.942

Table 3 Multivariate stepwise logistic analyses on *D.farinae* sensitization-Interactions between *TSLP* genotypes and dust mite exposures

Covariates were chosen by stepwise forward selection method. A covariate was retained in the model if the corresponding probability was less than 0.25. Definition of abbreviations: CI, confident interval.

Covariates	rs2289276			rs3806933		
	Estimate	95% CI	P value	Estimate	95% CI	P value
Age (years)	0.314	0.108 to 0.576	0.007	0.283	0.064 to 0.553	0.022
Log eosinophils (/ μ l)	-2.513	-4.791 to -0.551	0.018	-2.387	-4.631 to -0.444	0.023
Log IgE (IU/ml)	2.526	1.382 to 3.959	0.000	2.434	1.315 to 3.831	0.000
<i>TSLP</i> genotype CT+TT (ref. CC)	-1.051	-1.843 to -0.376	0.004	-0.937	-1.711 to -0.272	0.010
Dust mite $\geq$ 10 μ g/g dust (ref. Dust mite<2 μ g/g dust or $\geq$ 2, <10 μ g/g dust)	-0.250	-0.906 to 0.396	0.443	-0.278	-0.957 to 0.375	0.404
<i>TSLP</i> genotype CT+TT * Dust mite $\geq$ 10 μ g/g dust	-0.856	-1.586 to -0.216	0.013	-0.978	-1.726 to -0.331	0.005

Fig. 3. Effects of dust mite exposure on *D.farinae* sensitization by *TSLP* genotypes.

P value for interaction between Der 1 exposure and *TSLP* genotypes (rs2289276 and rs3806933) were 0.013 and 0.005, respectively.

考察

本研究では、*TSLP*の機能的SNPsがダニ抗原感作に与える影響について、環境ダニ抗原濃度との交互作用の有無を検討した。今回検討した2つのSNPsにおいて、いずれも対立遺伝子Tが、*TSLP*遺伝子の転写活性亢進と喘息発症に強く影響することが報告されている^{4, 5)}。我々のこれまでの検討では、これら対立遺伝子Tが喫煙曝露下では、アレルギー感作に対して抑制的に作用する可能性を報告してきた^{8, 9)}。本研究では寝具におけるDer 1濃度のカットオフ値を10 μ g/g dustとしたところ、*TSLP*遺伝子とダニ抗原濃度との間に有意な交互作用が認められ、特にDer 1濃度が10 μ g/g dust以上のときに、喫煙曝露と同様に対立遺伝子Tが抗原感作に対して抑制的に働く結果となった。

エンドトキシンへの高濃度曝露はダニ感作に抑制的に働くことが知られている¹³⁾。喫煙曝露は非喫煙状態と比較して約120倍のエンドトキシンを吸入することが報告されている¹⁴⁾。今回の検討で認められたダニ抗原濃度の違いによる*TSLP*遺伝子効果への影響についても、寝具に含まれるエンドトキシンが重要な役割を果たしている可能性がある。エンドトキシンはTh1/Th2バランスに影響を与え、特に高濃度の曝露ではTh1への偏移が誘導される¹⁵⁾。エンドトキシンがダニ抗原感作に抑制的に働く機序として、エンドトキシンが気道上皮細胞におけるtoll-like receptor 4 (TLR4) を介してChemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20) やGranulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 産生を抑制することが報告されている¹³⁾。Der 1量が高濃度の環境では、寝具や生活環境の清掃がおろそかになっていると考えられ、同時に増加したエンドトキシン曝露が*TSLP*遺伝子の効果に何らかの影響を与えた可能性がある。興味深いことに、

コスタリカ人喘息女児を対象としたゲノム網羅的な遺伝子解析において、*TSLP*遺伝子rs2289276の対立遺伝子Tが、本研究の結果と同様にゴキブリに対する特異的IgE感作ならびに血清総IgE値に対して抑制的な遺伝的影響を示したことが報告されている¹⁶⁾。特に米国で黒人、低所得者層が多数を占める喘息児の研究において、ゴキブリの皮内反応陽性率は36.8%、寝室中のゴキブリ抗原 (*Bla g1*) 量が8U/g dust以上の占める割合は50.2%と報告されており¹⁷⁾、同研究の対象がゴキブリ抗原と同時に大量のエンドトキシンに曝露されていた可能性がある。

本研究には検討症例数が少ないことに加えて、いくつかの限界が考えられる。*TSLP*遺伝子の影響にエンドトキシン曝露が関与している可能性を考察したが、そのエンドトキシンの曝露量が不明であること、ダニなどのアレルゲンやエンドトキシンへの幼少期からの経時的な曝露量やアレルゲン感作が成立した時期、さらには学生の出身地も不明である点などが挙げられる。

抗原特異的IgE抗体が経年的にどのように変化するかを観察した研究は少なく、今回の環境ダニ抗原量閾値を参考にした研究においては、11歳時にダニ抗原感作を認める児の40%は5歳までにダニに対する感作が成立していたと報告されている¹²⁾。また、9歳の児童を対象としたイタリアでのコホート研究では、*D. farinae*に対する感作が16年後に7.1%から16.5%へ増加したとの報告もある¹⁸⁾。これらの報告からは、種々の環境抗原への経時的な曝露と遺伝的素因との交互作用を背景として、ダニ抗原感作パターンも個体により極めて多様であることがうかがわれる。

本研究では比較的臨床背景が均一な集団を対象とし*D. farinae*感作に対する環境Der 1量および*TSLP*遺伝子の影響について検討を

行った。Der 1 の曝露量が、どのようなメカニズムを介して *TSLP* 遺伝子の効果に影響しているのかは不明であるが、環境因子としてのダニ抗原の曝露濃度が、*TSLP* 遺伝子の作用に大きな影響を与えていることが示された。環境 Der p 1 とエンドトキシン量がアレルギー感作に与える影響を見た英国のコホート研究¹⁹⁾では、エンドトキシンの受容体である CD14 のプロモーター遺伝子多型 (CD14 -159 C/T, rs2569190) において、特にある遺伝子型を有する場合にエンドトキシンの高濃度曝露がアレルギー感作に抑制的に作用することが報告されている。ダニ IgE 感作においても、環境因子のみならず複数の遺伝子多型との交互作用の検討も今後の重要な課題と考えられる。

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

文献

- 1) Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int* 2012; 61: 3-17
- 2) Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1211-21
- 3) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet* 2011; 43: 893-6
- 4) Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al. Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 368-74
- 5) Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44: 787-93
- 6) Kouzaki H, O'Grady SM, Lawrence CB, et al. Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2009; 183: 1427-34
- 7) Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, et al. Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to Th2-type immune responses and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1208-14
- 8) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, et al. A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) genotype. *Allergol Int* 2013; 62: 123-30
- 9) 飯島弘晃, 山田英恵, 谷田貝洋平, ほか. アレルギー特異的 IgE 反応性から分類した喘息フェノタイプ -Thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) 遺伝子と喫煙の役割-. *アレルギー* 2014; 63: 33-44
- 10) Fukui Y, Hizawa N, Takahashi D, et al. Association between nonspecific airway hyperresponsiveness and Arg16Gly β_2 -adrenergic receptor gene polymorphism in asymptomatic healthy Japanese subjects. *Chest* 2006; 130: 449-54
- 11) Luczynska CM, Arruda LK, Platts-Mills TA, et al. A two-site monoclonal antibody ELISA for the quantification of the major *Dermatophagoides spp.* allergens, Der p I and Der f I. *J Immunol Methods* 1989; 118: 227-35
- 12) Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, et al. Exposure to house-dust mite allergen (*Der p* I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-7
- 13) Holt PG, Sly PD. Environmental Microbial Exposure and Protection against Asthma. *N Engl J Med* 2015; 373: 2576-8
- 14) Larsson L, Szponar B, Pehrson C. Tobacco smoking increases dramatically air concentrations of endotoxin. *Indoor Air* 2004; 14: 421-4

- 15) Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355: 1680-3
- 16) Hunninghake GM, Lasky-Su J, Soto-Quiros ME, et al. Sex-stratified linkage analysis identifies a female-specific locus for IgE to cockroach in Costa Ricans. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 830-6
- 17) Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1356-63
- 18) Ronchetti R, Villa MP, Pagani J, et al. Immediate skin reactivity to histamine and to allergens in cohorts of 9-year-old schoolchildren studied 16 years apart. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1232-7
- 19) Simpson A, John SL, Jury F, et al. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 386-92

A gene-environment interaction between environmental dust mite exposures and functional thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) genotypes on dust mite sensitization

Hiroaki Iijima¹⁾, Hironori Masuko²⁾, Yoshiko Kaneko³⁾, Jun Kanazawa²⁾
Haruna Kanazawa²⁾, Yohei Yatagai⁴⁾, Hideyasu Yamada⁵⁾, Tohru Sakamoto²⁾
Satoshi Konno⁶⁾, Masaharu Nishimura⁶⁾, Nobuyuki Hizawa²⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital

2) Department of Pulmonary Medicine, University of Tsukuba

3) Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

4) Department of Respiratory Medicine, Tsukuba Gakuen Hospital

5) Hitachinaka Medical Education and Research Center University of Tsukuba Hospital

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

Abstract

Background: Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is involved in allergen sensitization by activating dendritic cells and mast cells. We have previously reported that the genetic effects of *TSLP* on allergen sensitization was influenced by smoking exposures. The aim of this study was to examine a gene-environment interaction between environmental dust mite exposures and functional *TSLP* genotypes on the sensitization to dust mite.

Methods: Eighty-two healthy young volunteers (age 19-33, male 69.5%, never smokers 89.0%) were studied. Multiple logistic regression models were used to identify the interaction between the functional *TSLP* SNPs, rs2289276 (C>T), rs3806933 (C>T) and environmental Der 1 concentrations in beddings on the sensitization to *D.farinae*.

Results: There was a significant interaction between Der 1 mite exposures and functional *TSLP* SNPs (rs2289276; P=0.013 and rs3806933; P=0.005); genetic effects of these SNPs were prominent especially in individuals with high concentrations of Der 1 in their beddings ($\geq 10 \mu\text{g/g}$ dust).

Conclusion: The genetic effects of *TSLP* on dust mite sensitizations may be influenced by levels of environmental dust mite exposures.

Keywords:

Dust mite sensitization, Der 1 exposure, TSLP genotype, interaction

原 著

超硬合金曝露歴のない巨細胞性間質性肺炎の1例

神谷陽輔¹⁾、豊嶋幹生¹⁾、土屋一夫¹⁾、秋山訓通²⁾
河野雅人²⁾、中村祐太郎²⁾、須田隆文²⁾

1) 浜松労災病院呼吸器内科

2) 浜松医科大学第二内科

要 旨

症例は61歳、女性で35歳からアルミニウム製品研磨業に従事していたが、超硬合金の曝露歴は明らかでなかった。慢性咳嗽を主訴に検診にて胸部X線上、両側中下肺野に間質性陰影を指摘され、当科受診となった。胸部HRCTでは両側下葉背側に粒状影、スリガラス状影を認めた。KL-6 1120U/ml、SP-D 128.0ng/mlと間質性肺炎の血清マーカーの上昇を認めた。胸腔鏡下肺生検にて細気管支周囲の線維化、炎症細胞浸潤および肺泡腔内に多核巨細胞の集簇を認め、巨細胞性間質性肺炎(giant cell interstitial pneumonia: GIP) に合致する所見であった。波長分散型電子線マイクロアナライザーによる肺組織内の元素分析にてコバルトやタングステンは検出されなかった。プレドニゾロン30mg内服にて自覚症状および胸部画像所見の改善を認めた。GIPは、超硬合金肺と同義であるとされているが、超硬合金の曝露歴のないGIPの症例報告も散見されており、超硬合金以外の原因でGIPが発症する可能性が推定される。

キーワード：巨細胞性間質性肺炎、超硬合金、超硬合金以外の粉塵曝露

緒 言

巨細胞性間質性肺炎(giant cell interstitial pneumonia: GIP) は、コバルトやタングステンを主成分とする超硬合金の吸入により発症する超硬合金肺の特徴的な病理組織学的所見

であり、GIPは超硬合金肺とほぼ同義であると考えられているが¹⁻³⁾、超硬合金の曝露歴が明らかでないGIPの症例報告も散見されている⁴⁻⁸⁾。

今回、我々は、アルミニウム製品研磨業者に発症し、超硬合金の曝露歴が明らかでなく、波長分散型電子線マイクロアナライザーによる肺組織内の元素分析にてコバルトやタングステンは検出されなかったGIPの1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

〒430-8525

静岡県浜松市東区将監町25

浜松労災病院呼吸器内科

豊嶋幹生

TEL : 053-462-1211

FAX : 053-465-4380

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

症 例

症 例：61歳、女性

主 訴：咳嗽

喫煙歴：10本/日 35～59歳

飲酒歴：なし

職業歴：35歳～アルミニウム製品研磨業（グラインダーも含めて超硬合金を含有する製品や工具は使用していない。）

既往歴：56歳～逆流性食道炎、61歳～糖尿病

家族歴：特記事項なし

現病歴：56歳ころより乾性咳嗽を自覚していたが、特に精査加療は受けていなかった。61歳時の健康診断にて胸部X線上、両側中下肺野に間質性陰影を指摘されたため当科紹介受診となった。胸部HRCTにて両側下葉背側にスリガラス状陰影を認めたため、精査加療目的に当科入院となった。膠原病や血管炎を示唆する症状は認めなかった。

現 症：発熱、貧血、黄染、浮腫、チアノーゼ、ばち状指を認めず、表在リンパ節触知しなかった。胸部聴診上、両側下肺背側にfine cracklesを聴取した。腹部および神経学的所見に異常所見を認めなかった。膠原病や血管炎を示唆する理学的所見は認めなかった。

入院時胸部X線写真（図1）：両側中下肺野にスリガラス状陰影を認めた。

胸部HRCT像（図2）：両側上葉に肺気腫の所見を認めた。両側下葉背側に粒状影、スリガラス状陰影を認めた。

検査成績：検尿、血算、生化学では異常を認めなかった。免疫ではKL-6 1120U/ml、SP-D 128.0ng/mlと間質性肺炎の血清マーカーの上昇を認めた。自己抗体では、リウマチ因子が444U/ml、抗SS-A抗体が17.0U/ml、MPO-ANCAが20.2U/mlと陽性であった。呼吸機能検査、動脈血液ガス分析では異常を認めなかった。右中葉で行った気管支肺胞洗浄の細胞分画でも異常を認めなかった。経気管

支肺生検では有意な所見が得られなかったため、間質性肺炎の病理学的確定診断および治療方針検討目的にて胸腔鏡下肺生検を施行した。右下葉S9から採取した肺生検病理組織像では、細気管支周囲の線維化、細胞浸潤と肺胞腔内に多核巨細胞の集簇を認め、GIPに合致する所見であった（図3）。GIPは超硬合金肺に特徴的な病理組織所見とされているため、問診では超硬合金の曝露歴は明らかでなかったが、新潟大学呼吸器内科に波長分散型電子線マイクロアナライザーによる肺組織内の元素分析を依頼したところ、鉄、カルシウム、リンなどの元素のみ検出され、コバルトやタングステンは検出されなかった。またアルミニウムも検出されなかった。抗SS-A抗体陽性であったため、眼科にてシルマー試験を行ったところ、涙液分泌低下を認め、シェーグレン症候群の合併が判明した。また、MPO-ANCAが陽性であったが、入院後も血管炎の合併を示唆する症状、理学的所見、検査所見は認めなかった。

臨床経過：GIPの診断確定後より、プレドニゾロン（PSL）30mg内服を開始したところ、自覚症状および胸部画像所見の改善を認めた。約1年間の経過でPSLを漸減、中止し、経過観察を行っているが、現時点においてGIPの再燃を認めていない。アルミニウム製品研磨業との関連は断定できないが、可能性を否定できないため離職している。

考 察

GIPは、コバルトやタングステンを主成分とする超硬合金の吸入曝露により発症する超硬合金肺の特徴的な病理組織学的所見とされている¹⁻³⁾。超硬合金は、金属の切削、研磨、加工などの工具や金型として広く使用されている。GIPは、当初は、特発性間質性肺炎の種類の一つとして提唱されていたが、現在では、GIPと超硬合金肺は、ほぼ同義であると考えられており、特発性間質性肺炎の分類に



図1. 入院時胸部X線写真
両側中下肺野にスリガラス状陰影を認める。

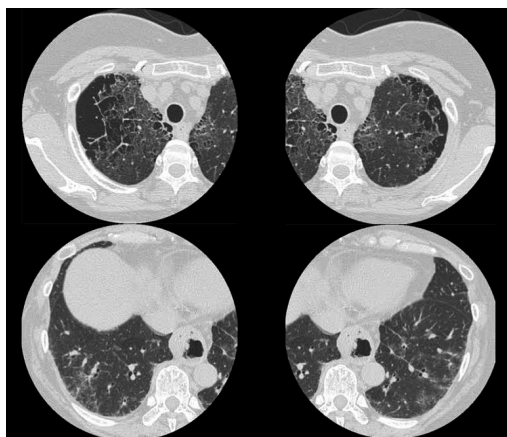


図2. 胸部HRCT像
両側上葉に肺気腫の所見を認め、両側下葉背側に粒状影、スリガラス状影を認める。

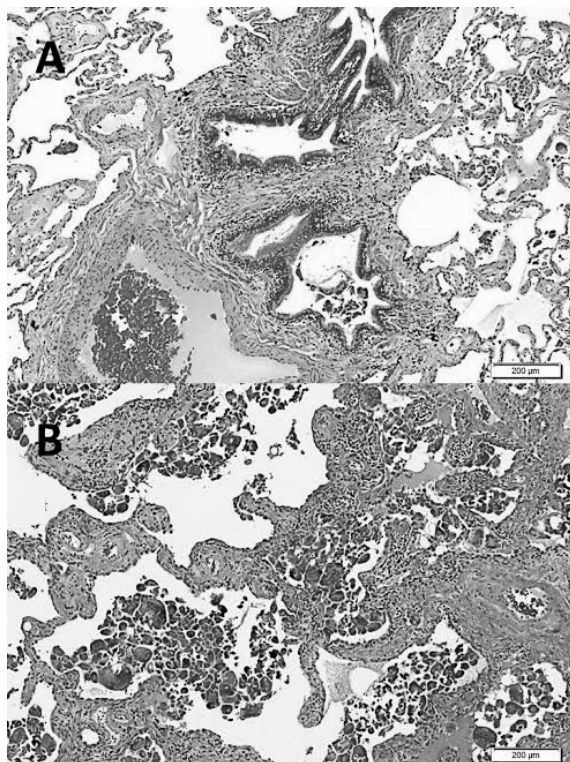


図3. 胸腔鏡下肺生検病理組織像

- A 細気管支周囲の線維化、炎症細胞浸潤を認める(HE染色)。
- B 肺胞腔内に多核巨細胞の集簇を認める(HE染色)。

は含まれていない⁹⁾。しかしながら、本症例のように超硬合金の曝露歴が明らかでなく、肺組織を用いた元素分析にてコバルトやタングステンが検出されない症例や他の原因によると考えられる症例の報告があることおよびコバルトやタングステンが肺組織中に検出された超硬合金肺の症例においても典型的なGIP所見を認めない症例があることから⁴⁻⁸⁾、現時点においてGIPと超硬合金肺を同義としてよいかについては議論の余地があることも指摘されている¹⁰⁾。原因不明のGIP症例においても、何らかの粉塵曝露例がある場合が多く、原因物質は同定されていないが、超硬合金以外の粉塵曝露がGIPの原因となり得る可能性も推定されている^{5, 8)}。また、GIP患者本人が超硬合金の曝露歴がなく、肺組織中の元素分析にてコバルトやタングステンが検出されなかったが、家族に超硬合金を扱う作業に従事していた症例報告があり⁴⁾、いわゆる間接曝露でも発症する可能性も推定され、肺組織中の元素分析にてコバルトやタングステンが検出されない場合でも超硬合金肺が否定できない可能性も考えられる。

本症例においては、間接曝露も含めて、問診上では、超硬合金の曝露歴は明らかでなかった。また、リウマチ因子、抗SS-A抗体、MPO-ANCAが陽性であり、眼科学的検索によりシェーグレン症候群の合併が判明したが、膠原病の肺病変の病理組織学的所見としてのGIPの報告は見当たらず、シェーグレン症候群がGIPの原因であるとは考えにくい。超硬合金の間接曝露の可能性は完全に否定できないものの職場環境における超硬合金以外の何らかの粉塵曝露がGIPの原因となっている可能性が推定される。

以上、超硬合金の曝露歴が明らかでなく、肺組織中の元素分析にて超硬合金が検出されなかったGIPの1例を報告した。このような症例においては、超硬合金以外の他の粉塵曝露などが原因である可能性が考えられる。ま

た、GIPと超硬合金肺が同義語として扱うことが適切であるかについては、今後の検討課題であると考えられる。

謝 辞

本症例の波長分散型電子線マイクロアナライザーによる肺組織内の元素分析を行って頂いた新潟大学呼吸器内科森山寛史先生に深謝します。

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

文 献

- 1) Nemery B, Verbeken EK, DEmedts M. Giant cell interstitial pneumonia (hard metal lung disease, cobalt lung). *Semin Respir Crit Care Med*. 2001; 22: 435-48.
- 2) Davison AG, Haslam PL, Corrin B, et al. Interstitial lung disease and asthma in hard metal workers: Bronchoalveolar lavage, ultrastructural, and analytical findings and results of bronchial provocation tests. *Thorax*. 1983; 38: 119-28.
- 3) Ohori NP, Sciruba FC, Owens GR, et al. Giant cell interstitial pneumonia and hard metal pneumoconiosis. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13: 581-7.
- 4) Kakugawa T, Mukae H, Nagata T, et al. Giant cell interstitial pneumonia in a 15-year-old boy. *Intern Med*. 2002; 41: 1007-12.
- 5) Menon B, Sharma A, Kripalani J, et al. Giant cell interstitial pneumonia in a 60-year-old female without hard metal exposure. *Respiration*. 2006; 73: 833-5.
- 6) Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, et al. Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 70-7.

- 7) Lee B, Balavenkataraman A, Sanghavi D, et al. Recurrent nitrofurantoin-induced giant cell interstitial pneumonia: Case report and literature review. *Respir Med Case Rep.* 2015; 14: 49-52.
- 8) Khor A, Roden AC, Colby TV, et al. Giant cell interstitial pneumonia in patients without hard metal exposure: analysis of 3 cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2016; 50: 176-82.
- 9) American Thoracic Society.; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 277-304.
- 10) Blanc PD. Is giant cell interstitial pneumonitis synonymous with hard metal lung disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 834.

A case of giant cell interstitial pneumonia without hard metal exposure

Yosuke Kamiya¹⁾, Mikio Toyoshima¹⁾, Kazuo Tsuchiya¹⁾,
Norimichi Akiyama²⁾, Masato Kono²⁾, Nakamura Yutaro²⁾,
and Takafumi Suda²⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital

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

Abstract

A 61-yr-old woman presented with cough and chest radiograph abnormalities. She had been engaging in polishing work of aluminum ware for 26 years. A history of hard metal exposure was not evident. A computed tomography of the chest revealed micronodules and ground-glass opacities in the bilateral lower lobe. A surgical lung biopsy specimen showed the findings of giant cell interstitial pneumonia (GIP). An analysis of the lung tissue by an electron probe microanalyzer equipped with a wavelength dispersive spectrometer did not detect cobalt and tungsten. Her symptom and chest radiological findings resolved with systemic corticosteroid therapy. A review of the literature revealed several case reports of GIP without hard metal exposure. Physicians should be aware that GIP might be caused by etiologies other than hard metal exposure.

Keywords :

giant cell interstitial pneumonia, hard metal, dust exposure other than hard metal

原 著

魚由来ゼラチンの摂取を原因として アナフィラキシーを発症した1例

酒瀬川裕一¹⁾、小泉佑太¹⁾、杉本直也¹⁾、中村裕子¹⁾、新井秀宜¹⁾、
廣田大輔²⁾、佐川俊世²⁾、長瀬洋之¹⁾、山口正雄¹⁾、大田 健^{1, 3)}

1) 帝京大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー学

2) 同 救急医学講座

3) 国立病院機構東京病院

要 約

今回我々は、魚肉タンパクに対するアレルギーの既往を有し、ゼラチンを含む加工食品を摂取してアナフィラキシーを発症した20歳代男性例を経験した。まずプリック・プリックテストにより原因食品を特定した。次いで原因食品の抽出液を作成するとともに、この品目に含まれるゼラチン(魚由来)および他種類のゼラチンを手し好塩基球脱顆粒試験を行ったところ、原因食品の抽出液および魚由来ゼラチンの溶液により患者好塩基球或いは患者血清で受身感作した好塩基球の脱顆粒が起きたが、牛や豚由来のゼラチンでは脱顆粒が起きなかった。健常人の好塩基球では脱顆粒は起きないことから、アナフィラキシーの原因は魚由来ゼラチンと判定した。ゼラチンの由来は牛や豚が一般的であるが、まれに魚由来も用いられるため、魚のタンパクに高度に感作されている患者においては、原材料が不明なゼラチンの摂取を避ける必要がある。

キーワード：アナフィラキシー、プリック・プリックテスト、好塩基球脱顆粒試験、ゼラチン

緒言

ゼラチンは牛・豚あるいは魚類の皮膚や骨、腱などの結合組織(主成分はコラーゲン)を加熱し抽出したもので、食品や医薬品、工

業製品の原料として頻用される。日本では、かつては注射用ワクチンにも添加されゼラチンアレルギーの発症例が相次いだが、ワクチンからゼラチンが取り除かれて解決に至った¹⁾。また、本邦では食品のゼラチン含有について表示が推奨されており、社会的に注意喚起が続けられているが、近年においても医薬品や食品に含まれるゼラチンを原因とするアナフィラキシーの報告が少数みられる。流通するゼラチンはほとんどが牛や豚由来であり、魚由来ゼラチンは少ないが、由来する動

〒173-8605

東京都板橋区加賀2-11-1

帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

酒瀬川裕一

TEL: 03-3964-1211

FAX: 03-3964-1291

E-mail: hirosaka@med.teikyo-u.ac.jp

物種に言及し、その違いがアレルギー発症に関与したとする症例の報告は極めて少ない。今回我々は魚由来のゼラチンが原因となったアナフィラキシーの一例を経験したので報告する。

症例

患者：24歳、男性

主訴：アナフィラキシーの原因精査希望

既往歴：魚肉アレルギー

家族歴：特記すべき事なし

喫煙歴：なし

現病歴：以前より種々の魚肉を原因とする即時型アレルギーの発症歴があり、他病院で検査を受け、魚のバルブアルブミンとコラーゲンに対する特異的IgEが血中に存在することが確認されていた。以後は魚肉摂取を厳格に避けるようにしていた。

平成2x年10月昼に自宅から持参した弁当を食べた後、5分後に咽頭の搔痒感が出現、20分後から嘔気、倦怠感、立ちくらみが出現した。直ちに当院ER受診、脈拍102/分と頻脈があり、血圧139/79と低下はなかったが頸部、体幹、四肢に発赤と搔痒を呈していた。アナフィラキシーと診断され、アドレナリン筋注等の治療を受け症状は軽快した。弁当に入っていた食品のうち、今まで摂取したことのない冷凍食品3種類が原因と疑われたが、成分に魚肉を含まないことを確認の上で購入されたものであったため、原因精査を希望して3日後に内科受診となった。

内科受診時現症：心音正常、呼吸音清。皮疹なし。

内科受診後の経過：原因と疑われた3種類の品目は、野菜を鳥肉で巻いたもの、牛肉にマヨネーズとたれを載せたもの、春巻きであった。アナフィラキシー発症から3週間近く経過した時期に、これらの品目を揃えてブリック・ブリックテストを施行した。その結果、

野菜を鳥肉で巻いたもの・春巻きについては外側・中身ともに反応は認めなかったが、牛肉にマヨネーズとたれを載せたもの（図1）については、上部のたれで9x8/25x25、上部のマヨネーズで10x7/28x26、下部の肉で5x5/19x16と陽性反応が認められた。健常人でも皮膚テストを行ったが陰性の結果であった。次に患者末梢血の好塩基球を用いて刺激実験を行った。原因食品（図1）の小片をジエチルエーテルで脱脂し、乾燥させたのち生食で抽出した液を希釈して刺激に用いた²⁾。患者好塩基球は、食品の抽出液により脱顆粒を起こした（図2）のに対し、図には示していないが、健常人の好塩基球では脱顆粒は起きなかった。これらの結果から、牛肉にマヨネーズとたれを載せた品目がアナフィラキシーの原因と考えられた。

原因食品の成分表を確認したところ、アレルギー表示対象品目としては小麦、卵、乳、牛肉、大豆、鶏肉、豚肉、リンゴ、ゼラチン、ゴマの10種類が含まれていたが、魚肉の記

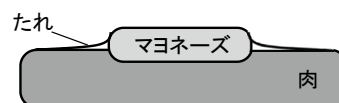


図1 原因となった冷凍食品の構造

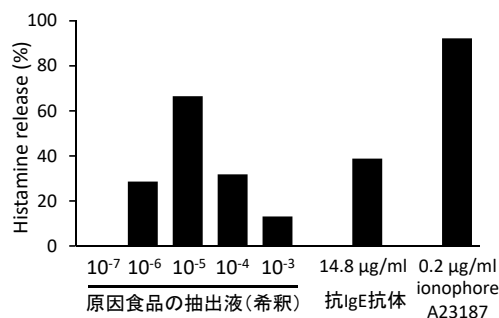


図2 患者の末梢血好塩基球の反応

原因食品の抽出液により脱顆粒（ヒスタミン遊離）が惹起された。Positive controlである抗IgE抗体とイオノフォアA23187刺激によるヒスタミン遊離も示す。実験は1回行い、duplicateサンプルの平均値を示している。

載はなかった。そこで製造・販売会社に問い合わせたところ、ゼラチンが魚由来であり、原材料はイトヨリダイ、ソウギョ等の魚鱗・魚皮であることが判明した。他の2つの冷凍食品の成分表ではゼラチンは含まれなかった。そこで、会社から原因食品に用いられているゼラチン（魚由来）及び他の食品に使われている牛骨や豚皮由来のゼラチンを提供して頂いた。

健常人の末梢血好塩基球を用いて受身感作実験を行った³⁾。具体的にはpH3.7 乳酸バッファを用いて細胞表面のIgEを除去した上で、患者血清の存在下で37℃ 1時間静置し、好塩基球の受身感作を成立させた後、種々のゼラチン溶液で刺激し、上清中に遊離されるヒスタミンを測定した（図3）。魚由来のゼラチンは計4種類のロットを試し、いずれも同等にヒスタミン遊離を惹起した（図には2つのロットの結果を示す）。一方、豚の皮・骨、牛の骨由来のゼラチンはヒスタミン遊離を起こさなかった。なお、図には示していないが、非感作の健常人好塩基球は全てのゼラチンに対してヒスタミン遊離を起こさなかった。以上の結果から、魚由来のゼラチンがアナフィ

ラキシーの原因と断定した。なお、血液検査でゼラチン特異的IgE測定は可能であるが、これは牛由来ゼラチンを用いた測定系であり、魚由来ゼラチンとは交差反応が見られないことから^{4,6)}、本症例では測定を行わなかった。

食品に含まれるゼラチンが牛・豚由来なのか魚由来なのかは原材料表示義務が無いため判別は不可能であり、患者に対しては魚肉だけでなく全てのゼラチンについても摂取を避けるよう説明した。

考察

ゼラチンは主として牛や豚の皮・骨を原料としており、魚由来のゼラチンが占める率は極めて低い。本邦において、かつてはワクチンにゼラチンが添加されていてアナフィラキシーを起こしたことから社会問題となった。乳児期にゼラチン含有ワクチンを接種されて感作され、その後のワクチン接種時にゼラチンによってアレルギー反応が引き起こされたと考えられている¹⁾。2000年までには国内の各ワクチンはゼラチンを含まない製法に統一され、その後は新たな症例は報告されていない。

魚肉に含まれるパルブアルブミンとゼラチンの主成分であるコラーゲンはいずれもアレルギーを引き起こしうる^{6,7)}。そしてコラーゲンを構成する $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 鎖はいずれもアレルゲンとなりうること、両鎖は交差反応することが報告されている⁶⁾。食品中のゼラチンはアレルギー表示推奨品目のひとつだが、摂食によるアレルギー発症例は少ない⁸⁾。海外でも報告は少なく⁹⁾、EU、アメリカ、韓国などでは表示対象品目となっていない。本邦での即時型食物アレルギーの全国モニタリング調査（平成13・14年）によると、全件数3882件（うちショックは423件）のうちゼラチンが原因であったのは18件（0.5%）、ショックは1件であった¹⁰⁾。このように、極めて少数

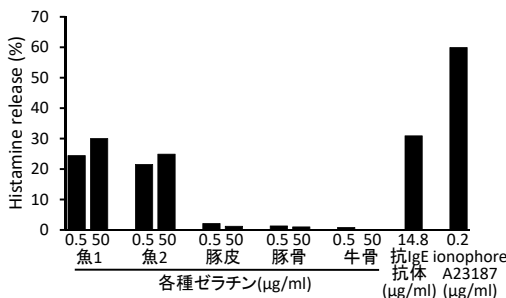


図3 患者血清で受身感作した好塩基球の反応

健常人の好塩基球に対して患者血清で受身感作を行い患者IgEを結合させた後、各種刺激を加えた。魚由来ゼラチン1は原因食品に用いられたもの、2は別のロットである。Positive controlである抗IgE抗体とイオノフォアA23187刺激によるヒスタミン遊離率も示す。実験は1回行い、duplicateサンプルの平均値を示している。

ながらゼラチンは即時型食物アレルギーを起こしうるが、この全国集計においては、ゼラチンの原料にまで踏み込んだ調査は行われておらず、魚由来のゼラチンが原因となったのかは不明である。

ゼラチンは、動物由来のタンパク（主にコラーゲン）から成り、常温でゲル状、高温で液化化する。今回の原因食品においては低温で形状を保ったまま保存するために添加されたものであり、臭いの少なさから魚由来ゼラチンが選ばれたと聞いている。魚類のコラーゲンについては、各種の魚の間で抗原エпитープは共通しているが、哺乳類のコラーゲンとは交差しない⁶⁾。この度実験に用いた魚由来ゼラチンは魚鱗や魚皮を原料としていて、パルプアルブミン混入の可能性は低いと考えられ、好塩基球活性化の結果は専らコラーゲンにより引き起こされたものと推測する。今回、牛肉の加工食品として販売されていた品目の成分として魚由来のタンパクが含まれていたということは、近年の食品原材料の多様化、複雑化を反映したものといえる。実際に、加工食品や調理済み食品を摂取した後に即時型アレルギー症状を初めて起こす事例を筆者らは時々経験するが、初発の症状をきっかけに原因アレルゲンを特定するのは極めて難しいという印象を持っている。これは、原材料の正確な把握が困難であるとともに、同一食品を後日に入手できたとしても添加物などの詳細な組成が症状出現時の製品と一致しない可能性があり、検査の信頼性に問題が残るためであろうと推測する。今回の検査に際しては製造・販売会社から全面的な協力を頂いたが、食品会社の中には詳細な情報の開示や原材料の提供に消極的なところも多いと言われている。多数の成分が複雑に組み合わせられる加工食品が近年増加しており、そのような食品が確実にアレルギーを引き起こしたような患者の検査を円滑に進めるために、食品製造会社の協力を得られるような体制を整備する

ことがより安全・安心な食生活の確保に寄与するものと考えられる。

結語

今回我々は魚由来のゼラチンを原因としてアナフィラキシーを発症した1例を経験した。魚肉に対するアレルギーは既に判明していたが、今までゼラチンには注意を払っていなかったことが発症の背景と考えられた。ゼラチンはアレルギー表示推奨品目だが、その原料表示は行われていない。ゼラチンの一部は魚由来であることについて注意喚起が望ましいと考え、本症例を報告した。

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

文献

- 1) 小倉英郎. アレルギー疾患と予防摂取. 小児感染免疫 2008 ; 20 : 227-34.
- 2) 小泉佑太、新井秀宜、長瀬洋之、ほか. パンに含まれる亜麻の実を原因としてアナフィラキシーを発症した1例. アレルギー 2014 ; 63 : 945-50.
- 3) Sugimoto N, Yamaguchi M, Tanaka Y, et al. The basophil activation test identified carminic acid as an allergen inducing anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract 2013 ; 1: 197-9.
- 4) Sakaguchi M, Hori H, Ebihara T, et al. Reactivity of the immunoglobulin E in bovine gelatin-sensitive children to gelatins from various animals. Immunology 1999 ; 96 : 286-90.
- 5) André F, Cavagna S, André C. Gelatin prepared from tuna skin: a risk factor for fish allergy or sensitization? Int Arch Allergy Immunol 2003 ; 130 : 17-24.
- 6) 塩見一雄. 魚介類アレルゲンの免疫生物学とアレルギー疾患. アレルギー2008 ; 57 : 1083-93.
- 7) 篠原理恵、藤本和久、小林征洋、川名誠司.

- パルプアルブミンによる魚類アレルギーの 2 例. 皮膚科の臨床 2014 ; 56 : 1270-4.
- 8) Sakaguchi M, Toda M, Ebihara T, et al. IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy. J Allergy Clin Immunol 2000 ; 106 : 579-84.
- 9) Kuehn A, Hilger C, Hentges F. Anaphylaxis provoked by ingestion of marshmallows containing fish gelatin. J Allergy Clin Immunol 2009 ; 123 : 708-9.
- 10) 海老澤元宏. 平成 15 年度厚生労働科研究費補助金 先端的厚生科学研究分野 免疫アレルギー疾患予防・治療研究. 食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質 (アレルゲン) の確定、予防・予知法の確立に関する研究報告. p.33.

An anaphylactic case due to ingestion of fish gelatin

Hirokazu Sakasegawa¹⁾, Yuta Koizumi¹⁾, Naoya Sugimoto¹⁾,
Yuko Nakamura¹⁾, Hidenori Arai¹⁾, Daisuke Hirota²⁾,
Toshio Sagawa²⁾, Hiroyuki Nagase¹⁾, Masao Yamaguchi¹⁾, Ken Ohta^{1, 3)}

- 1) Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine
- 2) Department of Emergency Medicine, Teikyo University School of Medicine
- 3) National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Abstract

Here we report a male patient who showed an anaphylactic episode following ingestion of gelatin-containing food. He had a past history of fish meat-induced anaphylaxis. Based on results of prick-prick test and basophil histamine release test, we concluded that fish gelatin was the trigger of his anaphylaxis. At present, majority of gelatin is made from bovine or porcine skin or bones, thus patients sensitized with fish collagen may not know gelatin-containing food can be a dangerous allergen. Since the source of gelatin is not described on the package of foods, such patients need to avoid foods in which gelatin is demonstrated to be included.

Key words:

anaphylaxis, prick-prick test, basophil degranulation test, gelatin

原 著

当院における花粉・PM2.5による 気管支喘息患者の増悪に関する検討

明周義友^{1, 2)}、廣瀬正裕¹⁾、出口亜里紗¹⁾、横井達佳¹⁾、堀口紘輝¹⁾
吉田隆純¹⁾、山崎明子¹⁾、瀧田好一郎¹⁾、加藤圭介¹⁾、桑原和伸¹⁾
伴 直昭¹⁾、志賀 守¹⁾、近藤りえ子¹⁾、今枝義博²⁾、堀口高彦¹⁾

1) 藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科Ⅱ講座

2) 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院臨床検査部

要 約

近年、気管支喘息症状の増悪因子として花粉・PM2.5といった環境因子の存在が注目されている。このような環境因子は全国で日々計測されており、環境省のホームページから飛散濃度を閲覧することができる。そこで、当院呼吸器内科に通院中の喘息患者の喘息日誌の記録と環境省が発表している当院周辺の花粉・PM2.5の飛散濃度の記録を照らし合わせ、環境因子が喘息患者にどのような影響をもたらすか調査した。

キーワード：花粉、PM2.5、気管支喘息

緒言

喘息管理において喘息増悪の危険因子として環境因子による暴露（花粉やPM2.5）の影響が指摘されており、それぞれの地域別にこのような影響についての報告が多数なされている¹⁻⁴⁾。そこで今回我々は当院通院中で名古屋

市在住の気管支喘息患者を対象に約1年間、花粉やPM2.5の飛散状況と患者の喘息日誌に記載されている自覚症状やPEF測定値をモニターし、これらの環境因子が喘息の増悪にどのように影響しているかについて検討した。

方法

2015年2月1日～2016年2月29日に12人（男性4人、女性8人）、年齢 70.4 ± 14.1 歳、PEF（ ℓ/min ）、最大 482.5 ± 174.5 、最小 374.2 ± 155.5 、平均 431.0 ± 119.6 の当院通院中の気管支喘息患者が以下の4つの期間（表1）でPEFの変動率、推移、症状の有無を調査した。

〒454-0012

愛知県名古屋市中川区尾頭橋3-6-10

藤田保健衛生大学坂文種報徳會報病院
臨床検査部

明周義友

TEL：(052) 323-5956

FAX：(052) 322-4734

E-mail：mei62746274@gmail.com

当院における花粉・PM2.5による気管支喘息患者の増悪に関する検討

表1 調査期間

- 2015年2月1日～2016年2月29日における以下の4点で患者PEFの変動率^{※1}や推移を調査した

- 期間1 (花粉 多 PM2.5 多) 2015年3月17日～3月31日
- 期間2 (花粉 多 PM2.5 少) 2015年3月8日～3月22日
- 期間3 (花粉 少 PM2.5 多) 2015年7月26日～8月9日
- 期間4 (花粉 少 PM2.5 少) 2015年8月25日～9月8日

※ 花粉 多 環境省の定める花粉が多い(30以上～50未満個/cm²)、非常に多い(50以上個/cm²)に相当するもの

※ 花粉 少 花粉飛散時期ではなく、花粉が計測されていないもの

※ PM2.5 多 環境省の定めるPM2.5の年間基準範囲、平均値15 µg/m³より高い期間

※ PM2.5 少 環境省の定めるPM2.5の年間基準範囲、平均値15 µg/m³より低い期間

変動率は(期間内の最高値－最低値/最高値)×100(%)⁵⁾、1つの期間は花粉の暴露から症状出現までに時間がかかる¹⁾ことを考慮して、2週間とした。患者PEF、症状はぜん息日誌⁶⁾による記録を、花粉のデータは環境省花粉観測システムはなこさん⁷⁾(名古屋市北区 愛知県環境調査センター)を、PM2.5のデータは環境省大気汚染物質広域監視システムそらまめ君⁸⁾(名古屋市千種区)をそれぞれ使用した。

結果

PEFの変動率(表2)は花粉・PM2.5の飛散量上昇により低下することを予想していたが、実際には花粉・PM2.5の影響による変動は確認できなかった。

変動率20%以上となった患者2人は同一人

物であり、環境因子の有無に関わらず変動率は高値であった。PEFの推移(表3)に関しても、環境因子の暴露によりPEFが低下するという結果は得られなかった。

考察

スギ花粉患者が、スギ花粉の飛散量増量に逆比例してPEFが変化するという報告¹⁾があるが調査対象者中7名の花粉症患者に影響はなかった。その理由としては、調査対象者は定期的に当院呼吸器内科に通院中で花粉の飛散前から抗アレルギー薬や鼻噴霧のステロイド薬の投与を受けており、花粉症のコントロールがされていたためであると推測される。また、PM2.5の暴露によりPEFが低下するという報告もあるが³⁾当院周辺のPM2.5濃度は年間平均12.6 µg/m³であり調査期間内の平

表2 PEF変動率別 集計

(%)	期間1		期間2		期間3		期間4	
	花粉	PM2.5	花粉	PM2.5	花粉	PM2.5	花粉	PM2.5
	41.5	19.6	63.9	14.6	(-)	21.5	(-)	8.5
0～5	0		1		0		0	
5～10	5		4		5		6	
10～15	3		1		4		2	
15～20	1		0		0		1	
20～	2		2		2		2	
記録なし	1		4		1		1	

※ 記録は患者の自主性によるもので期間2に記録なしが多い理由は不明である。

表3 PEF推移

	期間1		期間2		期間3		期間4	
	花粉	PM2.5	花粉	PM2.5	花粉	PM2.5	花粉	PM2.5
	41.5	19.6	63.9	14.6	(-)	21.5	(-)	8.5
最大値(L/min)	454.2±155.6		457.5±150.9		454.5±163.4		462.7±173.2	
最小値(L/min)	402.5±150.3		410±151.9		396.4±136.4		406.6±146.2	
平均値(L/min)	427.2±152.8		434±153.1		424.3±146.6		432.6±161	
変動率(%)	12.5±6.1		11.5±7.7		12.4±5.5		12.2±5.7	

均も高くないことから大きな影響がなかったものと考えられた。PEF変動率20%以上となった患者は高齢で重症度高く、治療ステップ4の患者でありすべての期間で20%を超えており環境因子の有無よりも喘息コントロールの不良が推測される。

結論

花粉の飛散量が上昇してもPEFの低下が見られなかったのは、今回の対象者が通院患者であったことから花粉症のコントロールがされていたためであると推測される。

PM2.5は名古屋市での飛散量が年間通して低かったことが呼吸機能への影響が及ばなかった要因であると推測される。今回の調査期間全体を通して患者のPEFの変化は小さく、環境因子との間に因果関係を見出すことはできなかった。今後も症例を蓄積し、当院の気管支喘息患者の環境因子によるPEFの影響を継続して調査していく。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：堀口高彦 (講演料：アストラゼネカ(株)、MSD(株)、杏林製薬(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株))

文献

- 1) 前田 裕二「Q&Aでわかるアレルギー疾患」Vol.3 No.6 2007 554-556
- 2) 中村裕之 人見嘉哲 環境生態医学・公衆衛生学 環境因子とアレルギー日本臨牀67巻11号(2009.11) 2043-2047
- 3) 渡部仁成、倉井淳、山崎章ほか 黄砂および煙霧の小学校児童の呼吸機能への影響について (MS4 暴露～花粉と黄砂, ミニシンポジウム, 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会) アレルギー62巻9-10号 page 1286 (2013.10)
- 4) 井沖浩美、片岡浩巳、中村陽一 花粉・粉塵・気象が喘息症状に及ぼす影響の解析 Medical technology vol.34 NO.4 (2006年・4) page339-341
- 5) 喘息治療・管理ガイドライン 2015 page6
- 6) 宮本 昭正監修 ぜん息日記
- 7) 環境省花粉観測システムセンター
- 8) 環境省愛知県大気汚染常時監視結果

Pollen- or PM2.5-induced aggravation of bronchial asthma in our patients

Yoshitomo Meishu^{1, 2)}, Masahiro Hirose¹⁾, Arisa Ideguchi¹⁾,
Tatsuyoshi Yokoi¹⁾, Kouki Horiguchi¹⁾, Takazumi Yoshida¹⁾,
Akiko Yamazaki¹⁾, Kouichirou Takita¹⁾, Keisuke Katou¹⁾,
Kazunobu Kuwabara¹⁾, Naoaki Ban¹⁾, Mamoru Shiga¹⁾,
Rieko Kondou¹⁾, Yoshihiro Imaeda²⁾, Takahiko Horiguchi¹⁾

1) Fujita Health University Second Educational Hospital

2) Fujita Health University Banbuntanehoutokukai Hospital Clinical inspection unit

Abstract

Environmental factors such as pollen and PM2.5 are said to aggravate bronchial asthma. We checked the outpatients with bronchial asthma treated at our hospital for aggravation induced by the environmental factors between February 1, 2015 and February 29, 2016. Using the dispersal volume of the environmental factors available on the website of Ministry of the Environment, we evaluated the changes of peak expiratory flow (PEF) and its volatility based on the entry written in the patient's asthma diary when the dispersion volume was high.

No apparent change was noted in PEF or its volatility when the dispersion volume of the environmental factors had increased, possibly because the subjects of this study were outpatients treated at the Department of Respiratory Medicine and the dispersion volume of PM2.5 around the hospital had been within the environmental standard. We will increase the sample size and continue the investigation.

Key words:

pollen, PM2.5, bronchial asthma

日本職業・環境アレルギー学会会則

制定 平成 5. 7. 24

改訂 平成 15. 7. 13

第一章 総 則

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

第二章 会 員

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

第三章 役 員

- 第十条 本会に次の役員を置く。

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

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

第十二条

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

第四章 財 務

第十三条 本会の経費は次の収入による。

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

第十四条 会費は年額5,000円とする。

第十五条 本会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日に終わる。

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

第五章 集 会

第十七条 会長は年一回以上、総会及び学会を招集する。

付 則

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

名誉会員内規

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

日本職業・環境アレルギー学会役員

理 事 長 土橋 邦生

常 務 理 事 谷口 正実 東田 有智 中村 陽一 藤枝 重治 山口 正雄

理 事 足立 満 大田 健 佐藤 一博 中澤 次夫 松永佳世子

監 事 浅井 貞宏 伊藤 幸治

評 議 員 相原 道子 浅井 貞宏 浅野浩一郎 足立 満 池澤 善郎
石井 芳樹 石塚 全 伊藤 幸治 岩永 賢司 宇佐神 篤
大田 健 岡野 光博 金廣 有彦 可部順三郎 川部 勤
工藤宏一郎 相良 博典 佐藤 一博 下田 照文 杉浦真理子
須甲 松信 谷口 正実 東田 有智 土橋 邦生 中川 武正
中澤 次夫 中島 重徳 中村 陽一 新實 彰男 久田 剛志
檜澤 伸之 藤枝 重治 堀口 高彦 松永佳世子 宮本 昭正
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

※任期は平成31年総会日まで

名 誉 会 員 小林 節雄 牧野 莊平

(五十音順)

日本職業・環境アレルギー学会誌投稿規定

1. 本会誌の原稿は、職業・環境アレルギーに関連するあらゆる分野の未発表の和文論文並びに欧文論文(原著、総説、症例及び調査報告、資料、短報など)、会報、抄録、雑報などとする。
2. 本会の会員は、会誌に投稿することができる。原稿の採否、掲載の順序、体裁などは、編集委員会が決定する。また、編集委員会は、本会の目的に添う原稿を依頼することができる。
3. 本会誌に投稿する論文は、人を対象とする場合には、ヘルシンキ宣言(1964年採択、1975年修正、1983年改訂)の精神に則ったものであり、また、実験動物を用いたものは、各施設の動物実験指針に則って倫理的に行われたものでなければならない。
4. 和文原稿は、専門用語以外は当用漢字を用い、現代仮名遣いに従い平仮名書きとする。1頁400字(20×20)で打ち込んだ電子媒体(CD、USBメモリー、電子メール)などにより投稿することを原則とする(Macintoshのワード・プロセッサ・ソフトは使用可能)。使用ソフトの種類を、明記すること。外国人名、地名は原字(活字体)を用い、日本語で表現する場合は、「カタカナ」とする。
5. 和文原稿は、表題名、著者名、所属機関名、和文要約、本文、文献及び英文抄録の順序で記載する。なお、英文サマリーは、500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49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：2018年 7月20日(金)・21日(土)

会 場：横浜シンボジア

〒231-8524 神奈川県横浜市中区山下町2番地

産業貿易センタービル9階

TEL：045-671-7151

会 長：中村 陽一(横浜市立みなと赤十字病院 アレルギーセンター)

連絡先：横浜市立みなと赤十字病院 アレルギーセンター

〒231-8682 神奈川県横浜市中区新山下3丁目12番1号

TEL：045-628-6100(代表)

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第24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29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. 24 No. 2

May 2017

REVIEWS :

Classification and assessment of sensitizers	K. Sato	(1)
Allergy to environmental chemicals and the Japanese administrative policy	J. Okumura, et al.	(11)
Current topics about treatment for severe bronchial asthma, from biologics to bronchial thermoplasty.	M. Hojo	(17)

ORIGINALS :

A gene-environment interaction between environmental dust mite exposures and functional thymic stromal lymphopoietin (<i>TSLP</i>) genotypes on dust mite sensitization	H. Iijima, et al.	(25)
A case of giant cell interstitial pneumonia without hard metal exposure	M. Toyoshima, et al.	(35)
An anaphylactic case due to ingestion of fish gelatin	H. Sakasegawa, et al.	(41)
Pollen- or PM2.5-induced aggravation of bronchial asthma in our patients	Y. Meishu, et al.	(47)