

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEAA

**Vol.25-2**  
2018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 アレルギー疾患における腸内環境の影響と健康科学への展開 … 松永 安由、國澤 純 …	1
総説 脂質メディエーターとアレルギー性鼻炎 …………… 白崎 英明 ……………	9
総説 小児アレルギーと環境要因 …………… 大嶋 勇成 ……………	15
総説 大気汚染と呼吸器アレルギー疾患 …………… 石浦 嘉久、野村 昌作 …	23
総説 難治性重症喘息の治療をどう使い分けるか …………… 放生 雅章、谷口 友里 … ～重症喘息治療のポジショニング・実臨床の立場から～ …………… 裁原 彩 ……………	29
総説 重症喘息と気道炎症 …………… 若原 恵子 …………… ～好酸球性炎症を中心として～ ……………	37
総説 アレルギー性呼吸器疾患における環境真菌の重要性 …………… 小川 晴彦 ……………	47
総説 アレルギー免疫療法の現状と課題 …………… 川島佳代子 ……………	55
総説 当院における500例以上の治療経験から考える …………… 湯田 厚司、小川由起子 … 舌下免疫療法の治療プランニング ……………	63
原著 ジクロロメタン吸入による肺障害の1例 …………… 赤堀 大介、豊嶋 幹生 … 深田 充輝、須田 隆文 ……………	71

原著 滋賀県大津市における、スギ・ヒノキ花粉飛散結果 からみる今後の展望 －スギ花粉飛散総数は減少するのか？－	……………	菊岡 弘高、有方 神前 英明、清水	雅彦 猛史 …… 77
原著 当院における食物による職業性アナフィラキシーの実態	……………	小松崎恵子、橋場 古家 正、遠藤 中村 陽一	容子 順治 …… 85
原著 スギ・ヒノキ科花粉症における咽喉頭症状	……………	犬塚 雄貴、村嶋 堀部 兼孝、内藤	智明 健晴 …… 93
原著 北海道十勝地方におけるアレルギー性鼻炎症例の検討	……………	坂東 伸幸、後藤 孝 人見会美子、人見 知洋 西村 洋一、原渕 翔平 安川 梨香、河野 通久 市川 晴之、原渕 保明	…101
日本職業・環境アレルギー学会会則	……………		109
日本職業・環境アレルギー学会役員	……………		111
日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定	……………		112

総 説

アレルギー疾患における腸内環境の影響と健康科学への展開

松永安由<sup>1)</sup>、國澤 純<sup>1-4)</sup>

- 1) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
ワクチンマテリアルプロジェクト&腸内環境システムプロジェクト
- 2) 大阪大学 医学系研究科/薬学研究科/歯学研究科
- 3) 神戸大学医学研究科
- 4) 東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野/国際粘膜ワクチン開発研究センター

要 旨

腸管には、外界から侵入してきた病原体に対する生体防御のみならず、食事成分や腸内細菌と共存・共生するためのユニークな免疫システムが存在する。近年、健康維持における腸管免疫の働きが次々と明らかになっており、中でも食事成分や腸内細菌叢など腸内環境の影響に大きな注目が集まっている。

これまで著者らは、アレルギー疾患の発症や増悪における食事成分、腸内細菌の影響について、腸管免疫を基盤とした新しい知見を得てきた。さらに現在、生活環境が腸内細菌叢に及ぼす影響の解明を目指し、日本各地でのコホート研究を展開し、得られたビッグデータから新たな健康科学への展開を試みている。本稿では、我々が目指す基礎研究と応用研究の融合による、食事と腸内環境を起点とした健康科学へのチャレンジについて紹介する。

キーワード：腸管免疫、アレルギー、腸内細菌叢、 $\omega$ 3脂肪酸

はじめに

消化器である腸管の主な機能は摂取した食物の消化・吸収であり、これを担うのは、腸管の絨毛の外壁を覆う上皮細胞である。一方、絨毛組織の内側にある粘膜固有層には、T細胞やB細胞をはじめとする多くの免疫細胞

が集まっている。その数は全身の免疫細胞の約6割にもものぼると言われており、腸管は消化器としてだけでなく、免疫組織としても非常に重要であることが一般にも広く認識されつつある<sup>1)</sup>。

腸管内は、飲食を介して侵入してくる異物に常にさらされる環境にある。その中には病原微生物などの有害物質も含まれており、それらを排除する生体防御の最前線バリアとして免疫システムが腸管には備わっている。一方で腸管には、我々が生命を維持するために必要な食物や、免疫系の発達や健康維持にも

〒567-0085

大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8

國澤 純

Tel : 072-641-9871

Fax : 072-641-9872

E-mail : kunisawa@nibiohn.go.jp

関与する腸内細菌などの、生体にとって有益な異物も存在する。免疫の基本的機能は異物を認識し排除することであるが、腸管免疫は、生体にとって有害な異物については排除を行う一方で、食事成分や腸内細菌など有益な異物とは共存・共生するためのユニークなシステムを有している<sup>1)</sup>。

腸管免疫が有するユニークなシステムは、サイトカインなどの生体内で産生される因子だけでなく、食事や腸内細菌をはじめとする外的な環境因子により様々な制御を受けることが知られている<sup>2, 3)</sup>。近年、メタボローム解析による食事成分やその代謝物の網羅的な解析、さらには次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の全体像の解明が可能になってきたこともあり、その全容が分子・細胞・個体レベルで少しずつ明らかになってきている。著者らは、動物モデルおよびコホート研究から得られた食事や腸内細菌、腸管免疫に関する膨大なビッグデータを、インフォマティクス技術を用いて読み解くことで、これまでの研究からは得られなかった新たな知見の獲得を目指している。本稿では、その一端として我々が最近得た知見と健康科学への展開について紹介する。

### 食餌性 $\omega$ 3脂肪酸とその代謝物によるアレルギー疾患の制御と創薬・食品開発への展望

三大栄養素の一つである脂質は、生体にとって重要なエネルギー源であると同時に、生体膜の成分や脂質代謝物として生体機能の制御にも関わっている。これまで油というと、肥満などとの関連から「摂りすぎは良くない」といった「量」に意識が向けられてきた。しかし最近では、個々に合った「質」の良い油を摂取することが健康維持において重要であることが認識されるようになってきている。日常生活における脂質の主な供給源は食用油であるが、現在、その「質」、つまり脂肪酸組成に注目が集まっている。なかでも、多価不

飽和脂肪酸の $\omega$ 6脂肪酸と $\omega$ 3脂肪酸は生体内で合成することができない必須脂肪酸であることから、食事による影響が大きいと想像される。植物油に含まれる代表的な $\omega$ 6脂肪酸と $\omega$ 3脂肪酸は、それぞれリノール酸と $\alpha$ リノレン酸である。体内に吸収されたリノール酸はアラキドン酸に代謝され、 $\alpha$ リノレン酸はエイコサペンタエン酸 (EPA) からドコサヘキサエン酸 (DHA) に代謝される。サラダ油の主成分である大豆油は、マウスの市販餌にも脂質源として含まれ、その脂肪酸組成は約50%がリノール酸で、6%程度の $\alpha$ リノレン酸を含む (図1A)<sup>4)</sup>。一方、最近、健康によい油として注目されている亜麻仁油は $\omega$ 3脂肪酸の $\alpha$ リノレン酸を多く含み、その含有量は大豆油の10倍以上の59.5%である (図1A)<sup>4)</sup>。

著者らは、 $\omega$ 6脂肪酸と $\omega$ 3脂肪酸がアレルギー疾患に及ぼす影響を調べる目的で、大豆油もしくは亜麻仁油をそれぞれ含む特殊餌でマウスを飼育した後、食物アレルギーモデルに供し、アレルギー症状を解析した。その結果、対照群の大豆油餌で飼育したマウスでは、アレルゲンであるニワトリ卵白アルブミン (OVA) に特異的なIgE抗体の産生とマスト細胞の脱顆粒を伴う下痢症状が観察されたが、亜麻仁油餌のマウスでは、これらのアレルギー症状の軽減が観察された (図1B)<sup>5)</sup>。

また食用油中の脂肪酸組成を反映し、亜麻仁油で飼育したマウスの大腸組織では $\alpha$ リノレン酸とその代謝物であるEPAの増加が認められた (図1C)<sup>5)</sup>。このことから、食事から摂取した脂肪酸が組織の脂肪酸組成に直接的に反映されることが明らかになった。以前からEPAやDHAの抗アレルギー効果は広く知られていたが、このメカニズムの一つとして、炎症を惹起するアラキドン酸の代謝物の産生が、同じ代謝酵素を利用するEPAやDHAによって競合的に阻害されるためであると考えられてきた。しかし近年、質量分析

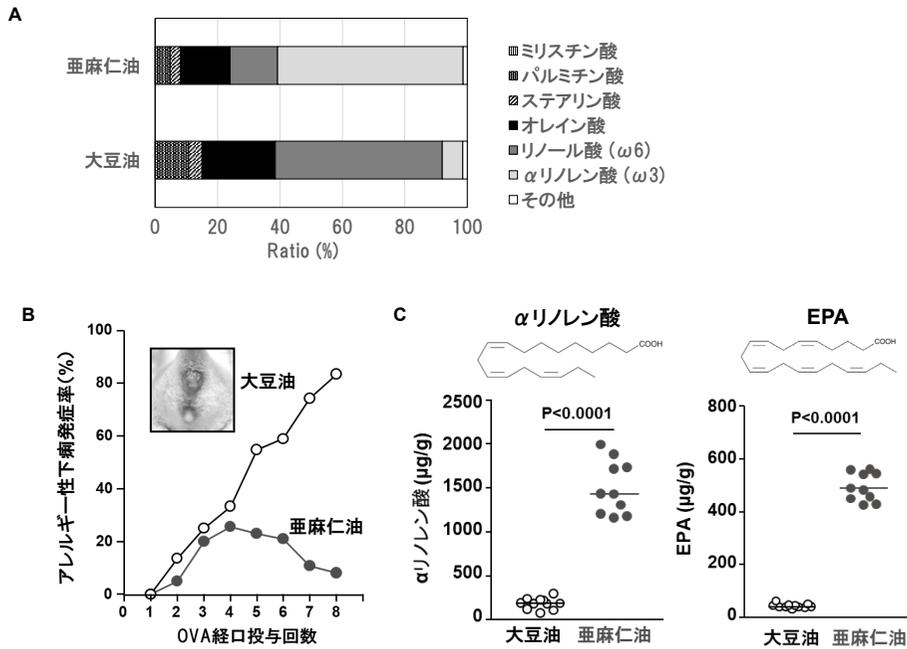


図1 亜麻仁油によるアレルギー症状の抑制

(A) 亜麻仁油と大豆油の脂肪酸組成。(B) 亜麻仁油もしくは大豆油で飼育したマウスを、OVAの経口投与でアレルギー性下痢を呈する食物アレルギーモデルに供した。大豆油マウスに比べて亜麻仁油マウスで下痢症状が抑制された。(C) 亜麻仁油餌もしくは大豆油餌で飼育したマウスの大腸組織中脂肪酸を質量分析により解析した。亜麻仁油マウスの大腸では、亜麻仁油に多く含まれるαリノレン酸(左図)とその代謝物であるEPA(右図)が顕著に増加していた。論文5より図改変。

を基盤としたリポドミクス解析が発展したこともあり、アラキドン酸代謝物の競合阻害だけでなく、EPAやDHAを由来とする代謝物に抗炎症作用を有するものがあることが明らかになってきた<sup>6)</sup>。例えば、EPAとDHAをそれぞれ由来とするレゾルビンE1とプロテクチンD1は、好中球の遊走抑制、炎症性サイトカインの産生抑制などの抗炎症活性が報告されている<sup>7)</sup>。著者らは、亜麻仁油マウスの腸管組織中で増加するω3脂肪酸由来代謝物を網羅的に探索した結果、シトクロムP450 (CYP) によってエポキシ化されたEPAである17,18-エポキシエイコサテトラエン酸 (17,18-EpETE) が顕著に増加することがわかった<sup>5)</sup> (図2A)。そこで、大豆油を含む普通餌で飼育したマウスに化合物として17,18-EpETEを投与したところ、亜麻仁油餌を摂取させた

ときと同様、食物アレルギーモデルにおけるアレルギー性下痢の発症抑制が認められた。このことから、亜麻仁油による抗アレルギー作用を担う代謝物の一つが17,18-EpETEであることが明らかになった<sup>5)</sup> (図2B)。さらに、我々の最近の研究から、17,18-EpETEは腸管でのアレルギーだけではなく、皮膚でのアレルギー性炎症を抑えられることがマウスとサルの接触皮膚炎モデルにおいて確認された<sup>8)</sup>。

創薬や食品開発の観点から考えると、従来のように亜麻仁油としてαリノレン酸を摂取する、もしくは魚油やサプリメントとしてEPAやDHAを摂取するよりも、目的に合わせて機能性の高い脂質代謝物を含む加工食品やサプリメントを摂取する方法が有効であると考えられる。特にEPAから17,18-EpETE

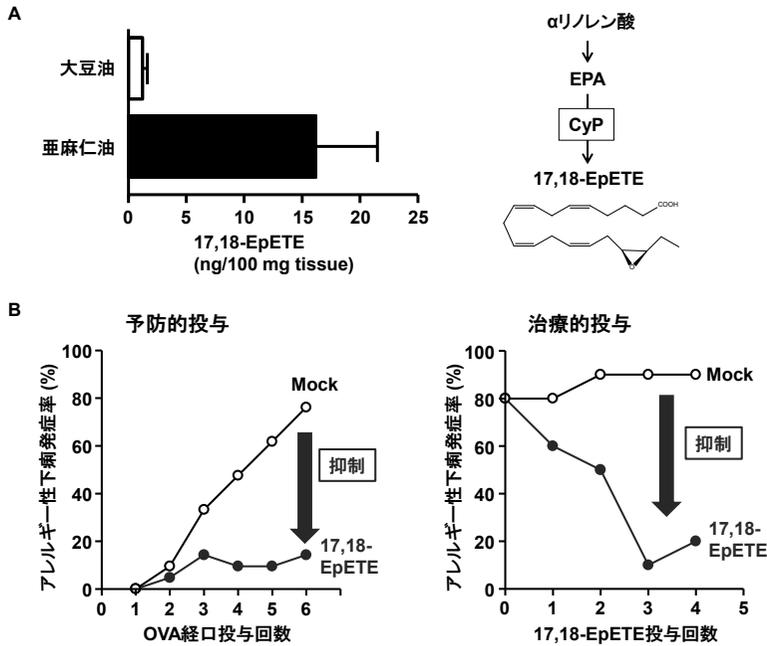


図2 亜麻仁油を起点とするEPA由来抗アレルギー性脂質の同定

(A) 亜麻仁油もしくは大豆油で飼育したマウスの大腸組織中に含まれる $\omega$ 3脂肪酸由来代謝物を質量分析を用いて測定したところ、亜麻仁油マウスにおいてEPAにCyPが作用することで産生されるエポキシ化EPA (17,18-EpETE) の顕著な増加が観察された。(B) 大豆油で飼育したマウスに食物アレルギーモデルを適用する際に、あらかじめ17,18-EpETEを投与したところ、アレルギー性下痢症状が抑制された(左図)。さらにアレルギー性下痢症状を呈しているマウスに17,18-EpETEを投与したところ、その症状が抑制され、治療効果も認められた。論文5より図改変。

への代謝に必要なCyPは遺伝子多型の頻度が高く、酵素活性に個人差が大きいことから<sup>9)</sup>、各個人が有するCyPの表現型によっては $\alpha$ リノレン酸やEPAを積極的に摂取しても17,18-EpETEを産生できない可能性がある。また最近、腸内細菌や発酵食品などに用いられる微生物も脂質の代謝に関わることが示されている<sup>10)</sup>。今後は自身の有する酵素の機能に加え、腸内細菌や食事として摂取する微生物の機能にも着目した機能性食品やプロバイオティクスの開発や創薬への展開が期待される。

### 生活環境と腸内細菌叢に着目したコホート研究の展開

胎児期のヒトは無菌状態であるが、出生時に産道を通ったり出生後に外部環境に接した

りすることで体表面や粘膜面に種々の細菌が定着する。なかでも腸内細菌叢は地球上で最も高密度で微生物が存在する場とも言われており、我々の健康維持にも深く関わっている。臨床的にも炎症性腸疾患、自己免疫疾患、肝硬変、糖尿病、肥満、精神疾患など様々な疾患の発症と関連があることが示唆されている<sup>11-14)</sup>。ゲノム情報を基盤としたメタゲノム解析の導入によって、これまでの培養法では検出できなかった難培養菌の存在割合なども含めた包括的な腸内細菌叢の解析が可能になってきた<sup>15)</sup>。これら解析技術の進展により、近年、本分野の研究の発展は目覚ましいものがあるが、未だその全容については不明な点が多く、特に日本人の食生活などの生活習慣との関連については十分な情報が得られて

いないのが現状である。

そこで我々は、所属機関である医薬基盤・健康・栄養研究所での所内横断研究として、日本人を対象とした統合データベースの作成を進めている。そこでは、健康診断データ、疾患情報、BDHQなどによる食生活情報、身体活動量等のデータを収集すると共に、血液や糞便、唾液を提供していただき、腸内・口腔微生物叢、メタボローム、免疫因子などを網羅的に測定している。これらビッグデータを所内で独自に開発したデータベースに格納し、「生活習慣-腸内細菌叢-健康状態」のインフォマティクス解析を進めている。さらに、これまで本プロジェクトでは主に健康人を中心にデータ収集してきたが、現在は複数の医療機関とも連携し、それぞれの機関が専門とする疾患患者からも同一プロトコルでデ

ータを収集している。そして健康人と疾患患者のデータを比較することで、各疾患のリスク因子を同定していく体制の構築を進めている(図3)。

### おわりに

食物アレルギーや炎症性腸疾患などの腸の免疫が関連する疾患は、先進国を中心に患者数が増加している。また、腸内細菌叢の異常との関連が報告されている疾患は腸管だけでなく全身に及ぶ。それらの疾患において、生体がつもつ遺伝的な素因も重要であるが、食事や腸内細菌、さらにはそれらの相互作用により産生される代謝物が病態形成に与える影響も大きいことが予想される。併せて、疾患との関連だけでなく、健康の維持・増進における腸内環境の影響や腸管免疫の働き、さらに

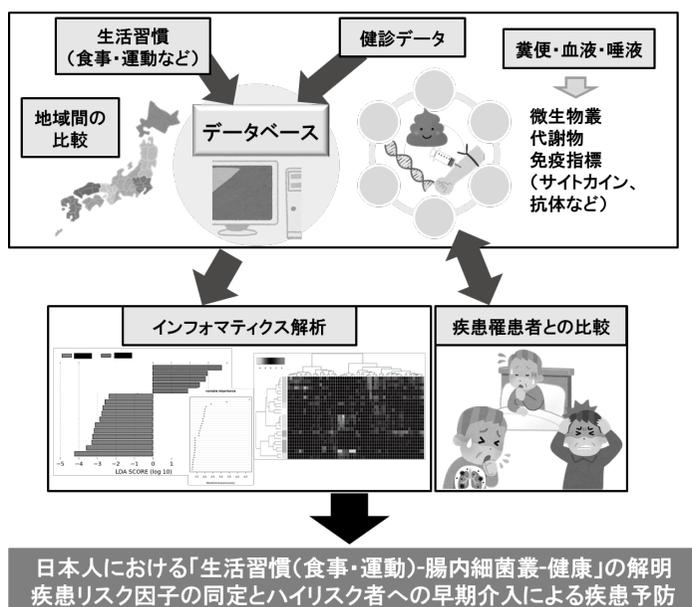


図3 コホートを活用した健康科学への展開

日本各地にコホートを立ち上げ、食事や運動などといった生活習慣、健康診断データと共に、提供いただいた糞便、血液、唾液などから微生物叢、代謝物、免疫因子などを測定し、全てをデータベース登録し、インフォマティクス解析することで、日本人における「生活習慣(食事・運動)-腸内細菌叢-健康」が解明できると期待される。さらに同一プロトコルで各種疾患患者のデータを取得し、健康人データと比較することで、各種疾患に関するリスク因子が同定できると予想される。

は生活習慣の影響についての理解が進むことがますます期待される。

今後は基礎研究で蓄積されたデータとコホート研究から得られたデータを相互比較・解析していき、日本人のデータに基づく「生活習慣－腸内細菌叢－健康状態」のメカニズムを総合的に解明し、それらの先導的学術情報を基盤に、腸内環境から考える人類の健康維持・増進へと発展させていきたい。

### 謝辞

本論文の内容は第48回日本職業・環境アレルギー学会総会（藤枝重治会長）の教育セミナー1で発表したものである。関係各位に深謝致します。

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

### 参考文献

- 1) 清野宏編集. 臨床粘膜免疫学. 東京：シナジー, 2012 : 18-29.
- 2) Hirata S, Kunisawa J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergol Int* 2017; 66: 523-28.
- 3) Shibata N, Kunisawa J, Kiyono H. Dietary and microbial metabolites in the regulation of host immunity. *Front Microbiol* 2017; 8: 2171.
- 4) 文部科学省著. 日本食品標準成分表2015年版（七訂）脂肪酸成分表編. 東京：全国官報販売協同組合, 2015 : 258-9.
- 5) Kunisawa J, Arita M, Hayasaka T *et al.* Dietary  $\omega$ 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in the gut. *Sci Rep* 2015; 5: 9750.
- 6) Miyata J, Arita M. Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergol Int* 2015; 64: 27-34.
- 7) Schwab JM, Chiang N, Arita M *et al.* Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 2007; 447: 869-74.
- 8) Nagatake T, Shiogama Y, Inoue A *et al.* 17,18-EpETE-GPR40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques. *J Allergy Clin Immunol* 2017; in press.
- 9) Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368: 20120431.
- 10) Kishino S, Takeuchi M, Park SB *et al.* Polyunsaturated fatty acid saturation by gut lactic acid bacteria affecting host lipid composition. *PNAS* 2013; 110: 17808-13.
- 11) Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients* 2014; 6: 5786-805.
- 12) Harakeh SM, Khan I, Kumosani T *et al.* Gut microbiota: a contributing factor to obesity. *Front Cell Infect Microbiol* 2016; 6: 95.
- 13) Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-24.
- 14) Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Berthoud HR. Harnessing gut microbes for mental health: getting from here to there. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 214-23.
- 15) Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-14.

# Influence of intestinal environment on allergic diseases and application to evidence-based health science

Ayu Matsunaga<sup>1)</sup> and Jun Kunisawa<sup>1-4)</sup>

- 1) Laboratory of Vaccine Materials and Laboratory of Gut Environmental System, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN)
- 2) Osaka University Graduate School of Medicine, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Dentistry
- 3) Kobe University, Graduate School of Medicine
- 4) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

## Abstract

Intestinal tissues possess unique immune systems which provide not only the first line of defense against pathogens but also harmonizing system for the coexistence with diets and intestinal bacteria. Great attention has recently been drawn to the function of intestinal immune system and involvement of diets and intestinal bacteria in the control of the maintenance of human health and diseases.

We have focused on the effects of dietary components such as lipids and vitamins and intestinal bacteria on the onset and exacerbation of allergic diseases. Furthermore, we employ a cohort study for healthy individuals living in various area of Japan, which aims to elucidate the influence of the life style on intestinal bacteria and healthy condition. In this article, we describe our recent findings about the diet- and commensal bacteria-mediated control of intestinal immunity for the control of health and diseases.

Key words :

intestinal immunity, allergy, intestinal bacteria,  $\omega$ 3 fatty acid



総 説

## 脂質メディエーターとアレルギー性鼻炎

白崎英明

札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室

### 要 旨

システイニルロイコトリエンなどの炎症性脂質メディエーターが好酸球性気道炎症を悪化させる因子として注目され、それらの受容体拮抗剤が鼻アレルギー治療薬として用いられている。一方、同じアラキドン酸カスケードの代謝産物のリポキシンは炎症を抑制させる抗炎症性メディエーターとして作用する。エイコサペンタエン酸(EPA) やドコサヘキサエン酸(DHA) などのオメガ3脂肪酸は生体に対して多くの場合に抗炎症性物質として作用する。これらの抗炎症性脂質メディエーターは、アレルギー動物モデルでの有効性は報告されているため今後好酸球性気道炎症性疾患への臨床応用への発展が期待される。

キーワード：オメガ3脂肪酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、リポキシン、アレルギー性鼻炎、気管支喘息

### 脂質メディエーターとは

アレルギー反応には、多くのケミカルメディエーターが重要な役割を演じていることが知られている。これらのメディエーターは、さまざまな細胞から産生、遊離され、標的細胞に発現する特異的受容体を介して種々のアレルギー性炎症を引き起こす。アレルギーに関与する脂質メディエーターは図1に示すように細胞膜の構成成分であるホスファ

チジルコリン(PC) から生成される代謝産物が重要である。これらの脂質メディエーターには以下のようにアレルギー性炎症を悪化させる悪玉と、逆に炎症を取束させる善玉のメディエーターがある。

### 悪玉の脂質メディエーター

プロスタノイドは、アラキドン酸に由来する一群の生理活性物質で、シクロオキシゲナーゼがkey enzymeとして生成されるプロスタグランジン(PG) E<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGL<sub>2</sub>, トロンボキサン(TX) A<sub>2</sub>などよりなる(図1)。これらは体内の様々な場所で刺激に応じて合成され、アレルギー、発熱、痛み、炎症などの多彩な生理作用が受容体を介して発揮されるが、アレルギーには好酸球やTh2リンパ

〒060-0061

札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室

白崎 英明

TEL: 011-611-2111 (内線34910)

FAX: 011-615-5405

E-mail: shira@sapmed.ac.jp

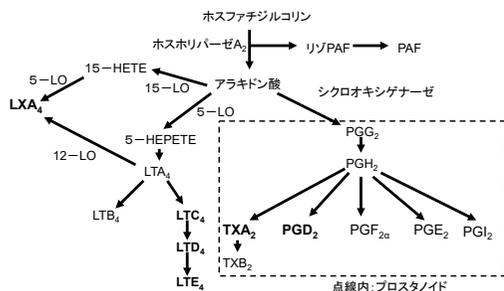


図1 アラキドン酸カスケードに関連する脂質メディエーター

PG:プロスタグランジン, TX:トロンボキサン  
 LT:ロイコトリエン, PAF:血小板活性化因子  
 LX:リポキシン, LO:リポキシゲナーゼ

球の細胞遊走に關与するPGD<sub>2</sub>と鼻閉や気道収縮を引き起こすTXA<sub>2</sub>が重要である。アラキドン酸に由来する5-リポキシゲナーゼ(5-LO)が作用して生成される脂質メディエーターはLTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>のシステニルロイコトリエンが重要で、気道に対しては鼻閉、気道収縮を引き起こし、皮膚には膨疹を引き起こす<sup>1)</sup>。アラキドン酸以外から生成される脂質メディエーターでは、血小板活性化因子(PAF)があり、血小板活性化作用以外にも好中球遊走活性化作用、好酸球遊走活性化作用、血管透過性亢進作用、平滑筋収縮作用などのさまざまな生理活性を有する<sup>2)</sup>。PAFの気道に対する作用については、PAF吸入により喘息と同様な症状が再現され、PAF点鼻刺激にて鼻閉が引き起こる。PAFを皮内注射すると抗原皮内注射と同様な皮膚反応が観察される。これら悪玉の脂質メディエーターはアレルギー局所で遊離され、好酸球性炎症を悪化させる。

### 善玉の脂質メディエーター

#### オメガ6脂肪酸由来メディエーター

図1に示すようにオメガ6脂肪酸であるアラキドン酸カスケードのうち一部は、グルココルチコイド様に炎症を抑制するリポキシン(LX)A<sub>4</sub>となる。LXA<sub>4</sub>はロイコトリエン

と同様に、リポキシゲナーゼにより合成されるアラキドン酸代謝産物であるが、ロイコトリエンとは異なりNFκBやAP-1などの炎症を促進する転写調節因子の作用を抑制して表1に示すような種々の細胞に対しステロイド様に炎症を抑制する<sup>3)</sup>。好酸球に対しては、細胞遊走を抑制し<sup>4)</sup>好酸球からのエオタキシンとIL-5の産生を抑制する<sup>5)</sup>。同様に好中球<sup>6)</sup>、血管内皮細胞<sup>7)</sup>や気道平滑筋細胞<sup>8)</sup>に対しても細胞遊走を抑制する。上皮細胞や線維芽細胞からの炎症性サイトカイン産生も抑制する<sup>9、10)</sup>。さらに近年注目されている自然リンパ球Type2 innate lymphoid cell (ILC2)からのIL-13産生も抑制することが報告されている<sup>11)</sup>。その特異的な受容体はFormyl peptide receptor-like 1 (FPR1)受容体であるが、最近の我々の研究では、下鼻甲粘膜炎におけるFPR1発現細胞は上皮、粘膜下腺組織と好酸球などの浸潤細胞であることを確認しており、これは上気道における好酸球性炎症や腺分泌反応に、LXA<sub>4</sub>が関与している可能性が示唆される結果である。

表1 リポキシンA<sub>4</sub>の抗炎症作用(in vitro)

標的細胞	作用	文献
好酸球	細胞遊走の抑制	4)
	エオタキシンとIL-5産生抑制	5)
好中球	細胞遊走の抑制	6)
Type 2 innate lymphoid cell (ILC2)	IL-13産生抑制	11)
上皮細胞	IL-6,IL-8遊離抑制	9)
血管内皮細胞	VEGFによる細胞遊走抑制	10)
線維芽細胞	IL-6,IL-8,MMP3産生	7)
気道平滑筋細胞	細胞遊走抑制	8)

#### オメガ3脂肪酸由来メディエーター

健康食品ブームで最近注目されているオメガ3脂肪酸にはエイコサペンタエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)が代表

的な必須脂肪酸である。ヒトはオメガ3脂肪酸をデノボ合成はできないため、それらを含む食品から摂取して補っている。シクロオキシゲナーゼと5-LOなどが作用してレゾルビンE1, レゾルビンD1が生成され、抗炎症的に作用することが、マウスなどのアレルギー動物モデルで確認されている<sup>12)</sup>。オメガ3脂肪酸を多く含むものはEPAやDHAを多く含む魚介類や $\alpha$ リノレン酸を多く含む一部の植物油(エゴマ油やアマニ油など)がある。 $\alpha$ リノレン酸からEPAやDHAに変換される割合は1割前後とされている<sup>12)</sup>。図2に示すように、摂取されたEPAは体内で活性化代謝産物のレゾルビンEシリーズとなる。同様にDHAはレゾルビンD1、プロテクチンなどの活性化代謝産物となり受容体を介して作用する。マウスにオメガ3脂肪酸優位の食餌を与えると抗炎症性のLXA<sub>4</sub>の生成が促進されることが報告されているため<sup>13)</sup>、オメガ3脂肪酸摂取の絶対量のみならず摂取されるオメガ3脂肪酸とオメガ6脂肪酸の比率が重要であると考えられている。オメガ3脂肪酸の効能については、様々な領域での有用性が報告されている。精神科領域では、オメガ3脂肪酸の摂取でうつ病や注意力欠如・多動性障害を緩和

し、逆に欠乏によりアルツハイマー型痴呆に関連するとの報告がある<sup>12)</sup>。オメガ3脂肪酸合成酵素を導入したFat-1マウスでは腫瘍抑制効果が報告されている為、癌免疫にも有益であると考えられている<sup>3)</sup>。

### オメガ3脂肪酸によりアレルギー性炎症の制御は可能か？

日常臨床ではEPAやEPA+DHA製剤が高脂血症治療薬として認可承認されている。前述したようにオメガ3脂肪酸は様々な疾患に対して有益であるが、アレルギー疾患や好酸球性炎症に対する有効性についてはどうか？

#### 動物モデルでの検討

動物モデルにおいては、卵白アルブミン(OVA)感作喘息マウスモデルを用いてのオメガ3脂肪酸の有用性が報告されている。静脈内へのレゾルビンD1<sup>14)</sup>やレゾルビンE1投与<sup>15)</sup>によりOVA投与による局所好酸球とリンパ球数減少とTh2サイトカイン量の減少、気道過敏性の改善が報告されている。さらにオメガ3脂肪酸を多く含む飼料を与えた喘息マウスモデルでは気管支肺胞洗浄液中の好酸球が減少することが報告されている<sup>13)</sup>。

#### ヒトでの検討

アレルギー性疾患に対する有用性の検討は、主に下気道に対する報告が多い。オメガ3脂肪酸を多く含む魚油の摂取の有無によるメタアナリシスでは、小児においては喘息の発症予防効果が確認されるが、成人における有効性は認められなかった<sup>16)</sup>。ダニアレルギーの気管支喘息成人23症例へのEPA450mg, DHA180mgを12日間投与したプラセボコントロールの二重盲検試験では、呼気中NO値、末梢血好酸球%, 喀痰中好酸球%が有意に低下していたことが報告されている<sup>17)</sup>。自験例では高脂血症を伴う好酸球性鼻副鼻腔炎症例にEPA+DHA製剤を投与したところ約半数において末梢血好酸球数が正常化した(未発

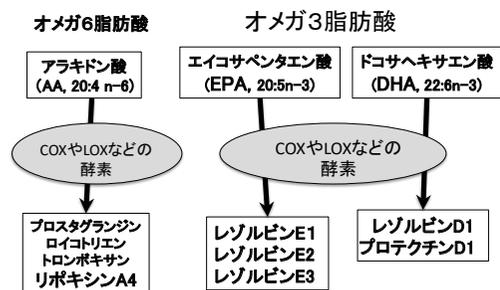


図2 主要な不飽和脂肪酸由来の生理活性のある脂質メディエーター

オメガ3脂肪酸のEPAは生体内でレゾルビンEシリーズとなり、DHAも同様にレゾルビンD1、プロテクチンD1となり生体保護に作用する。オメガ3脂肪酸由来のアラキドン酸からアレルギー性炎症を悪化させるロイコトリエンやトロンボキサンが生成されるが、リボキシサンA4については抗炎症性に働く。

表データ)。これらの結果からは、オメガ3脂肪酸優位の食生活が好酸球性気道炎症にも有効であることが期待される。一方、比較的大規模なオメガ3脂肪酸優位食の投与試験や疫学調査が喘息症例に対し多数行われているが、逆に否定的な報告が多く有用性に対しては結論が出ていない<sup>12, 16)</sup>。厳格な食事制限ができる動物実験とは異なり、被験者の食生活自体もオメガ3脂肪酸/オメガ6脂肪酸比に影響することも関係しているかもしれない。残念ながらアレルギー性鼻炎や好酸球性副鼻腔炎などの上気道領域においては、動物実験もヒト症例における検討もほとんど報告されていない。

### 脂質メディエーターを標的としたアレルギー治療薬について

悪玉の脂質メディエーターの受容体拮抗剤がアレルギー治療薬として用いられている。ロイコトリエン受容体拮抗薬のモンテルカストとプラナルカストは喘息とアレルギー性鼻炎に、トロンボキサン受容体拮抗薬+PGD2受容体拮抗薬のラマトロバンはアレルギー性鼻炎の治療薬として用いられている。PAF拮抗薬に関しては、ヒスタミンH1受容体拮抗作用とPAF受容体拮抗作用の2つをあわせ持ったルパタジンが開発され、世界各国において承認され本邦でも2017年11月より日常臨床に用いられている。一方、善玉の脂質メディエーターによるアレルギー治療薬は日常臨床には登場していないが、前述した様にアレルギー動物モデルでの有効性は報告されているため今後の臨床応用への発展に期待したい。

利益相反に関する開示：講演料：杏林製薬(株)、田辺三菱製薬(株)

### 文献

- 1) Shirasaki H. Cysteinyl leukotriene receptor CysLT1 as a novel therapeutic target for allergic rhinitis treatment. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12(4) : 415-423.
- 2) 白崎英明。アレルギー用語解説シリーズ：血小板活性化因子 (PAF)。アレルギー 2017; 66(1) : 52-53.
- 3) Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N. Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. *J Inflamm Res.* 2015; 8: 181-192.
- 4) Soyombo O, Spur BW, Lee TH. Effects of lipoxin A4 on chemotaxis and degranulation of human eosinophils stimulated by platelet-activating factor and N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine. *Allergy* 1994; 49(4) : 230-234.
- 5) Bandeira-Melo C, Bozza PT, Diaz BL, et al. Lipoxin(LX) A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 block allergen-induced eosinophil trafficking. *J Immunol* 2000; 164: 2267-2271.
- 6) Colgan SP, Serthan CN, Parkos CA, et al. Lipoxin A4 modulates transmigration of human neutrophils across intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest.* 1993; 92: 75-82.
- 7) Sodin-Semrl S, Taddeo B, Tseng D, et al. Lipoxin A4 inhibits IL-1 beta-induced IL-6, IL-8 and matrix metalloproteinase-3 production in human synovial fibroblasts and enhances synthesis of tissue inhibitors of metalloproteinases. *J Immunol* 2000; 164(5) : 2660-2666.
- 8) Parameswaran K, Radford K, Fanat A, et al. Modulation of human airway smooth muscle migration by lipid mediators and Th2 cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37(2) : 240-247.
- 9) Bonnans C, Fukunaga K, Levy MA, et al. Lipoxin A4 regulates bronchial epithelial cell responses to acid injury. *Am J Pathol* 2006; 168(4) : 1064-1072.
- 10) Cezar-de-Mello PF, Nascremento-Silva V, Villela CG, et al. Aspirin-triggered lipoxin A4 inhibition of VEGF-induced endothelial cell migration involves actin polymerization

- and focal adhesion assembly. *Oncogene* 2006;25(1) : 122-129.
- 11) Barnig C, Cernadas M, Dutile S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013; 5(174) : 174 ra 26.
  - 12) Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur J Pharmacol* 2016; 785: 144-155.
  - 13) Navarro-Xavier RA, de Barros KV, de Andrade IS, et al. Protective effect of soybean oil- or fish oil-rich diets on allergic inflammation. *J Inflamm Res* 2016; 9: 79-89.
  - 14) Rogerio AP, Haworth O, Croze R et al. Resolvin D1 and aspirin-triggered resolvin D1 resolution of allergic airway responses. *J Immunol* 2012; 189: 1983-1991.
  - 15) Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, et al. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 509-515.
  - 16) Yang H, Xun P, He K. Fish and fish oil intake in relation to risk of asthma: a systemic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(11) : e80048.
  - 17) Schubert R, Kitz R, Beermann C, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid in asthma after low-dose allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 321-329.

# Lipid mediators and allergic rhinitis

Hideaki Shirasaki

Department of Otolaryngology, Sapporo Medical University School of Medicine

## Abstract

The inflammatory lipid mediators such as cysteinyl leukotriens have been focused as factors worsening eosinophilic airway inflammation, and the specific antagonists against these lipid mediators have been used for the treatment of allergic rhinitis. On the other hand, lipoxins biosynthesized from arachidonic acid are endogenous pro-resolving mediators for mucosal inflammation that decrease allergic and asthmatic responses. Omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are commonly thought to be anti-inflammatory nutrients, with protective effects in inflammatory diseases. Because of efficacy on murine model of allergy, lipoxins and omega-3 fatty acids may provide a new therapeutic approach for eosinophilic airway inflammatory diseases.

## Keywords:

omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, lipoxins, allergic rhinitis, asthma

総 説

## 小児アレルギーと環境要因

大嶋勇成

福井大学医学系部門医学領域小児科学

### 要 旨

アレルギー疾患の発症には遺伝的素因を背景に環境要因が重要な役割を果たしている。小児期は発達成長過程にあり、胎児期や乳幼時期は環境因子の影響を受けやすく、アレルゲン感作やアレルギー疾患の発症が規定される時期ともいえる。環境因子としては、喫煙や大気汚染のみならず、経口摂取される栄養素や混入する化学物質、抗原曝露量やその経路など多岐のものが上げられる。しかし、感作予防やアレルギー疾患発症予防に有効な方法は未だ確立されておらず、環境因子の作用機序を明らかにしていくことが必要である。

キーワード：喫煙、低出生体重、化学物質、ビタミンD、経皮感作

### はじめに

アレルギー疾患の発症には遺伝的素因と環境要因との相互作用が重要な役割を果たしている。成長発達過程にある小児では、様々な疾患の発症に環境因子の影響を受けやすいウインドウ期が存在することが指摘されている。出生後に児に作用する環境因子以外に、母体を介して作用する環境因子も存在する。後者は母体から胎盤や母乳を介して胎児や乳児に直接作用する可能性と、母体への影響により間接的に児が影響を受ける可能性が考

えられる。本稿では小児アレルギーに関連する環境因子のうち、アレルゲン感作の成立と発症に関わる因子について考えてみたい

### 母体喫煙の影響

妊娠中の母親の喫煙は、早産児や低出生体重児として出生する原因となる。低出生体重児として出生するだけでは学童期の喘息発症リスクを上げないが、出生前に母体の喫煙歴があるとそのリスクが上昇することから、出生前から母体の喫煙による気道炎症で低出生体重児の未発達な肺では気道閉塞が生じやすいと推測されている<sup>1)</sup>。

ヒトの呼吸器系の発達は、在胎0-7週の胎眼期、在胎7-17週の偽腺性期、在胎17-27週の管状期、在胎27-36週の嚢状期、在胎37週以降成人までの肺胞期に分けられる<sup>2)</sup>。在胎週数は出生時体重に影響するが、低出生体重

〒910-1193

福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

福井大学医学系部門医学領域小児科学

大嶋 勇成

TEL : 0776-61-3111

FAX : 0776-61-8129

e-mail : yohshima@u-fukui.ac.jp

児であることより、早産児であることが喘息発症リスクとなることから、嚢状期で出生すると喘息を発症しやすいと言える<sup>3)</sup>。早産で出生した後の乳児期に体重の増加率が大きく、体重のキャッチアップを認める方が喘息を発症しやすい<sup>3)</sup>。

早産児として出生した場合、呼吸機能の未熟性のため酸素投与が必要となる場合が多い。動物実験で、未熟な肺に高濃度酸素投与を行うと、肺胞上皮細胞のアポトーシスが増加し、肺の正常な発達が阻害される(図1)<sup>4)</sup>。胎児期の母体の喫煙により早産児となることは、出生後の呼吸管理の影響などにより、その後の呼吸機能の発達が障害され、喘息発症リスクが増加すると考えられる。妊娠中の母親の喫煙はウイルスに対する獲得免疫応答にも影響を与え、乳児期の反復性喘鳴とその後の喘息発症のリスクを高める可能性が指摘されている<sup>5)</sup>。

乳児期の受動喫煙は、喘息だけでなく鼻炎や湿疹の発症、食物抗原への感作のリスク因子となることが報告されている<sup>5, 6)</sup>。妊娠中の母親の受動喫煙も含めた喫煙対策が喘息発症予防に重要といえる<sup>7)</sup>。

## 大気汚染の影響

小児期の喘息発症には、大気汚染、オゾン、バイオマス燃料排出、真菌の関与が、喘息の増悪には、大気汚染、PM2.5, PM10, NO2, オゾン、煤、真菌の関与が指摘されている<sup>2)</sup>。喫煙以外にも、胎児期、乳児期のNO2や、CO, particulate matter (PM) 10への暴露は3-4歳時の喘息発症リスクを増加させることが報告されている<sup>8)</sup>。乳児期のPM10への暴露が多いと、8歳時点でのFVCは低下しないものの、FEV1やFEV0.5は低下し閉塞性的変化が起きる<sup>9)</sup>。一方、1歳以降のPM10曝露量は8歳時点でのFVCやFEVに影響を与えないことから、肺胞構造が急速に発達する時期までの大気汚染が呼吸機能の発達に与える影響が大きいと言える。

## 経口摂取される化学物質の影響

フタル酸はプラスチック製品の可塑剤として使用されている。産後期の母体尿中のフタル酸代謝物であるモノエチルフタル酸とモノイソブチルフタル酸濃度は臍帯血中の制御性T細胞数と負の相関を示す<sup>10)</sup>。また、3歳までにアトピー性皮膚炎を発症した児の妊娠後

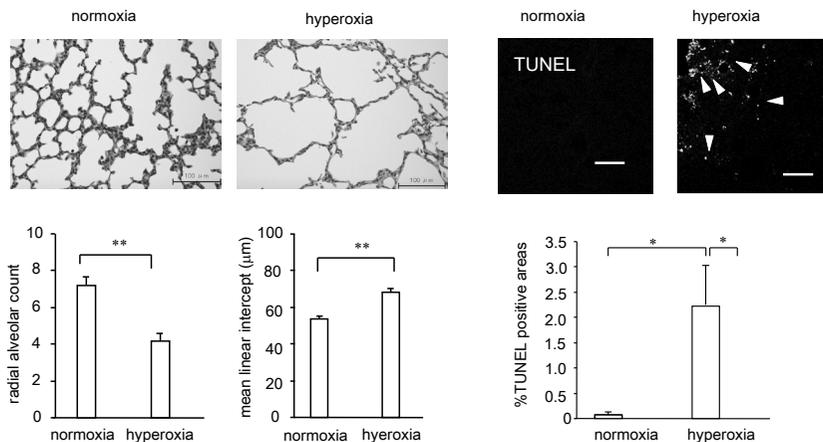


図1 高濃度酸素吸入が新生児の肺の成長に与える影響

新生児マウスを高濃度酸素に3日間曝露した後、生後8日目の肺の組織構造の変化(文献4)より改変

期の母体の尿中モノイソブチルフタル酸濃度は発症しなかった児より高値を示した。これらの結果から正確な機序は不明ながら、胎児期のフタル酸への曝露がその後のアトピー性皮膚炎発症に影響する可能性が指摘されている。

ビスフェノールAはポリカーボネート製プラスチックやエポキシ樹脂に使われるため、食器などから経口的に摂取される。ビスフェノールAは、動物実験で、胎児期に曝露させると仔マウスが感作抗原感作に対し喘息様の反応を呈することが報告されている。我々もオボアルブミン特異的T細胞レセプターを発現するトランスジェニックマウスにオボアルブミンを経口投与し、オボアルブミン特異的T細胞の反応を測定することで誘導される経口免疫寛容を評価する動物モデルを用いて、妊娠・授乳中の母マウスに経口的ビスフェノールAを投与すると、仔マウスのCD4陽性CD25陽性Foxp3陽性T細胞の誘導が抑制されるとともに経口免疫寛容が生じにくくなることを観察している<sup>11)</sup>。この結果は、母体を介するビスフェノールAへの曝露が児の免疫制御系に影響し、アレルギー発症リスクを上げる可能性を示唆される。

疫学研究でも、在胎16週時点での母体の尿中ビスフェノールA濃度は、児の生後6か月から3歳までの喘鳴発症リスクと相関することが報告されている<sup>12)</sup>。また、3、5、7歳時の尿中ビルフェノールAの濃度が高いほど喘息発症のリスクが高くなるとの報告もある<sup>13)</sup>。6-19歳を対象とした横断的研究では尿中ビスフェノールA濃度が高い群では低値群よりも%FEV1/FVCと%FEF25-75が低値を示すことから呼吸機能にも影響することが報告されている。

ヒトでは母体が体内でビスフェノールAを急速に代謝し排泄するため、胎児の曝露は無視でき、乳児も1mg/kg体重/日以下の用量では代謝、排泄可能であることから、耐容一

日摂取量である0.05mg/kg体重/日では胎児や乳児を含めても十分な安全域は確保されていると考えられている。ビスフェノールAやフタル酸は内分泌攪乱物質として一時注目され、自主規制が急速に進んだこともあり、国内で問題となる可能性は低いと考えられる。しかし、化学物質の毒性試験や疫学試験による検証の限界を考慮しておく必要はある

### ビタミンDとアレルギーの発症リスク

1歳で食物アレルギーを発症している児では、食物アレルギーを発症していない児に比べ血清25-ヒドロキシビタミンD3濃度が50nmol/L未満の不足レベル、あるいは25nmol/Lの欠乏レベルの児の割合が多いと報告されている<sup>14)</sup>。一方、母体血と臍帯血の25-ヒドロキシビタミンD3濃度が高値であるほど、臍帯血中の制御性T細胞の割合が低く、2歳までの食物アレルギーの発症リスクとなるという報告もあり、ビタミンDの補充の是非については相反する意見がある<sup>15)</sup>。

母体に妊娠中期から後期にかけてビタミンDの補充を行った場合、4400IU/日を補充した群では、400IU/日を補充した群より臍帯血単核球の炎症性サイトカイン産生能とステロイドにおけるIL-10産生能が高くなることから、胎児期のビタミンDへの曝露量が免疫応答に影響する可能性が示唆される<sup>16)</sup>。母体へのビタミンD 4400IU/日の補充により児が3歳になるまでの反復性喘鳴への抑制効果を検討した結果では、補充開始前の母体の血清25-ヒドロキシビタミンD3濃度が30ng/ml以上であった場合にのみ抑制効果が観察されている<sup>17)</sup>。この結果は、母体への補充による介入を検討する場合には、背景となる摂取状況を考慮する必要があることを示している。

### 抗原曝露と感作

吸入抗原への感作は、喘息発症の危険因子となるが、12-14歳児を対象とした横断的研

究では、ネコ抗原Fel d1への曝露量が多いほど、Fel d1特異的IgE陽性者が増加するが、曝露量が多すぎるとFel d1特異的IgG抗体が主に産生され、Fel d1特異的IgE陽性者がかえって減少していたことから、抗原曝露量が多いと修飾されたTh2反応が生じ、感作よりも寛容が誘導される可能性が報告されている<sup>18)</sup>。喘息発症予防のためにダニ抗原対策を行う介入試験が複数報告されたが、その結果は、ダニ抗原除去では感作を予防することは不可能であり、一部の介入研究では逆にダニ抗原への感作が増加するという結果が報告されている<sup>19)</sup>。

都市部在住の乳幼児では、乳児期に家庭環境中の多種類の吸入抗原と多様な細菌に曝露された方が、曝露される吸入抗原と細菌が少ない児よりもアレルギー感作と反復性喘鳴を示す割合が少なくなる<sup>20)</sup>。遺伝的背景が類似だが古典的な農作業に従事しているアーミッシュと近代化された農業を行っているフッター派の家庭における児を比較すると、前者の方が感作と喘息の発症率が低く、その原因として、家埃中のエンドトキシン量と細菌の種類の違いによる自然免疫応答の違いが関与していると報告された<sup>21)</sup>。自然免疫応答は獲得免疫応答を修飾することから、抗原量以外に同時に曝露される自然免疫に影響する因子が感作成立に重要といえる。

食物抗原に関しては、ピーナッツ摂取量が多い家庭では室内環境中のピーナッツ抗原量が多い<sup>22)</sup>。乳児期から室内環境からのピーナッツ抗原曝露量が多く、湿疹あるいはフィラグリン遺伝子に変異があり皮膚バリア機能が障害されている児ではピーナッツ抗原への感作が生じやすく、ピーナッツアレルギーになりやすいことから経皮感作の関与が指摘されている。乳児期にピーナッツを経口摂取している場合には、室内環境からのピーナッツ抗原曝露量が多くても、経口摂取していない児に比べ、感作リスクの増大は軽微とな

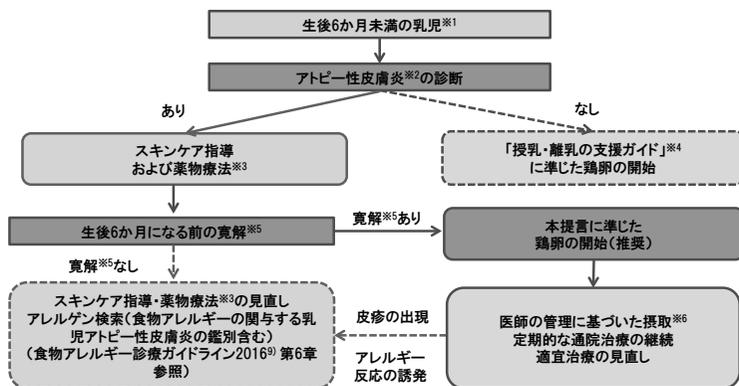
る<sup>23)</sup>。この結果は、経皮的に抗原曝露が起きると経皮感作が生じ食物アレルギーを発症するが、経口的に摂取された抗原に対しては経口免疫寛容が誘導されると考えられ、抗原の曝露経路とその時期が感作を決定する要因になることを示唆する。

重症の湿疹あるいは卵アレルギーのある乳児に対し、乳児期早期からピーナッツ製品の摂取を開始した場合、除去を行うより、ピーナッツアレルギーの発症が抑制された。この結果を受けて、ピーナッツアレルギーの多い国では、乳児期早期からピーナッツ製品の摂取開始が推奨されている<sup>24)</sup>。鶏卵アレルギーに関しては、アトピー性皮膚炎乳児に対し、アトピー性皮膚炎のコントロールを行った後、生後6か月から加熱鶏卵粉末を少量から開始することで、鶏卵アレルギーの発症が抑制されることが報告された。そこで、鶏卵アレルギーの発症予防として、アトピー性皮膚炎がある乳児では医師の管理のもと生後6か月から卵の微量の摂取を開始すること、卵の摂取を開始する前にアトピー性皮膚炎をコントロールしておくことが重要であるとの提言が日本小児アレルギー学会食物アレルギーガイドライン委員会からなされた(図2)<sup>25)</sup>。

### おわりに

小児アレルギーの発症には関わる環境因子として様々な因子が報告されている。アレルギー感作の成立に関しても、曝露される抗原量だけでなく、その曝露経路と時期、免疫応答に影響しアジュバント的役割をもつ自然免疫系の関与が想定される。アレルギー発症予防には、環境因子の作用機序の解明が必要である。

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



※1. すでに鶏卵感作が確認されている場合は「食物アレルギー診療ガイドライン2016」に従う  
 ※2. アトピー性皮膚炎の診断として、The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitisなどを参考とする  
 ※3. スキンケア指導・薬物療法: スキンケアは皮膚の清潔と保湿を基本とし、薬物療法はステロイド外用薬を中心とする  
 その詳細と使用方法は「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016」などを参照する  
 ※4. 2017年度内に改訂予定  
 ※5. 寛解とは外用剤塗布の有無を問わず皮疹が消失した状態を意味する  
 ※6. 開始時・増量時は原則として医師の観察のもと摂取すること

専門医紹介のタイミング

- 1) 通常のスキンケアとステロイド外用療法によっても湿疹が改善しない・繰り返す場合
- 2) 多抗原(3抗原以上)の感作陽性や、栄養指導が必要な場合
- 3) 診断および耐性獲得の確認のための食物経口負荷試験が必要な場合

図2 アトピー性皮膚炎と診断された乳児における鶏卵導入のフローチャート (文献25) より

参考文献

- 1) Bjerg A, Hedman L, Perzanowski M, et al. A strong synergism of low birth weight and prenatal smoking on asthma in schoolchildren. *Pediatrics*. 2011; 127: e905-12.
- 2) Goldizen FC, Sly PD, Knibbs LD. Respiratory effects of air pollution on children. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51: 94-108.
- 3) Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Barros H, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1317-29.
- 4) Tokuriki S, Igarashi A, Okuno T, et al. Treatment with Geranylgeranylacetone Induces Heat Shock Protein 70 and Attenuates Neonatal Hyperoxic Lung Injury in a Model of Bronchopulmonary Dysplasia. *Lung*. 2017; 195: 469-76.
- 5) Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G, et al. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics*. 2014; 134: 428-34.
- 6) Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G, et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy*. 2016; 71: 239-48.
- 7) Simons E, To T, Moineddin R, Stieb D, et al. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2: 201-7.
- 8) Clark NA, Demers PA, Karr CJ, et al. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect*. 2010; 118: 284-90.
- 9) Schultz ES, Gruziova O, Bellander T, et al. Traffic-related air pollution and lung function in children at 8 years of age: a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 1286-91.
- 10) Herberth G, Pierzchalski A, Feltens R, et al. Prenatal phthalate exposure associates with low regulatory T-cell numbers and atopic dermatitis in early childhood: Results from the LINA mother-child study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1376-9 e8.
- 11) Ohshima Y, Yamada A, Tokuriki S, et al. Transmaternal exposure to bisphenol a

- modulates the development of oral tolerance. *Pediatr Res.* 2007; 62: 60-4.
- 12) Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and child wheeze from birth to 3 years of age. *Environ Health Perspect.* 2012; 120: 916-20.
  - 13) Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 736-42.
  - 14) Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1109-16, 16 e1-6.
  - 15) Weisse K, Winkler S, Hirche F, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy.* 2013; 68: 220-8.
  - 16) Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
  - 17) Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH) D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 1423-9.
  - 18) Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet.* 2001; 357: 752-6.
  - 19) Matsui EC. Environmental control for asthma: recent evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13: 417-25.
  - 20) Lynch SV, Wood RA, Boushey H, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 593-601.
  - 21) Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med.* 2016; 375: 411-21.
  - 22) Foong RX, Brough H. The role of environmental exposure to peanut in the development of clinical allergy to peanut. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47: 1232-8.
  - 23) Fox AT, Sasieni P, du Toit G, et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 417-23.
  - 24) Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 29-44.
  - 25) 福家辰樹、大矢幸弘、海老澤元宏、ほか。鶏卵アレルギー発症予防に関する提言。日本小児アレルギー学会雑誌 2017; 31: i-x.

# Allergic diseases in children and environmental factors.

Yusei Ohshima

Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

## Abstract

Environmental factors play important roles in the development of allergic diseases in concert with genetic factors. Childhood correspond to a growth and developmental period. Since fetal period and early childhood are vulnerable to various environmental factors, they are crucial periods for allergen sensitization and following development of allergic diseases. The environmental factors include various ones, for example smoking, air pollution, orally ingested nutrients and chemicals, amounts of antigens and their exposure route. Since there are no effective measures to prevent allergen sensitization and allergic diseases, the underlying mechanisms of the effects of environmental factors remains to be clarified.

## Keywords:

smoking, low birth weight, chemicals, vitamin D, epicutaneous sensitization



総 説

## 大気汚染と呼吸器アレルギー疾患

石浦嘉久、野村昌作

関西医科大学 内科学第一講座

### 要 旨

大気汚染とこれによる健康被害，とりわけアレルギー疾患は以前から多くの国で問題となってきた。大気汚染物質への暴露は気道上皮の透過性を亢進させ気道へ酸化ストレスを与え気道炎症を惹起し，IL4，IL5，Th2サイトカインの産生亢進を介して気道過敏性亢進を惹起して気道におけるアレルギー反応を上昇させる。欧米や日本などの先進国では大気汚染物質への対策が進み健康被害は改善傾向にあるものの，発展途上国での対策はまだ不十分であり，黄砂などとともに本邦へも越境するため近年注目されている。今後はより広い視点を持ったさらなる研究と取り組みが必要である。

キーワード：大気汚染，PM<sub>2.5</sub>，アレルギー，喘息。

### 1. はじめに

近年気管支喘息をはじめとする各種アレルギー疾患が，先進国や都市部の若年者を中心に増加しつつある。これによる健康被害は社会経済への大きな損失につながっているため，その対策が急務となっている。これらアレルギー疾患の発症，増加や増悪に関わる要因に環境因子や大気汚染があり問題となっている。そもそもヒトは大気中の多くの物質と接しているが，これが健康状態に悪影響をも

たらす場合に大気汚染と称される。大気汚染を引き起こす物質は，工業化や自動車による化石燃料の使用により産生され，近年発展途上国の経済成長により先進国のみならずほぼ全世界的な問題へと拡大した。加えて大陸間の越境汚染も指摘されており，従来の対策以外に新たな対策を講じる必要性も生じてきた<sup>1)</sup>。

本稿ではこれら大気汚染と呼吸器およびアレルギー疾患に関する現在までの知見を概説する。

### 2. 大気汚染と健康被害の歴史と現状

大気汚染と健康被害で最も有名なのは1952年12月の英国におけるロンドンスモッグ事件である<sup>2)</sup>。これは暖房用の石炭消費が増大する時期に無風状態が数日にわたって続

---

〒570-8507

大阪府守口市文園町10-5

石浦 嘉久

TEL ; 06-6992-1001

FAX ; 06-6993-9837

E-mail : ishiuray@takii.kmu.ac.jp

ishiura-@p2322.nsk.ne.jp

き、地表の放射冷却で大気の逆転層が形成されて二酸化硫黄 (Sulfur dioxide; SO<sub>2</sub>) や煤塵などの大気汚染物質が拡散されずに異常な高濃度となり、その後の2週間で例年の同じ時期の2.6倍にあたる約4000人の超過死亡に至ったものである。この間の入院患者も増加し、特に高齢者や呼吸・循環器系疾患への影響が大きく慢性気管支炎による死亡は例年の同時期の約9.3倍であったと報告されている。本邦においては1960年代の高度経済成長期に重化学工業が急速に拡大し、喘息患者の気管支収縮や吸入アレルゲンへの反応を増大させるSO<sub>2</sub>を含む大気汚染物質が硫黄分を含む石油や石炭の燃焼により工場や発電所などから大量に排出された<sup>3)</sup>。このため四日市喘息に代表される工場周辺の住民の喘息や呼吸器疾患の有病率の増加や症状の増悪といった健康被害が顕在化して社会的な問題となり、これらは各々対策がとられている。しかし中国をはじめとする発展途上国においては現在でもなお高濃度のSO<sub>2</sub>汚染が続いており、黄砂とともに越境して健康被害や喘息発作の増悪につながり問題となっている<sup>4)</sup>。大気汚染物質の指標の一つであるPM (particulate matter) 2.5の増加は長期的にもCOPD (chronic obstructive lung disease)、下気道感染、肺がんなど各種呼吸器疾患の超過死亡をもたらし<sup>5)</sup>、近年注目されている喘息とCOPDのオーバラップへのリスク因子ともなる<sup>6)</sup>。

### 3. 疫学からの検討

気管支喘息の発症についての疫学的検討では、オランダでの約4000人を4年間追跡したコホートで大気中の二酸化窒素 (nitrogen dioxide; NO<sub>2</sub>) とPM<sub>2.5</sub>の暴露濃度と喘息のオッズ比は1.3であったと報告されている<sup>7)</sup>。日本における研究でも、幹線道路からの距離が50m未満と200m以上に居住する妊婦を比較した研究で新生児の喘息発症のオッズ比が

4.01であったと報告されている<sup>8)</sup>。さらに小児を対象にした研究では自動車排ガスへの個人暴露量が高いほど喘息の新規発生リスクが高いこと<sup>9)</sup>、呼吸機能を8年間追跡した研究において、一秒量が予測値の80%未満の低肺機能を示した割合はPM<sub>2.5</sub>の高濃度地域では低濃度地域に比較して4.9倍高かったと報告されている<sup>10)</sup>。喘息のみならずCOPDについても報告があり、幹線道路から100m以内に住んでいる女性とそうでない女性との比較においてCOPDの危険性が1.79倍であったと報告されている<sup>11)</sup>。

短期暴露に関する研究においては、PM<sub>2.5</sub>の濃度が1m<sup>3</sup>あたり10 μg増加すると全呼吸器疾患による救急外来受診率が2.07%増加すると報告されている<sup>12)</sup>。光化学オキシダントの主成分であるオゾン (Ozone; O<sub>3</sub>) の増加は、喘息による夜間の受診増加を引き起こし<sup>13)</sup>、黄砂飛散時に喘息の症状が悪化することも明らかにされている<sup>4)</sup>。

### 4. 病態からの検討

各種大気汚染物質が喘息病態を惹起する機序については、動物実験モデルによる病態解明が行われている。喘息モデルマウスに対して大気中の微小粒子のみを凝縮して暴露すると気道過敏性が亢進することが証明された<sup>14)</sup>。バルチモアで採取された大気中の微小粒子をマウスに投与した検討で微小粒子の用量に依存して気道過敏性が亢進すること<sup>15)</sup>、ディーゼル排気暴露でもアセチルコリンへの反応性が亢進することが示されている<sup>16)</sup>。O<sub>3</sub>においては低濃度長時間暴露でも気道が過敏になることが報告されており<sup>17)</sup>、これら基礎研究の結果は種々の大気汚染物質がアレルギー性喘息反応を惹起しやすくしていることを示している。原因としてNO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>、硫酸エアロゾルへの暴露が気道上皮の透過性を亢進させ気道へ酸化ストレスを与えて気道に炎症を惹起していることが示されている<sup>18)</sup>。加

えてディーゼル排気はアジュバントとして作用してIgE抗体産生を亢進すること<sup>19)</sup>、ディーゼル排気への暴露によりIL4, IL5, Th2サイトカインの産生が亢進することが知られている<sup>20), 21)</sup>。実際に喘息患者では大気汚染物質であるO<sub>3</sub>の暴露濃度の増加に伴って呼気一酸化窒素濃度が上昇し、気道におけるアレルギー反応が上昇することが報告されている<sup>1)</sup>。さらに喘息患者に交通量の多いOxford streetとHyde parkを歩いてもらったところ、前者で一秒量が低下し、これは軽症喘息患者より中等症の喘息患者でより顕著であった<sup>22)</sup>。これらの知見は大気汚染の種々の健康被害、とりわけアレルギーへの関与を明確に示したものと考えられる。

## 5. おわりに

大気汚染に関わる問題は欧米や日本ではおおむね改善傾向にあるものの、発展途上国ではまだまだ大きな問題である。近年では黄砂とともに飛来する越境汚染も問題視されており、一国の取り組みでは不十分な点が多い。大気汚染とアレルギー疾患をはじめとした健康被害には、産業界や行政も含め国際的な視点を持ったさらなる研究と取り組みが必要である。

## 謝辞

本論文の要旨は第48回日本職業・環境アレルギー学会総会(藤枝重治会長)のイブニングセミナー「大気汚染と呼吸器アレルギー疾患」で発表した。関係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) 島 正之. 大気汚染の健康影響に関する疫学研究 - 自動車排出ガスと微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) を中心に - による健康影響. 大気環境学会誌 50 (2) : 67-75, 2015.
- 2) Logan WP. Mortality in the London fog incident, 1952. *Lancet* 1, 336-8, 1952
- 3) Johns DO, Linn WS: A review of controlled human SO<sub>2</sub> exposure studies contributing to the US EPA integrated science assessment for sulfuroxides. *Inhal Toxicol* 23: 33-43, 2011.
- 4) Watanabe M, Kurai J, Sano H, et al. Effect of exposure to an Asian dust storm on functional exhaled nitric oxide in adult asthma patients in Western Japan. *J Med Invest* 62: 233-237, 2015.
- 5) Cohen JA, Brouet R, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the global burden of diseases study 2015. *Lancet*. 2017 Apr 10. pii: S0140-6736(17) 30505-6. doi: 10.1016/S0140-6736(17) 30505-6.
- 6) Teresa To, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease is air pollution a risk factor? *Am J Respir Crit Care Med* 194(4) , 429-438, 2016
- 7) Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 29: 29, 879-88, 2007.
- 8) Miyake Y, Tanaka K, Fujikawa H, et al. Residential proximity to main roads during pregnancy and the risk of allergic disorders in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health study. *Pediatr Allergy Immunol* 21: 22-8, 2010.
- 9) Yamazaki S, Shima M, Nakadate T, et al. Association between traffic-related air pollution and development of asthma in school children: Cohort study in Japan. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24: 372-9, 2014.
- 10) Gauderman WJ, Avol E, Gilliland E, et al. The effect of lung pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N*

- Engl J Med 351: 1057-67, 2004.
- 11) Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, et al. Long term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with wome. *Respir Med* 6: 152, 2005.
  - 12) Zanobetti A, Franklin M, Koutrankis P, et al. Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions. *Environ Health* 8: 58, 2009.
  - 13) Yamazaki S, Shima M, Yoda Y, et al. Exposure to air pollution and meteorological factors associated with children's primary care visits at night due to asthma attack: case-crossover design for 3-year pooled patients. *BMJ Open*. 2015 May 3; 5(4): e005736. doi: 10.1136/
  - 14) Goldsmith CAW. Combined air pollution particle and ozone exposure increases airway responsiveness. *Inhal Toxicol* 14: 325, 2002.
  - 15) Walters DM, Breyse PN, Wills-Karp M. Ambient uraban Baltimore particulate-induced airway hyper-responsiveness and inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1438-42, 2001
  - 16) Miyabara Y, Takano H, Ichinose T, et al. Diesel exhaust enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1138-44, 1998
  - 17) Schlesinger RB, Cohen MD, Gordon T, et al. Ozone differentially modulates airway responsiveness in atopic versus nonatopic guinea pigs. *Inhal Toxicol* 14(5) : 431-57, 2002.
  - 18) 小林隆弘. 大気汚染とアレルギー. *呼吸*. 14: 342, 1995.
  - 19) Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 77 (4): 616-23, 1986
  - 20) Fujimaki H, Nohara O, Ichinose T, et al. IL-4 production in mediastinal lymph node cells in mice intracheally instilled with diesel exhaust particulates and antigen. *Toxicology* 92: 261, 1994
  - 21) Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, et al. Combined diesel exhaust particles and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 157: 2406, 1997
  - 22) McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in person with asthma. *N Engl J Med* 357: 2348-2358, 2007.

## Ambient air pollution and development of allergic diseases and bronchial asthma.

Yoshihisa Ishiura, M.D, Ph D., Shosaku Nomura, M.D, Ph D.

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

### Abstract

Exposure to ambient air pollution causes allergic reaction including bronchial asthma. Recent studies revealed that allergic airway inflammation could be induced by ambient air pollution through the production of IL4, IL5 and Th2 cytokines under oxidative stress. Further pollution control measures may be required for many countries including developing countries.

### Keywords:

Ambient air pollution, PM 2.5, allergy, bronchial asthma.



総 説

難治性重症喘息の治療をどう使い分けるか  
～重症喘息治療のポジショニング・実臨床の立場から～

放生雅章<sup>1) 2)</sup>、谷口友里<sup>1)</sup>、裁原 彩<sup>1)</sup>

1) NTT東日本関東病院呼吸器センター

2) 国立国際医療研究センター呼吸器内科

要 旨

喘息治療は過去20年で長足の進歩を遂げてきた。しかしながら、適切な治療を受けているにもかかわらず増悪を繰り返す重症難治性患者も約5%は存在しており、成人喘息治療には未だ多くの課題が残されている。重症難治例に対する治療モダリティも過去5年で長時間作用性抗コリン薬、気管支サーモプラスティ、抗体製剤としては既に抗IgE抗体が使われていたが抗IL-5抗体メボリズマブが加わり選択肢が増えた。

気管支サーモプラスティは我が国では2015年に保険収載され、2年半で約470例の重症喘息患者が本治療を受けている。GINAならびに我が国のアレルギー疾患ガイドラインにサーモプラスティに関する記載はあるが、エビデンスが限られるため患者選定には注意が必要としており、効果予測因子やコンパニオン・マーカーも明確化されていない。一方オマリズマブは我が国での上市以来すでに9年が経過し、多くの患者への使用経験からその臨床的有用性及び適応患者像などはすでに確立されつつある。メボリズマブはいまだ約1年半の使用経験しかないことから、まだ手探りの状態なのかもしれない。

今後は、これらの治療オプションの使い分けが臨床的に重要になる可能性が高い。抗体製剤の導入にあたり個々の患者の特徴を理解し、適切な薬剤選択をすることが重要となるが、そのためにどのような指標を用いるべきかなど解決すべき臨床的課題は多い。

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

---

〒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  
電話：03-3448-6111  
FAX：03-3448-6135  
E-mail：houjiyou-ncgm@umin.ac.jp

はじめに

我が国の喘息治療は過去20年で、死亡者数や入院・救急受診数の減少などで長足の進歩を遂げてきた。それには吸入ステロイド(ICS)およびICS/長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(LABA)配合剤の広範な使用と、GINA<sup>1)</sup>や我が国のガイドライン<sup>2)</sup>を始めとするガイド

ラインの普及が大きな役割を果たしてきた。しかし多くの疫学的調査の結果からはコントロール不良患者がまだ半数以上おり、特に適切な治療を受けているにもかかわらず増悪を繰り返す重症難治性患者も約5-10%は存在しており、成人喘息治療には未だ多くの課題が残されている。重症難治例に対する治療モダリティは過去5年で長時間作用性抗コリン薬、気管支サーモプラスティ（気管支温熱形成術：Bronchial Thermoplasty; 以後BTと略す）、抗体製剤として抗IgE抗体オマリズマブならびに抗IL-5抗体メポリズマブが加わり選択肢が増えた（2018年にはさらに抗IL-5受容体抗体ベンラリズマブも我が国で上市）。これらの使用により、劇的にコントロールが改善した症例も多く経験されるようになってきた。BTとオマリズマブでその施行患者の70%、メポリズマブでは80%が有効とされているが、治療効果の予測に役立つバイオマーカーの創出や、重症患者のフェノタイプ化など個別化医療の実現はまだ端緒に着いたばかりである。本稿においては、重症喘息に対す

る治療として生物学的製剤である抗IgE抗体オマリズマブ、抗IL-5抗体メポリズマブ、さらにはBTについて実臨床に基づいた視点で概説し、その使い分けについても述べていきたい。

### 気管支サーモプラスティの臨床的効果

気管支サーモプラスティは前臨床試験<sup>3)-6)</sup>を経て米国で実施されたシャム対照比較臨床試験Asthma Intervention Research (AIR) 2試験<sup>7)</sup>の結果として、実施後数週間は喘息関連の症状悪化は認めるものの、これらの症状は速やかに改善し、その後1年間は臨床的効果が対照群と比較し有意な改善を示したことによって、世界的に認知された。これらの臨床効果が少なくとも5年間は継続することもその後に報告されている<sup>8)</sup>。現在まで行われてきた主なBTに関する臨床試験の概要を表1に示す。大規模臨床試験が限られることから、GINAにおける記載は「治療ステップ5の重症患者対象の治療だがエビデンスが限られる」「対象としては推奨治療でもコントロー

表1 気管支サーモプラスティ：現在までの前向き臨床試験

	対象	研究デザイン	重症度	追跡期間	Pre BD FEV <sub>1</sub> % pred	有効項目	無効項目	有害事象
Feasibility study <sup>3)</sup>	16	前向き 非ランダム化	軽症～ 中等症	2年	82.3 ± 14.0	気道過敏性, 無症状日数(12週), mPEF, ePEF(12週)	FEV <sub>1</sub> SABA使用,	咳嗽,呼吸苦, 喘鳴,気管支攣縮
AIR <sup>4, 6)</sup>	56 vs 56 (c)	多施設前向き ランダム化 コントロール	中等症 ～重症	5年	72.5 ± 10.9	軽度増悪の抑制 AQLQ, ACQ, 無症状日数, レスキュー使用, mPEF	FEV <sub>1</sub> 気道過敏性	咳嗽,呼吸苦, 喘鳴,夜間覚醒, 入院率上昇
RISA <sup>5)</sup>	15 vs 17 (c)	多施設前向き ランダム化 コントロール	重症	1年	62.9 ± 12.2	AQLQ, ACQ SABA使用, Pre-BD FEV <sub>1</sub> (OCS 不変 期のみ)	OCS/ICS投与量 気道過敏性 PEF,無症状日数 FEV <sub>1</sub> (OCS減量期)	咳嗽,呼吸苦,喘鳴, 着色痰,胸部不快感, 入院率の上昇, 肺葉/区域の肺虚脱
AIR2 <sup>7, 8)</sup>	196 vs 101 (c)	多施設前向き ランダム化 二重盲検化 シャムコントロー ル	中等症 ～重症	5年	77.8 ± 15.7	AQLQ, 重度増悪の抑制, 救急受診, 欠勤・欠席日数	PEF,無症状日数 ACQ,入院 レスキュー使用	咳嗽,胸部不快感,上気道 感染,喘鳴 入院率上昇, 肺葉/区域虚脱, 下気道感染,咯血

ル不良な患者で、慢性副鼻腔炎や繰り返す下気道感染の無い%FEV<sub>1</sub>60%以上の患者であるが、臨床研究の規模が小さいことから、患者選定には注意が必要」と慎重な患者選定を勧める内容となっている。我が国のガイドラインでは、2017年のアレルギー疾患ガイドラインで初めて言及されているが、内容はGINAとほぼ同様のものになっている。

過去の報告でBTでの有用性が高く、長期の効果が認められる項目として、喘息関連QOLの改善と急性増悪の抑制（短期経口ステロイド使用や入院・救急受診・予定外受診など）の2項目が挙げられる。その他に、喘息コントロールの改善（無症状期間・ACQなどによる）も短期的には認められる。呼吸機能については、すでに高度の閉塞性障害を有する症例においてのみ改善するとされ、気道過敏性・可逆性は不変、好酸球性気道炎症（呼気NO、喀痰中好酸球）も改善する症例と逆に悪化する症例もあり、不変とする評価が一般的である。AIR2試験では施行5年後のICSなどの長期管理薬の減量効果も報告されている。近年、米国の市販後調査に基づく臨床効果が報告され（PAS2試験）、AIR2試験よりも重症な喘息患者を対象としているが、3年間の経過で重篤な増悪発生率・救急受診率などでほぼ同様の有用性ならびに安全性が報告されている<sup>9)</sup>。

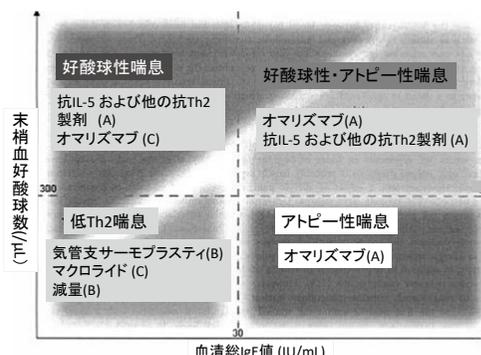
このように、BTによる臨床効果は項目により乖離が生じる可能性が高く、臨床効果の評価は困難かもしれない。評価のためのスコアリング・システムなど新たな評価基準の確立が必要かもしれないが、我々としてはACQ、%FEV<sub>1</sub>、経口ステロイドを要する増悪回数、長期管理薬の減量の有無などを組み合わせて評価すべきと考えている。

### 気管支サーモプラスティの適応と症例選択

高用量のICS/LABAで喘息症状がコントロールできない、18歳以上の、気管支鏡手

技が可能な重症喘息患者が適応となる。禁忌としてはペースメーカーなどの植え込み型医用電気機器を使用している患者、同一部位にBTを実施した既往を有する患者、（活動性の）呼吸器感染症に罹患している患者、過去2週間以内に喘息増悪又は経口ステロイド薬の用量変更を行った患者などとされている。

AIR2やPAS2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%FEV<sub>1</sub>が60%未満、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合併、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などがあり、慎重な対応が必要とされている。一般に施行例の70%以上で有効とされるが、未だ血清総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・マーカーが未確立で、治療効果予測因子や有効と考えられるフェノタイプも明確化されていない<sup>10)</sup>（図1参照）。したがって現段階では効果とリスクのバランスを考慮した上で、生物製剤との使い分けも含めて慎重な患者選択を行うべきであると考え。現在まで我が国におけるBT施行例は約470例（2018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



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

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と考えている。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<sup>11)</sup>など、治療効果を予測させる病態が徐々に明らかにされつつあり、今後、治療効果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。

### 抗IL-5抗体メボリズマブのエビデンス

抗IL-5抗体メボリズマブは2016年5月に我が国において上市され、1年半で約2700名の重症喘息患者に投与されている。メボリズマブの対象は重症の好酸球性喘息患者であり、急性増悪の抑制効果や経口ステロイドの減量効果、QOLの改善、さらには呼吸機能の改善効果も報告されている。エビデンスとして特に重要な3つの臨床試験の概要について述べる。DREAM試験<sup>12)</sup>は二重盲検プラセボ対照の用量設定試験であり、試験前12カ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(75mg、250または750mg)のメボリズマブを4週間ごとに48週間静脈内投与する。好酸球性喘息の選択基準として、末梢血中好酸球 $300/\mu\text{L}$ 以上、喀痰中好酸球3%以上、呼気NO<sub>2</sub> 50ppb以上、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、のいずれかを満たす症例とされている。結果として静脈投与では75mgが適正用量(PK/PD検査で皮下注としては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<sup>13)</sup>、末梢血中好酸球が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

数は効果を予測しえないことが報告された。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 $150/\mu\text{L}$ 以上または過去12ヵ月間に1度でも $300/\mu\text{L}$ 以上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として設定された。

MENSA試験<sup>14)</sup>はメボリズマブ皮下注100mgの臨床的有用性を、75mg静注および100mg皮下注の同等性と急性増悪抑制を示した試験である。SIRIUS試験<sup>15)</sup>は経口ステロイド減量を主要評価項目に評価した試験で、対象は上述と同じ重症好酸球性喘息患者。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%に対してメボリズマブ群54%と有意な減少を示した。メボリズマブの増悪抑制効果と経口ステロイド減量効果ならびにその安全性は約1年半継続することが示されている<sup>16)</sup>。メボリズマブは好酸球性副鼻腔炎に対する有効性も報告されており、成人発症の重症喘息に多いとされる好酸球性副鼻腔炎合併例に対する高い有用性も注目されている。

### 抗IgE抗体オマリズマブ長期使用経験から学んだこと

オマリズマブは我が国で8年、世界的には20年の使用経験があり、多くのエビデンスが集積されつつある。この薬剤がDisease Modifierたりうるか、すなわち、使用期間内での長期間の臨床効果・安全性のみならず、中止・減量後でも効果が持続し疾患予後を変えることが可能かといった点に我々は最も関心がある。近年の多くの報告によって、以下のようなこれに関連する知見が明らかにされつつある。

1) オマリズマブ投与は著効が得られたとしても、6年間以上の継続投与が望ましい<sup>17)</sup>。

6年間以上の長期継続例では中止後もその2/3は臨床効果が持続する。

- 2) オマリズマブの臨床効果は投与前の経口ステロイド常用者で減弱することが示されており<sup>18)</sup>、投与前に全身性ステロイド常用を受けていた重症喘息患者や、生命を脅かす増悪経験者では、投与中止後に増悪する可能性が高く慎重な対応を要する。この理由の一つとして総IgE値は全身性ステロイド連用で低下するが、オマリズマブの治療用量は総IgE値と体重により設定されるため、真の必要量が投与されない可能性もある。全身性ステロイド連用の前の段階での導入で、オマリズマブはより効果的と考えられる。我々の経験でも、国立国際医療研究センターでオマリズマブを3年以上投与された症例21症例のうち、明らかに軽快しオマリズマブの減量または中止が可能になったのが4例、当初軽快するもその後効果が減弱しオマリズマブの治療強化(投与間隔の短縮ないしは投与量の増加)を余儀なくされた症例が4例いる。減量が可能になった例では、全例全身性ステロイド連用前の段階でオマリズマブが導入されており、逆に治療強化が必要になった症例は、全てすでに全身性ステロイド依存となっていた。

最近のメタ解析によれば、重症アレルギー性好酸球性喘息患者においてオマリズマブとメボリズマブは、ほぼ同様の増悪抑制効果ならびに安全性が示されている<sup>19)</sup>。オマリズマブとBTの比較では、実施後6週間は喘息関連の症状悪化があるが、この期間を除いた1年間の比較では増悪は、BT群で少ないとする報告もある<sup>20)</sup>。

2017年3月オマリズマブは新たに特発性慢性蕁麻疹に対する保険適応を取得した。オマリズマブとメボリズマブの使い分けを考えるならば、これらの合併症、すなわちオマリズマブならばアレルギー性鼻炎と慢性蕁麻疹、メボリズマブならば好酸球性慢性副鼻腔炎などの合併症の有無が選択基準となりうる

と考える。

## おわりに

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―の検索は臨床的な最重要課題となっている。前述したように好酸球性副鼻腔炎や蕁麻疹などが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考えられる。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、効果予測の困難かつ局所治療に過ぎないBTよりも、明確なコンパニオン・マーカ―を有し全身的な治療となる生物学的製剤に、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)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、ノバルティスファーマ、杏林製薬(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 2017 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) Miller JD, Cox G, Vincic L, et al. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest*. 2005; 127: 1999-2006.
- 4) Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1327-37.
- 5) Pavord ID, Cox G, Thomson NC, 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.
- 6) Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al.; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 2011; 11: 8.
- 7) Castro M, Rubin AS, Laviolette 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.
- 8) Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, 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.
- 9) Chupp G, Laviolette M, Cohn L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J*. 2017 Aug 31; 50(2). pii: 1700017. doi: 10.1183/13993003.00017-2017.
- 10) Froidure A, et al. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J*. 2016; 47: 304-19.
- 11) 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.
- 12) Pavord ID, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma(DREAM) : a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 651-9.
- 13) Katz LE, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Am Thorac Soc*. 2014; 11: 531-536.
- 14) Ortega HG et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014 ; 371: 1198-1207
- 15) Bel EH et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014 ; 371: 1189-1197.
- 16) 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.
- 17) Nopp A, Johansson SG, Adédayin J, et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65(1) : 56-60.
- 18) Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011; 154(9) : 573-82.
- 19) Cockle SM, Styne G, Gunsoy NB, et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med*. 2017; 123: 140-8.
- 20) Niven RM, Simmonds MR, Cangelosi MJ, et al. Indirect comparison of bronchial thermoplasty versus omalizumab for uncontrolled severe asthma. *J Asthma*. 2017; 14: 1-9.

## Treatment strategy for severe refractory asthma.

Masayuki Hojo M.D, Ph D.<sup>1) 2)</sup>, Yuri Taniguchi M.D<sup>1)</sup>, Aya Saihara M.D.<sup>1)</sup>

1) Chest Disease Clinical and Research Institute, NTT Medical Center Tokyo

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

### Abstract

Although the management for bronchial asthma has developed for these 20 years, still 5-10% of all patients are severe refractory asthma who has frequent exacerbations even with optimal treatment. Recently treatment option for severe refractory asthma is increasing. In addition to anti-IgE antibody Omalizumab from 2009, we could utilize bronchial thermoplasty and anti-IL-5 antibody Mepolizumab for these patients from 2015 and 2016 respectively. The rate of clinical effectiveness of both treatment options are more than 70%, but indication for bronchial thermoplasty is still uncertain. In contrast, there is concrete indication for Mepolizumab, that is eosinophilic asthma with blood eosinophil count more than  $150/\mu\text{L}$ . How to choose which treatment option to be taken is very important clinical question, still unknown. We think that higher priority might be set to the biologics with clear biomarker to predict clinical result than bronchial thermoplasty having difficulty to predict its clinical effects.

Key words :

Severe refractory asthma, Bronchial thermoplasty, Anti-IgE antibody, Anti-IL-5 antibody



総説

重症喘息と気道炎症  
～好酸球性炎症を中心として～

若原恵子

名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

要旨

重症喘息に対していくつかの抗体製剤の使用が可能な時代をむかえ、重症喘息の治療戦略決定のためにはフェノタイプの理解と患者それぞれのフェノタイプ分類が不可欠となってきた。本稿では、成人重症喘息のフェノタイプの1つである好酸球性気道炎症に焦点をあて、好酸球-Type2気道炎症のメカニズムから現在発売中あるいは開発中の抗体製剤についての可能性について考える。好酸球性気道炎症はマスト細胞やTh2細胞を中心とした獲得免疫系と、グループ2自然リンパ球(ILC2)を中心とした自然免疫系によって制御されている。IgEをターゲットとしたOmalizumabと比較し、MepolizumabあるいはBenralizumabは好酸球性炎症を直接ターゲットにしている点がユニークである。一方で、現在開発中のDupilumabやTezepelumabは好酸球-Type2気道炎症のより上流を制御する可能性に期待が持てる。

最後に、最近我々が報告した好塩基球と好酸球性気道炎症の関連について紹介する。我々は、吸入ステロイドで治療中の喘息患者の誘発喀痰を使用し、喀痰中好塩基球が好酸球性気道炎症のバイオマーカーとなりうることを示した。今後、重症喘息患者に適切な治療を提供するためには、好酸球性気道炎症のメカニズムの理解とバイオマーカーの探索が不可欠である。

キーワード：重症喘息、好酸球性喘息、抗体製剤、好塩基球、バイオマーカー

はじめに

重症喘息に対する抗体製剤の開発や気管支サーモプラスティの登場により、吸入ステロイドを中心とした既存治療に反応が乏し

い成人喘息に対する新たなアプローチが可能になった。しかしながら、分子標的治療を中心とするこれらのアプローチの選択においては、従来の重症度(治療ステップ)に加え、個々のフェノタイプ(表現型)の理解が必要である。

気管支喘息患者には多様なフェノタイプが存在し、臨床的な特徴や治療反応性が異なることは古くから知られていた。しかし、現在のところフェノタイプの全容やその分類法

〒466-8550

愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65

若原 恵子

TEL : 052-744-2167

FAX : 052-744-2176

E-mail : wakahara@med.nagoya-u.ac.jp

について十分なコンセンサスは得られておらず、治療や疾患管理に直接結びつくフェノタイプ分類の確立が待たれている。そのような中で、最近の大規模コホート研究は“好酸球性炎症”が重症喘息における重要なフェノタイプの一つであることを明らかにした。“好酸球性炎症”は喘息病態動物モデルを中心に、これまで最も研究されてきた分野であり、上流にあるType2炎症は多くの生物製剤治療のターゲットでもある。

本稿では、重症喘息の気道炎症に関して、Type2優位とされている好酸球性炎症を中心に概説し、現在販売されている、あるいは開発中の生物製剤の可能性や今後の課題についてまとめる。また、我々が最近報告した好塩基球と好酸球性喘息の関連について紹介し、好塩基球の好酸球性炎症における役割について考察する。

## 1、重症喘息フェノタイプとしての好酸球性炎症

重症喘息は、喘息の確定診断と併存症に対する介入後において、『コントロール不良』を予防するため、高用量吸入ステロイドに加えて、その他の長期管理薬（および／または全身ステロイド薬）による治療を要する喘息、あるいはこうした治療にもかかわらず『コントロール不良』である喘息」と定義される<sup>1)</sup>。先進国においては、吸入ステロイドの普及により喘息コントロールは良好となり、喘息死患者数は著減したが、通常治療ではコントロールできない重症喘息患者数は喘息患者全体の3~10%程度存在すると推定されている。決して患者数が多いわけではないが、発作による救急受診や繰り返す入院が患者QOLを著しく低下させることに加え、喘息に関わる全医療費の60%以上を重症喘息患者の医療費が占めるという状況は無視できるものではない<sup>2)</sup>。

喘息には様々なフェノタイプが存在するこ

とは臨床的に古くから知られているが、近年では臨床特性に基づくクラスター分析や、喀痰解析など炎症細胞解析によるフェノタイプ分類が試みられている。重症喘息の定義、コホート、注目するパラメータの差異もあり、結果は混沌としているが、米国のSevere Asthma Research Program (SARP) や欧州のUnbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes (U-BIOPRED) の2つの多施設、前向きコホート研究は、“好酸球性炎症”が重症喘息の重要な気道炎症フェノタイプの一つであることを示した<sup>3, 4)</sup>。すなわち、SARPにおいては重症喘息のクラスターで喀痰中好酸球の増加が観察され、U-BIOPREDにおいては軽症／中等症喘息と比較し重症喘息患者の喀痰中好酸球数増加が確認された。いずれのコホートも、その多くが吸入ステロイド治療中の患者群であり、“吸入ステロイド使用下でも制御できない好酸球性炎症”が重症喘息のフェノタイプとして明確化された。

## 2、Type2炎症と好酸球性炎症

好酸球性炎症とその上流にあるType2炎症は、喘息病態動物モデルを中心とした気管支喘息研究の中で、これまで最も研究されてきた分野である。吸入アレルゲンが樹状細胞によりナイーブT細胞に提示されて始まるTh2細胞中心の獲得免疫系に加え、気道上皮由来サイトカイン(IL-33、IL-25、TSLP)により活性化するグループ2自然リンパ球(ILC2)中心の自然免疫系が好酸球性炎症に関与すると考えられている<sup>5)</sup>(図1)。ILC2は2010年Moro、Neillらによって発見された細胞<sup>6, 7)</sup>で、気道上皮由来サイトカインにより活性化されることでIL-5やIL-13などのTh2サイトカインを産生する。ゲノムワイド関連解析(GWAS)で気道上皮由来サイトカインであるIL-33やTSLPが喘息関連遺伝子として見出されたことや<sup>8, 9)</sup>、ILC2を介する好酸球

性炎症がウイルス感染などによる喘息増悪メカニズムを説明しうる病態仮説であることから、ILC2のヒト喘息病態への関与に注目が集まっている。

Th2細胞やILC2から産生されるTh2サイトカイン、気道上皮由来サイトカインの役割は、主に遺伝子改変動物を中心としたマウスモデルの検討から明らかにされた。表に分子標的治療のターゲットとなっている主なサイトカインの喘息病態における役割についてまとめる。ヒト病態において全てが外挿可能なわけではないかもしれないが、重症喘息の病態や抗体製剤の作用機序、使い分けを考える上で参考になるかもしれない。

現在、重症喘息に対してIgEのモノクローナル抗体であるOmalizumab、IL-5のモノクローナル抗体であるMepolizumabが使用可能である。また、最近IL-5受容体 $\alpha$ のモノクロー

ナル抗体であるBenralizumabが製造販売承認を受け、近々発売予定である(注: 2018年4月に発売された)。さらに、IL-4受容体 $\alpha$ やTSLPに対するモノクローナル抗体についても現在臨床試験が進行中である。すでに、臨床現場においても抗体製剤の効果は実感するところであるが、これらの抗体製剤はType2炎症とその下流の好酸球性炎症を治療標的としており、その使いわけが新たな課題となっている。

a) Omalizumab (ゾレア®)

Omalizumabはヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体で、本邦では2009年に発売された。添付文書における適応は「高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること」となっている。作用機序として、IgEのFc領域に存在するCe3ドメインに結合することにより遊離型IgEを減少させ、IgEを介した反応を制御すると考えられる。マスト細胞や好塩基球など高親和性IgE受容体(FcεRI)を有する細胞が惹起する炎症の抑制効果や、形質細胞様樹状細胞(pDC)のIFN $\alpha$ を介した抗ウイルス免疫応答増強効果<sup>10,11)</sup>などが期待される。コクランセンターによるシステムティック・レビューでは、中等症から重症の成人喘息患者においてOmalizumabは喘息増悪リスクと入院リスクを減らし、吸入ステロイド

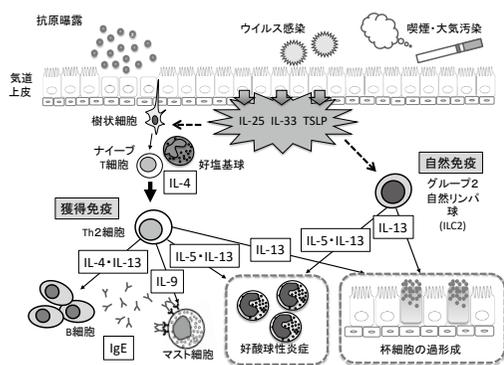


図1. 獲得免疫および自然免疫を介した好酸球性気道炎症と喘息病態(文献5をもとに作図)

表. Th2サイトカインと主な役割

サイトカイン	主な産生細胞	主な役割
IL-4	Th2細胞・好塩基球・マスト細胞	ナイーブT細胞からTh2細胞への分化・IgE抗体産生(クラススイッチ)・VCAM-1発現を介する好酸球の血管からの流出
IL-5	Th2細胞・ILC2	骨髄での好酸球産生・組織への好酸球集積・好酸球寿命延長
IL-13	Th2細胞・ILC2・マスト細胞	気道過敏性亢進・杯細胞過形成・粘液産生・IgE抗体産生(クラススイッチ)
TSLP	気道上皮細胞	Th2性炎症の開始・維持 (ILC2、樹状細胞、好塩基球、マスト細胞に作用)

の減量効果があるともされる<sup>12)</sup>。現時点で、効果予測因子としては呼気一酸化窒素濃度(FeNO)、末梢血好酸球数、ペリオスチンである<sup>13)</sup>とされ、特に末梢血好酸球数が300/ $\mu$ L以上でより効果が期待できるとの報告がある<sup>14)</sup>。一方でIgE値はマーカーとならないことに注意が必要である。

b) Mepolizumab (ヌーカラ<sup>®</sup>) (図2)

Mepolizumabはヒト化抗IL-5モノクローナル抗体で、本邦では2016年に発売された。添付文書上では「高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与する」とされている。また、「投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている」とされ、血中好酸球数の目安として、国際共同第Ⅲ相試験<sup>15)</sup>の基準から投与前150/ $\mu$ L以上、又は過去12ヶ月間に300/ $\mu$ L以上としている。作用機序は、IL-5に対する特異的な結合で、好酸球の表面に発現するIL-5受容体 $\alpha$ サブユニットへのIL-5結合を阻害することにより、IL-5の好酸球増殖作用を抑制している。Mepolizumabは重症喘息患者の増悪回数、救急受診・入院回数を減らし、肺機能を改善させ<sup>15)</sup>、経口ステロイドの減量を可能にする<sup>16)</sup>ことが示されているが、発売後まだ十分な時

間が経っておらず、長期効果などさらなる結果の蓄積が待たれる。

c) Benralizumab (ファセンラ<sup>®</sup>) (図2)

Benralizumabはヒト化抗IL-5受容体 $\alpha$ モノクローナル抗体で、2018年1月に既存治療によっても症状がコントロールできない難治性喘息を効能・効果とし国内において製造販売承認された。好酸球や好塩基球の表面に発現するIL-5受容体 $\alpha$ サブユニットに直接結合し、抗体依存性細胞障害活性(ADCC活性)によってナチュラルキラー細胞等を誘導し、これらの細胞のアポトーシスを引き起こす。好酸球の組織への浸潤や活性化にはIL-5以外にもIL-3やGM-CSFなどの関与があるとされていることから、本製剤では抗IL-5抗体と比較し、より直接的かつ迅速に好酸球性炎症を抑える可能性が期待されている。国際共同第Ⅲ相試験では、中用量から高用量吸入ステロイドおよび長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬使用下においてもコントロール不十分な重症喘息で、増悪回数の減少<sup>17,18)</sup>、肺機能の改善<sup>18)</sup>と、経口ステロイドの減量<sup>19)</sup>が可能であることが示されている。本抗体においてもその効果は末梢血中好酸球数が多いほど期待でき、末梢血中好酸球数300/ $\mu$ L以上が目安のひとつと考えられる。実臨床においては、ターゲットとなる患者群がMepolizumabとほぼ重なる可能性が高く、使い分けや長期効果、好酸球抑制による疾患自然経過への修飾の有無に関心が集まっている。

d) Dupilumab

Dupilumabはヒト化抗IL-4受容体 $\alpha$ モノクローナル抗体である。IL-4受容体 $\alpha$ サブユニットは、タイプⅠ(IL-4R $\alpha$ とcommon $\gamma$ よりなる)、タイプⅡ(IL-4R $\alpha$ とIL-13R $\alpha$ 1よりなる)の2つのIL-4受容体を構成しており、結果としてIL-4およびIL-13のシグナル伝達を抑制する。国際共同後期第Ⅱ相試験では、中用量から高用量の吸入ステロイドに長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬吸入にもかかわらずコント

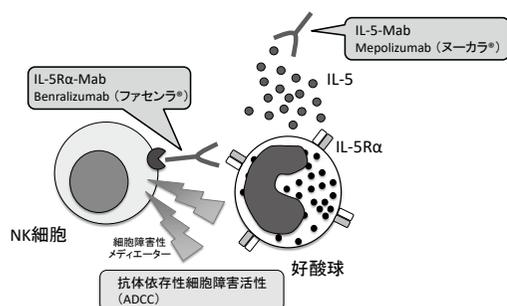


図2. IL-5およびIL-5R $\alpha$ をターゲットにした抗体治療

ロール不良である喘息患者群にDupilumabを投与し、肺機能の改善がみられた<sup>20)</sup>。経口ステロイド剤を必要とする重症喘息患者に対する第Ⅲ相試験においても、喘息発作の減少、肺機能の改善および経口ステロイド剤減量効果が確認され、この効果はType2炎症のマーカーとして規定している末梢血好酸球数300/ $\mu$ L以上の患者群で著名であった。しかしながら、Dupilumabの効果は末梢血好酸球数が低い患者群でも観察されており、より幅広い患者群への効果が期待されている。IL-4およびIL-13は主要なTh2サイトカインで、IL-4/IL-13によるB細胞のクラススイッチ、IL-13による杯細胞の増生、IL-4によるナイーブT細胞からTh2細胞への分化の促進など喘息病態への関連が知られている。本抗体は、IgEやIL-5をターゲットとした抗体製剤と比較し、Type2-好酸球性炎症のより上流をターゲットとしていることから、より強力な効果が期待されている。

#### e) Tezepelumab

TezepelumabはTSLPに対するモノクローナル抗体で、現在国際共同後期第Ⅱ相試験までの結果が発表されている。中用量から高用量の吸入ステロイドおよび長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬吸入にもかかわらずコントロール不良である喘息患者群において、Tezepelumabは末梢血好酸球数や、FeNO、IgE値とは関係なく増悪を抑制する<sup>21)</sup>。TSLPは気道上皮から産生されるサイトカインであり、気管支喘息の気道炎症メカニズムの最も上流を制御している考えられている。本抗体の使用により、Type2-好酸球性炎症がどの程度抑制されるのか、また非Th2性の気道炎症をも制御する可能性があるのか、など今後の試験結果が待たれる。

### 3、好酸球性炎症と好塩基球

これまで述べてきたように、既存の治療に反応が乏しい“好酸球性炎症”は重症喘息の

フェノタイプの一つであり、明確な治療ターゲットの一つでもある。一方で、重症喘息の中から“好酸球性炎症”のグループを適切に抽出し、治療に結びつけるためには、バイオマーカーの開発とType2-好酸球性炎症のメカニズム理解が必須である。最近我々は、喀痰中好塩基球数が好酸球性気道炎症のバイオマーカーとなりうる可能性について報告した<sup>22)</sup>ので、紹介したい。

好塩基球は、1879年にPaul Ehrlichにより発見された塩基性色素で染色される顆粒を有する細胞であるが、末梢血中1%未満と非常に数が少なく、生体内における機能は明らかにされてこなかった。IgEに対する高親和性レセプターFcεRIを持ち、抗原によりIgEが架橋されるとヒスタミンを放出することより、古くからアレルギーに関与する細胞であるとは認識されていた。実際、1975年にKimuraらは喘息発作時に喀痰中で好塩基球が確認できると報告している<sup>23)</sup>し、喘息発作で亡くなった患者さんの剖検肺において好塩基球が増加している<sup>24)</sup>という報告もある。しかしながら、その数の少なさゆえに、喘息病態における生体内での役割について詳細に検討することは困難であった。

近年、実験技術の進歩、特に遺伝子改変動物やフローサイトメトリー技術の発展により、好塩基球はヒスタミン以外にも多彩なサイトカインやリピッドメディエーターを産生すること、特にTh2性炎症に重要なIL-4の強力な産生細胞であることが明らかとなってきた。さらに、気道上皮由来サイトカインであるIL-33やTSLPに反応し各種サイトカインを放出することから、これまで認識されてきた獲得免疫におけるエフェクター細胞としての機能に加え、自然免疫細胞として炎症を直接的に修飾しうるということが明らかとなった<sup>25)</sup>。

我々は、気管支喘息にて通院中の成人喘息で、吸入ステロイドによる治療中安定期の患者から誘発喀痰を採取し、フローサイトメト

リーで好塩基球を始めとした炎症細胞を解析した<sup>22)</sup>。その結果、喘息患者の喀痰中では好塩基球が増加していること、また喀痰中好塩基球数は喀痰中好酸球数と正の相関を示すことを見出した。興味深いことに、喀痰中好塩基球数増加は血清中IgE値や吸入抗原特異的IgEの有無とは関係なく、ROCカーブを作成すると末梢血中好酸球や呼気一酸化窒素濃度と比較して優れた好酸球性気道炎症のバイオマーカーとなる可能性が示された(図3)。我々のグループと時期を同じくして、ニュージーランドのグループからも、好酸球性喘息患者の喀痰で好塩基球が増加することが報告された<sup>26)</sup>。また、喘息患者の喀痰中でIL-33の受容体であるST2Lの遺伝子発現が増加しており、これがIL-4、IL-5、IL-13のTh2サイトカイン遺伝子発現と相関するという報告もなされた<sup>27)</sup>。この報告では、喀痰中でST2を有する細胞の数を計測し、喘息患者喀痰中ではCD4+T細胞やILC2ではなく好塩基球が増加していることを示している。いずれの検討

でも、吸入ステロイド治療下の喘息患者喀痰の解析であることや、フローサイトメトリーによる好塩基球数の定量を行っているという点で、我々の報告との共通点がみられる。

では、気道局所の好塩基球は好酸球性炎症にどのように関わるのであろうか？我々は、誘発喀痰を採取する際に同時に採取した末梢血を使用し、同一患者の末梢血中および喀痰中好塩基球表面マーカーを比較した。活性化マーカーであるCD203cやCD63の発現は末梢血中好塩基球に比して気道中好塩基球で上昇しており、気道局所において好塩基球は活性化された状態であることを見出した<sup>22)</sup>。マウス喘息モデルにおいては、好塩基球がエフェクターTh2細胞の寿命を延長し、Th2サイトカイン産生を増強させること<sup>28)</sup>、さらにILC2の寿命を延長し、Th2サイトカイン産生増強を起こし、好酸球性炎症増悪と関わっていること<sup>29)</sup>が示されている。さらに、皮膚炎モデルにおいては、組織への好酸球の浸潤に好塩基球由来のIL-4が関わるとの報告<sup>30)</sup>

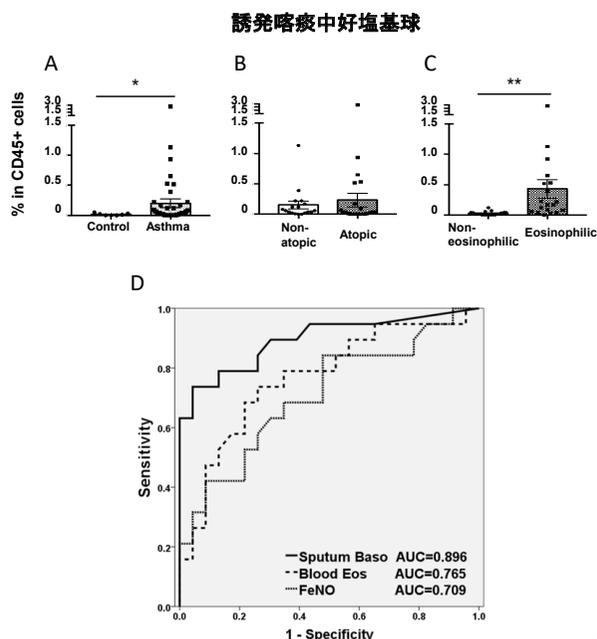


図3. 喘息患者誘発喀痰中好塩基球数(A-C)と喀痰中好酸球数予測マーカーとしての好塩基球(D) (文献22より許可を得て掲載)

もある。気道で活性化する好塩基球の存在や動物モデルからの知見は、好塩基球が単に好酸球性炎症のバイオマーカーであるだけではなく、喘息病態の開始や増悪に関与しており、治療ターゲットとなりうることをも示唆しているが、今後さらなる検討が必要である。

### おわりに

本稿では、重症喘息のフェノタイプのひとつである好酸球性炎症を焦点にあてて、そのメカニズムを中心に概説した。吸入ステロイドは喘息死を減らし、喘息治療を飛躍的に改善したが、スタンダード治療にてもコントロールに難渋する一群が存在し、そのフェノタイプを明らかにすること、治療法を開発することは喘息治療の喫緊の課題である。Th2サイトカインをターゲットとした抗体製剤が開発、販売される中で、どのような患者群をターゲットに、どのような治療をしていくか？ということは、重要な課題のひとつであり、この分野の知識の集積が望まれる。

### 謝辞

本論文の要旨は第48回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会（藤枝重治会長）の教育セミナー2「重症喘息と気道炎症～好酸球性炎症を中心として～」で発表した。関係者各位に深謝いたします。

利益相反に関する開示：奨学（奨励）寄付など：日本イーライリリー株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社、小野薬品工業(株)、塩野義製薬株式会社

### 文献

- 1) 一ノ瀬正和監修. 重症喘息－定義、評価、治療に関するERS/ATSガイドライン日本語版－. 東京: メディカルレビュー社, 2014.
- 2) Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med.* 2017; 377(10) : 965-76.

- 3) Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(4) : 315-23.
- 4) Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* 2015; 46(5) : 1308-21.
- 5) Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013; 19(8) : 977-9.
- 6) Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+) Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature.* 2010; 463(7280) : 540-4.
- 7) Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature.* 2010; 464(7293) : 1367-70.
- 8) Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363(13) : 1211-21.
- 9) 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(9) : 893-6.
- 10) Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS, et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(2) : 489-95.
- 11) Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(6) : 1476-85.
- 12) Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 13; (1) : CD003559

- 13) Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(8) : 804-11.
- 14) Busse W, Spector S, Rosen K, et al. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 485-6.
- 15) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13) : 1198-207.
- 16) Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13) : 1189-97.
- 17) FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388: 2128-41.
- 18) Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO) : a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388: 2115-27.
- 19) Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017; 376(25) : 2448-58.
- 20) Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$ 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016; 388: 31-44.
- 21) Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 936-46.
- 22) Suzuki Y, Wakahara K, Nishio T, et al. Airway basophils are increased and activated in eosinophilic asthma. *Allergy.* 2017; 72: 1532-39.
- 23) Kimura I, Tanizaki Y, Saito K, et al. Appearance of basophils in the sputum of patients with bronchial asthma. *Clin Allergy.* 1975; 1: 95-8.
- 24) Kepley CL, McFeeley PJ, Oliver JM, et al. Immunohistochemical detection of human basophils in postmortem cases of fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(6) : 1053-8.
- 25) Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, et al. Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(4) : 789-801.
- 26) Brooks CR, van Dalen CJ, Hermans IF, et al. Sputum basophils are increased in eosinophilic asthma compared with non-eosinophilic asthma phenotypes. *Allergy.* 2017; 72: 1583-86.
- 27) Gordon ED, Simpson LJ, Rios CL, et al. Alternative splicing of interleukin-33 and type 2 inflammation in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(31) : 8765-70.
- 28) Wakahara K, Van VQ, Baba N, et al. Basophils are recruited to inflamed lungs and exacerbate memory Th2 responses in mice and humans. *Allergy.* 2013; 68: 180-9.
- 29) Motomura Y, Morita H, Moro K, et al. Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation. *Immunity.* 2014; 40: 758-71.
- 30) Cheng LE, Sullivan BM, Retana LE, et al. IgE-activated basophils regulate eosinophil tissue entry by modulating endothelial function. *J Exp Med.* 2015; 212: 513-24.

# Severe asthma and eosinophilic airway inflammation

Keiko Wakahara

Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

## Abstract

In biologics era, we need to understand and distinguish phenotypes of severe asthma to make appropriate therapeutic decisions. In this review, I focus on eosinophilic airway inflammation, which is one of the certain phenotypes of severe asthma in adult. I try to explain the mechanisms of Type2-eosinophilic asthma and discuss some biologics, which are already approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) or under investigation. Two inflammatory pathways regulated by acquired immune system and by innate immune system, cause eosinophilic airway inflammation. Mast cells and Th2 cells are involved in the former and innate lymphoid cells are belong to the later. Compared with Omalizumab targeting IgE, Mepolizumab and Benralizumab are unique in that those are directly target eosinophilic inflammation. On the other hand, Dupilumab and Tezepelumab are expected to control upstream of Type2-eosinophilic airway inflammation.

At the last part of this review, I introduce our recent study regarding the relationship between basophils and eosinophilic inflammation in ICS treated asthmatic patients. In our observation, sputum basophils could be a biomarker to detect esoinophilic asthma. To select appropriate remedy for each patient, the knowledge of Type2-eosinophilic inflammation and the exploration of good biomarkers are indispensable.

## Keywords:

severe asthma, eosinophilic asthma, biologics, basophils, biomarkers



総 説

## アレルギー性呼吸器疾患における環境真菌の重要性

小川晴彦

石川県済生会金沢病院内科

### 要 旨

近年の報告により、屋外環境において最も検出率が高い*Cladsporium*属を凌駕する頻度で *Mycelia* (菌糸体) が検出されることが明らかとなった。分子生物学的手法を用いた真菌同定の普及により、その *Mycelia* の中に ヒト病原性を有する *Bjerkandera adusta* (ヤケイロタケ) や *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) などの“糸状担子菌 filamentous basidiomycetes (f-BM)” が存在することが認識されるようになった。

*B. adusta* は慢性咳嗽と関連が深い f-BM の一種である。ヤケイロタケが気道に定着した患者群は、気道に定着していない群と比較して有意にカプサイシン咳感受性が亢進し、同真菌に感作された患者群は、感作されていない患者群より難治性である。

*S. commune* によるアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎やアレルギー性気管支肺真菌症は、One airway one disease の観点から“アレルギー性副鼻腔気管支真菌症 (Sinobronchial allergic mycosis; SAM)” のスペクトラムに位置づけられる。また、スエヒロタケに対する遅延型皮内反応陽性は、喘息の重症度、増悪頻度、および呼吸機能低下の経年的変化に影響を与える“喘息の future risk” である。

＜担子菌関連アレルギー性気道疾患＞では、“気道からの真菌除去”による症状緩和と疾患進展の制御、そして真菌の ecology を考慮した“清浄環境の提供”による疾患管理が、今後の主題となる。

キーワード：ヤケイロタケ, スエヒロタケ, 糸状担子菌, 真菌関連慢性咳嗽, アレルギー性副鼻腔気管支真菌症

### はじめに

従来、真菌アレルギーは、当該真菌に対する血清特異的 IgE の存在 and/or 即時型皮内テスト陽性を根拠に定義され議論されてきたが、血清 IgE が存在しなくても気道局所において innate immunity が惹起されることが知られてくると、アレルギーの源流にあたる、気道における真菌抗原の“定着 colonization”

---

〒920-0353  
石川県金沢市赤土町二13-6  
小川 晴彦  
TEL : 076-266-1060  
FAX : 076-266-1070  
E-mail : foresth@mail.goo.ne.jp

の重要性が一気にクローズアップされることになった。

これまで菌種同定不能ゆえに「Mycelia」(菌糸体)として分類せざるを得なかった「無胞子性白色カビ」のなかに、ヒト病原性を有する*Bjerkandera adusta* (ヤケイロタケ) や *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) などの、主にキノコを作る環境真菌すなわち“糸状担子菌 filamentous basidiomycetes (f-BM)”が存在することが明らかになった。

屋外環境や居住環境に高頻度に存在するf-BMが、気道検体から次々と分離培養されてくる現実を認識することで、fungal sensitizationからfungal colonizationへと新しい環境アレルギー学が展開される。

### 1) アレルギー性呼吸器疾患の気道検体からのf-BM発掘の背景

感染症患者の検体からの真菌の検出と、的確な抗真菌薬使用は真菌症の診療に恩恵をもたらしてきたであろう。Aspergillusを主体とする深在性真菌症に関しては、すでにガイドラインが版を重ねて久しい。感染症領域において、弱々しくまた遠慮がちに遅れて生えてくる白色カビなど、誰が重要な病原菌と考えたのであろうか。顕微鏡学的にはただの菌糸。早々とMycelia (菌糸体)として分類され年余にわたって舞台の袖に追いやられてきたのもうなずける。

金沢はアトピー咳嗽研究発祥の地である。難治性のアトピー咳嗽患者の気道検体から次々と検出されてくる「無胞子性白色カビ」に目が留まらないはずがない。これはなんとというカビなのだろうか。アレルゲンなのだろうか。抗真菌薬で除菌できるのであろうか。除菌すれば咳が止まるのであろうか。感染症を扱う学者からすれば取るに足らない雑菌が、アレルギー性気道疾患の研究fieldにおいては、<Basidiomycetes 担子菌>に名を変えて発掘されることになった。

これは、単に分子生物学的な種の同定が普及していなかったという時代背景の問題ではなく、対象疾患の違いさらには思い入れの違いであったのではなからうか。実際、2014年になるとChowdharyら<sup>1)</sup>は、f-BMが気道検体から検出された218症例の文献的reviewを行い、アレルギー性副鼻腔気管支真菌症の原因となる*S.commune* (スエヒロタケ) (114症例, 52.3%) や、慢性咳嗽の難治化に重要な*B.adusta* (ヤケイロタケ) (58症例, 26.6%) など、一般に無害なくキノコと考えられて来たf-BMに関わる臨床症例が爾々と集積されている<sup>2)</sup>ことを報告したが、国内からの報告では、ヒト病原性を有するそれらf-BMが今もなおMyceliaの中に埋没したままになっている<sup>2)</sup>。

### 2) 糸状担子菌 (filamentous basidiomycetes) のsensitizationからcolonizationへ

空中浮遊真菌(環境真菌)としてf-BMの重要性は古くから認識され、1952年のGregoryらの報告に遡る<sup>3)</sup>。また、Lopezらはアトピー型喘息患者のf-BMに対する即時型皮内反応陽性率が42~68%であったと報告した<sup>4)</sup>。古くよりf-BMによる感染症は報告されていたが、これがアレルゲンになるという知見は重要である。常に、“感染”“かアレルギー”かという議論がなされてきたが、“感染症”も“アレルギー感作(sensitization)”も、f-BMが気道に定着colonizeすることから始まるという視点に立てば、真菌アレルギー疾患の研究ターゲットは<f-BM colonization>そのものとなる。

### 3) f-BM colonizationによる慢性咳嗽 Fungus-associated chronic cough

2009年、我々はアトピー咳嗽の気道検体から分離培養した環境真菌に関する一連の研究から、f-BMの重要性に注目し、真菌関連慢性咳嗽(Fungus-associated chronic cough;

FACC) を報告した<sup>5)</sup>。この新規疾患概念は (1) 慢性咳嗽、(2) 喀痰から環境真菌とくに f-BM が検出される、(3) 少量の抗真菌薬が有効 かなる。9 年の歳月を経て、2018 年に日本呼吸器学会から発刊される〈咳嗽と喀痰に関するガイドライン〉で紹介されることになった。

FACC 患者の咳症状には一般的な咳嗽治療薬が無効であることが一因になっていると推測されるが、難治性咳嗽 Chronic refractory cough (CRC) 患者群における喀痰中 f-BM の陽性頻度は、既存の治療薬によって改善した患者群における陽性頻度より有意に高かった<sup>6)</sup>。

近年、原因のわからない難治性咳嗽患者 (Unexplained chronic cough: UCC) に対する Gabapentin や Pregabalin などの Central suppressants (CS) の有効性に関する報告が相次いでいる。しかし、本来 FACC と診断されるべき f-BM colonizer を UCC 患者と誤認した場合、CS は本当に担子菌のからみつけた UCC 患者にも有効なのだろうか。CS の本来のポテンシャルを引き出すためにも f-BM colonization の検索は避けて通れない。

#### 4) *Bjerkandera adusta* allergy

FACC に関する一連の研究から、ヤケイロタケ *B. adusta* は慢性咳嗽と関連が深い f-BM の一種であることがわかってきた<sup>7)</sup>。当初、30000 種以上ある BM の中で、8 例の FACC 患者からたてつけに *B. adusta* が検出されたが、その後も年余にわたって他の f-BM よりも高頻度で検出され続けている<sup>8)</sup>。後に、同真菌が 4℃ - 37℃ で asexual に、分節分生子を作りうる事が観察されたが、これが *B. adusta* が冬場でも人体の気道内に colonize し抗原性を発揮できる理由の一つと考えられた<sup>9)</sup>。

また、*B. adusta* は、屋外環境における第 5 位、室内環境における第 3 位の高頻度で検出される環境真菌であることが報告された<sup>10)</sup> が、近

年、*B. adusta* が黄砂にも含まれること、さらに同真菌抗原をマウスに作用させると肺胞洗浄液 BALF 中の好酸球の集積が増強すること<sup>11)</sup> などが実証された。このように *B. adusta* はアレルギー性気道疾患を取り巻く主要な環境真菌抗原の一つとしてまず間違いはなさそうである。

#### 5) 慢性咳嗽における *B. adusta* colonization と *B. adusta* sensitization

慢性咳嗽患者において、*B. adusta* colonizer は、non-colonizer と比較して有意にカプサイシン咳感受性が亢進していた<sup>12)</sup>。また、*B. adusta* が喀痰から検出される慢性咳嗽患者には、*B. adusta* に感作されたアレルギー性真菌性咳嗽患者 (Allergic fungal cough; AFC) (ヤケイロタケ咳嗽 YAKEIRO TAKE COUGH) が存在する<sup>7)</sup>。これらは *B. adusta* の抽出粗抗原を用いた吸入誘発試験が陽性であった患者群であるが、同真菌粗抗原に対する即時型皮内テスト陽性、もしくはリンパ球刺激試験が陽性にもかかわらず、いずれの症例も *B. adusta* に対する特異的 IgE が検出されなかったため、発表当時は“同真菌に対する IgE 非依存性のリンパ球反応によるアレルギー性気道疾患”なる記載にとどめていた。

しかし、血清 IgE を伴わない鼻局所のアレルギー local allergic rhinitis と同様、この疾患概念 AFCこそ気道上皮局所における **local allergic tracheobronchitis** である可能性があり、気道上皮における *B. adusta* colonization がいかなるメカニズムで咳閾値を亢進させるのか、innate immunity の視点から近未来的研究テーマとして取り組むべき重大なテーマとなるであろう。

本疾患概念は、海外の論文にも新規疾患概念として紹介され、金沢地区以外からの報告が待たれるとされた<sup>13)</sup>。担子菌選択培地 (FACS-JAPAN) の完成は、日本国内に限らず広く日常臨床においても極めて重要な

weaponとして期待される。

一方、同真菌の吸入誘発陽性すなわち *B.adusta* 感作咳嗽患者群 (*B.adusta* sensitizer) は非感作群 (non-sensitizer) より難治性であり、咳嗽症状の寛解までの期間、再発率、抗真菌薬の使用量が多かったため<sup>14)</sup>、*B.adusta* は咳嗽の難治化に重要な因子であると考えられた。また、再発例では、除菌されたBMが再び喀痰から検出され、居住環境からもBMが検出されたため、疾患管理において「清浄環境の提供」は重要な課題であると推測された。

2017 ACOのガイドラインで空気清浄機の使用がアルゴリズムに明記された。呼吸器疾患において居住環境の清浄化が謳われる。そのこと自体評価されるべきことではあるが、その空気清浄機はどのような真菌を除去し、捕捉された真菌がフィルター上で増殖しないようにどのような工夫がなされているのか。アレルギー学における産学連携の進むべき道が見えてくる。

## 6) 喉頭異常感から真菌colonizerを探し出せるか？

数ある喉頭異常感の中でも“のどに張り付く感じ” a sensation of mucus in the throat (SMIT) は、喀痰から真菌が分離培養されること、すなわち真菌のcolonizationと関連の深い喉頭異常感である<sup>15)</sup>。季節性、地域性も考慮しなければならないが、我々のデータではSMIT症状を伴う慢性咳嗽患者の50.6%に喀痰真菌培養で何らかの真菌を検出した。日常診療において、咳、痰の有無とともに、SMITの有無を問診することは、FACCを探し出す有力な手がかりとなるかもしれない。

このSMIT症状を伴う92名の気管支喘息患者の喀痰真菌培養を実施したところ、67名(72.8%)の喀痰真菌培養が陽性であった。特に、f-BM(32.6%)は、*A.fumigatus*(33.7%)に次ぐ高頻度で検出され、BM colonizerの

中で、*B.adusta*、*S.commune*の陽性率は順に51.9%、7.4%であった<sup>16)</sup>。気管支喘息患者の喀痰から高頻度に検出されるf-BMは、喘息患者の難治化因子である可能性がある。難治性喘息をフェノタイプで分類し、高価な分子生物学的製剤をもちいたり、気管支温熱療法を用いたりすることが、最先端の医療として脚光を浴びているが、f-BM colonizerに的確に対応することでその治療精度を高めることが可能になるかもしれない。

## 7) 気管支喘息における*S.commune* colonizationと*S.commune* sensitization

喘息患者の喀痰から検出された真菌が、喘息の原因、増悪因子になっていることを示すためには、“カンジダ喘息”や“トリコフィトン喘息”が一つの疾患概念として発表された当時の手法と同じプロセスをたどらなくてはならない。

2011年、我々は喘息患者の喀痰から検出された種々のf-BMの中でも、特に*S.commune*に対する皮内テストが陽性の喘息患者の中に、同真菌の抽出粗抗原を用いた吸入誘発試験が陽性の*S.commune*感作喘息すなわち“スエヒロタケ喘息Schizophyllum asthma”を見いだした<sup>17)</sup>。さらに*S.commune*に対する遅延型皮内反応陽性(sensitization)は、喘息患者の重症度や増悪頻度<sup>18)</sup>、呼吸機能低下の経年的変化に悪影響を与える<sup>19)</sup>喘息のfuture riskであることを明らかにした。

Severe asthma with fungal sensitization (SAFS)に対するitraconazole (ITZ)の有効性に関して報告されている(FAST study)<sup>20)</sup>が、*S.commune*-sensitized asthmaもふくめた、真菌感作喘息に対する抗真菌薬の有効性に関して、我々のデータは決して肯定的ではない。抗真菌薬は真菌感作にではなく真菌colonizationに用いられるべきであり、FAST study<sup>20)</sup>においても、抗真菌薬は気道に

colonizeした真菌を除去することにより、喘息の予後よりもむしろSMIT症状を改善していたのかもしれない。

一方、*S.commune*の気道へのcolonizationは、アレルギー性気管支肺真菌症Allergic bronchopulmonary mycosis (ABPM) へのプレリユードとなる。*S.commune*によるABPM (Sc-ABPM) の報告は、1994年のKameiら<sup>21)</sup>以来、相次いで報告されている。気管支粘液栓 (Mucoid impaction of bronchi; MIB) はABPMを疑う重要な所見である。粘液栓からスエヒロタケが培養され、同真菌に対するSpecific IgE (FACS-JAPAN) が検出されればSc-ABPMの診断に迫ることができる。

## 8) 環境真菌からみたOne airway one disease: Sinobronchial allergic mycosis (SAM) の限界と可能性

アレルギー性呼吸器疾患における、One airway one diseaseとして“アレルギー性鼻炎”と“気管支喘息”を耳鼻科からも内科からもアプローチするというconceptは周知のことであるが、ひとつの環境真菌抗原からみたOne airway one diseaseはさらに魅力的である。

歴史的には、Venarske DL.らによるSinobronchial allergic mycosis (SAM) が知られている<sup>22)</sup>。SAMの診断基準の骨格は、1) 複数の副鼻腔に波及する慢性副鼻腔炎 2) 気管支喘息 3) 何らかの真菌抗原に対する即時型皮内反応陽性 である。本来、SAMの確定診断のためには、上気道と下気道から同一の真菌が分離培養され、その真菌抗原をもちいた吸入誘発試験を上気道と下気道で実施し、双方の陽性所見を根拠としなければならない。したがって、彼らのSAMはコンセプトとしてはエポックメイキングであったが、アレルギー性気道疾患であるという根拠、皮内反応が陽性となった真菌が実際に原因抗原であるという根拠が乏しいため、その疾患概念

自体が風化しつつあり症例報告も極めてまれとなっている<sup>24)</sup>。

*S.commune*は、ABPMの原因となる真菌であるが、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) の原因ともなる<sup>24)</sup>。また、環境中にスエヒロタケの胞子が存在しつづけると、SC-ABPMやSC-AFRSが、それぞれ再燃をくりかえしたり、併発したり、難治化の経過をたどる症例を経験した<sup>25)</sup>。

SAMをすべての環境真菌に対応させようとすることに限界を感じた我々は、ABPMとAFRSを発症しやすいことが周知されている*S.commune*に限って、SC-SAM診断の手引きを提案し、これにより診断は簡便に、むしろ治療と居住環境の整備を含めた疾患管理に重点を置くことをめざすこととした。

## 9) スエヒロタケ関連アレルギー性副鼻腔気管支真菌症*S.commune*-SAMの提唱

Sc-SAMの診断の手引きの骨格<sup>26)</sup>は、1) 上気道：副鼻腔内に好酸球性mucinを認める（多くは上顎洞で片側性）2) 下気道：好酸球richな粘液栓を認める（喘息の有無は問わない）であり、上気道から下気道にかけてのアレルギー性気道炎症の場合から得られた気道検体から、*Aspergillus*属以外のf-BMが培養されてきた時点で、SC-SAMを疑い、真菌の同定を行うとともに、*S.commune* specific IgEを測定する。我々<FACS-JAPAN>のデータでは、*S.commune* specific IgE陽性は、SC粗抗原を用いた吸入誘発試験陽性に代用できることが明らかになった。

Sc-SAMの診断の手引きは、*S.commune*に特化したことによってVenarske DL.らのSAMのconceptを残しながらも、より精度を高めたものである。これを用いれば、奇病とされてきた“スエヒロタケ肺疾患”の診断に、耳鼻科からも内科からも迫れるようになるであろう<sup>27)</sup>。スエヒロタケによるABPMは海外か

らも報告があるが、One airway one diseaseの観点からScに注目したSC-SAMは日本から発信した重要な新規疾患概念であることを認識し、症例を蓄積していただきたい。

## 総括

気道検体から環境真菌が検出された症例において、“感染”か“アレルギー”かと病態を考える上で源流をたどってゆくと、そこには環境真菌の気道への定着colonizationがあった。気道における真菌のcolonizationからgerminationへのprocessは、真菌ならではの特徴ともいえるが、その真菌がcolonizeする気道表面こそ、感染へもアレルギーへも展開しうる<分水嶺>ともいえる。環境真菌が迷い込んでcolonizeした気道が、気道過敏性を伴う喘息状態なのかどうか、そして、その真菌が粘液栓を作りやすいかどうかによって、臨床上的表現型が決定付けられているのではないか。そう考えれば、ばらばらに見えていた星たちが、星座となってロマンを語りかけるように、AFC、BA、MIB、ABPM、SAMがアレルギー性気道疾患のファミリーとなって身近なものとして感じられる。

慢性咳嗽と関連の深い*B.adusta* (ヤケイロタケ)も、SAMやBAに重要な*S.commune* (スエヒロタケ)も、アレルギー性呼吸器疾患における重要な糸状担子菌である。地球温暖化にともなって、海水の温度が上昇し、台風が発生する。台風の被害を受けた野山の倒木に、きのこが繁茂することを知れば、現代社会は糸状担子菌にさらされているといっても過言ではない。環境真菌の気道への定着colonizationの制御がカギを握っているならば、真菌のexposureをpreventすることがめざすべき高みといえる。

<担子菌関連アレルギー性呼吸器疾患>は、診断から治療へ、そして疾患の再発と発症をふくめた疾患管理は、居住環境のコントロール<清浄環境の提供>なしではとうてい

達成できないであろう。

## 謝辞

一連の研究は、環境真菌関連アレルギー性気道疾患研究会 (FACS-JAPAN <https://facsjapan7676.wixsite.com/facs> 帝京大学医真菌センター 榎村浩一先生、藤田保健衛生大学呼吸器内科アレルギー科 竹内保雄先生) によるものです。また、粗抗原の作成にご協力いただきました国立病院機構相模原病院臨床研究センター齊藤明美先生、故秋山一男先生に深謝いたします。

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) Chowdhary A, Kathuria S, Agarwal K et al. Recognizing filamentous basidiomycetes as agents of human disease: A review. *Med Mycol* 2014; 2(8) : 782..
- 2) 小川晴彦、藤村政樹、榎村浩一 Myceliaの追及は“担子菌によるアレルギー性呼吸器疾患解明”への糸口 アレルギー-2016; 65(10) : 1277..
- 3) Gregory PH, Hirst JM. Possible role of basidiospores as air-borne allergens. *Nature* 1952; 70: 414.
- 4) Lopez M, Salvaggio J, Butcher B. Allergenicity and immunogenicity of *Basidiomycetes*. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57: 480-8.
- 5) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. Efficacy of itraconazole in the treatment of patients with chronic cough whose sputa yield basidiomycetous fungi -Fungus-associated chronic cough(FACC). *J Asthma* 2009; 46: 407-11.
- 6) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. The importance of basidiomycetous fungi cultured from the sputum of chronic idiopathic cough -A study to determine the existence of recognizable clinical patterns to distinguish

- CIC from non- CIC. *Resp Med* 2009; 103: 1492-7
- 7) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. Is *Bjerkandera adusta* important to fungus-associated chronic cough (FACC) as an allergen? Eight cases' report. *J Asthma* 2009; 46: 849-55.
  - 8) Yamaura M, Ogawa H, Satoh K et al. Specific detection of *Bjerkandera adusta* by polymerase chain reaction and its incidence in fungus-associated chronic cough. *Mycopathologia* 2013; 176(5-6) : 337-43.
  - 9) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. Possible roles of 2 basidiomycetous fungi in allergic fungal respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(1) : 279-80.
  - 10) Sautour M, Sixt N, Dalle F. Profiles and seasonal distribution of airborne fungi in indoor and outdoor environments at a French hospital. *Sci Total Environ* 2009; 407(12) : 3766-71
  - 11) He M, Ichinose T, Yoshida S et al. Aggravating effects of Asian sand dust on lung eosinophilia in mice immunized beforehand by ovalbumin. *Inhal Toxicol* 2012; 24(11) : 751-61.
  - 12) Ogawa H, Fujimura M, Ohkura N et al. Impact of *Bjerkandera adusta* colonization on chronic cough. *Allergol Int* 2014; 63: 499-500.
  - 13) Birring SS. Controversies in the evaluation and management of chronic cough. Concise clinical review. *Am J Respir crit care med* 2011; 183: 708-15.
  - 14) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. Sensitization to *Bjerkandera adusta* enhances severity of cough symptom in patients with fungus-associated chronic cough (FACC) . *Jpn J Med Mycol* 2011; 52: 205-12.
  - 15) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. Dealing with a sensation of mucus in the throat in chronic cough management. *Respirology* 2013; 18(4) : 732-3.
  - 16) Ogawa H, Fujimura M, Ohkura N et al. Fungus-associated asthma: overcoming challenges in diagnosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(5) : 647-656.
  - 17) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. Two cases of *Schizophyllum* asthma: Is this a new clinical entity or a precursor of ABPM? *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24(5) : 559-62.
  - 18) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. The influence of *Schizophyllum commune* on asthma severity. *Lung* 2011; 189(6) : 485-92.
  - 19) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. Impact of *Schizophyllum* sensitization on decline of lung function in asthma. *J Asthma* 2013; 50(7) : 764-8.
  - 20) Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* 2009; 179: 11-18.
  - 21) Kamei K, Unno H, Nagao K et al. Allergic bronchopulmonary mycosis caused by the basidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 305-9.
  - 22) Venarske DL, deShazo RD. Sinobronchial allergic mycosis. *Chest* 2002; 121(5) : 1670-6.
  - 23) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, Makimura K. A case of sinobronchial allergic mycosis; possibility of basidiomycetous fungi as a causative antigen. *Intern Med* 2011; 50 (1) : 59-62.
  - 24) Clark S, Campbell CK, Sandison A et al. *Schizophyllum commune*: an unusual isolate from a patient with allergic fungal sinusitis. *J infect* 1996; 32: 145.
  - 25) Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al. The definitive diagnostic process and successful treatment for ABPM caused by *Schizophyllum commune*: A report of two cases. *Allergol Int* 2012; 61(1): 163-9.
  - 26) Ogawa H, Fujimura M, Ohkura N et al. A proposal of guidance for identification of *Schizophyllum commune*-associated sinobronchial allergic mycosis. *Allergol Int* 2014; 63(2): 287-288.
  - 27) Tsukatani T, Ogawa H, Anzawa K et al. *Schizophyllum commune*-induced allergic fungal rhinosinusitis and sinobronchial mycosis. *Medical Mycology Case Reports* 2015; 8: 10-13.

# Impact of fungal colonization in the airway of allergic respiratory diseases

Haruhiko Ogawa

Division of Internal Medicine, Ishikawa-ken Saiseikai Kanazawa Hospital Kanazawa, Japan

## Abstract

It is becoming increasingly important to pay attention to filamentous basidiomycetes (f-BM) in addition to classical environmental fungi in allergic respiratory diseases. The influence of these fungi on such patients should be elucidated in the near future.

*Bjerkandera adusta* is a species of fungus in the Meruliaceae family and is a well-known mushroom in the field of agricultural science, because it secretes multiple lignin peroxidase isozymes. In another series of studies in our laboratory, *B. adusta* attracted attention because of its potential role in enhancing the severity of cough symptoms of fungus-associated chronic cough by sensitization to this fungus.

*Schizophyllum commune* is a very common species of mushroom belonging to the genus Schizophyllum. It is the most widely distributed mushroom around the world, occurring on every continent except Antarctica. *S.commune* is an f-BM fungus, which causes both allergic and invasive respiratory diseases. Our recent studies suggested that *S.commune*, which can cause allergic bronchopulmonary mycosis, is an important causative fungal antigen and is a candidate organism influencing the clinical manifestations of asthma via sensitization to this fungus.

Considering the role of fungal colonization in patients with allergic respiratory diseases, successful treatment with appropriate antifungal drugs and environmental management should be established.

Keywords:

*Bjerkandera adusta*, *Schizophyllum commune*, filamentous basidiomycetes, Fungus-associated chronic cough, Sinobronchial allergic mycosis

総 説

アレルギー免疫療法の現状と課題

川島佳代子

地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪はびきの医療センター 耳鼻咽喉科

要 約

アレルギー免疫療法は、従来の薬物療法と異なり寛解も含めたアレルギー性鼻炎の自然経過を改善しうる治療法とされている。

2014年に日本においてスギ花粉症に対する舌下免疫療法が保険適応となった。舌下免疫療法は、安全性が高く自宅で投与できるという利点がある。2015年にはダニを原因とするアレルギー性鼻炎に対してもダニ舌下錠が保険適応となり、日本においてスギ舌下液、ダニ舌下錠による舌下免疫療法が施行可能となった。

舌下免疫療法を行う医師は、あらかじめ舌下免疫療法に関する講習を受け、緊急搬送先医療機関を登録する必要がある。初回投与時には、医師は舌下免疫療法の適応のある患者かどうか、または禁忌患者に該当しないか確認し、患者に舌下免疫療法についての十分な説明を行う必要がある。初回投与の際の患者説明や投与後の状態観察に時間を要するため、患者対応を医師だけでなく他職種によって分担することで効率よく行うことができる。

舌下免疫療法は長期に継続する必要がある、アドヒアランスが重要である。毎日継続する必要性を患者に理解させ動機づけをすることが重要である。

日本において舌下免疫療法が開始され3年以上経過したが、現在でも広く行われている治療とはいえない。舌下免疫療法を希望する患者が身近で治療をうけることができ、継続できる環境を構築するため、各地域での病診連携の推進が今後重要になってくるものと思われる。また治療のバイオマーカーの確立など解明されていない点について今後の検討が待ち望まれる。

キーワード：アレルギー性鼻炎、アレルギー免疫療法、舌下免疫療法

はじめに

アレルギー性鼻炎の有病率は増加傾向にあり、今では国民病と称される。またいったん発症すると治癒することは難しく、人生の長い期間、症状を呈することが多い。アレルギー性鼻炎は生活の質にも影響し、仕事、勉学への支障、睡眠障害をひきおこすこともある。アレルギー性鼻炎の治療目標は、症状をコン

---

〒583-8588  
大阪府羽曳野市はびきの3-7-1  
地方独立行政法人 大阪府立病院機構  
大阪はびきの医療センター 耳鼻咽喉科  
川島佳代子  
電話：072-957-2121  
FAX：072-958-3291  
Email：k.kawashima@ra.opho.jp

## アレルギー免疫療法の現状と課題

トロールし、日常生活に支障のない状態を維持できることである。アレルギー性鼻炎の治療法として、抗原の除去・回避（セルフケア）、薬物療法、手術療法、特異的免疫療法（アレルギー免疫療法）などが行われるが、アレルギー免疫療法は鼻アレルギー診療ガイドライン<sup>1)</sup>に軽症から重症、最重症まで推奨されている治療法である（図1）。本稿においてはこのアレルギー免疫療法特に2014年より本邦で保険適応になった舌下免疫療法についての現状と課題について概説したい。

### アレルギー免疫療法とは

アレルギーの原因となる抗原を体内に摂取し、数年かけて抗原に対する反応を弱めていく治療法で、長期寛解が期待できアレルギー性鼻炎の自然経過を修飾できる可能性がある。

皮下免疫療法は1911年にNoonがイネ科花粉症に対してはじめて報告し、その後ヨーロッパを中心に普及してきた。本邦では、ハウスダストエキスでの皮下免疫療法が1963年に開始され、1999年にはスギ標準化エキスでの皮下免疫療法が開始された。皮下免疫療法は痛みを伴うことや頻回の通院を必要とすること、アナフィラキシーを含む全身性副反応を生じる可能性があることが問題となり、皮下免疫療法の実施医療機関が減少している現状があった。舌下免疫療法は抗原エキスを舌下に投与する方法で、全身性の副反応の頻度が低く自宅での投与が可能である。1986年に、ダニアレルギーによる舌下免疫療法が初めてヨーロッパで発表され<sup>2)</sup>、その後有効性、安全性が検証されてきた。2003年<sup>3)</sup>、2010年<sup>4)</sup>に報告されたメタ解析の結果において、症状スコア、薬物スコアともに低下す

重症度	初期療法	軽 症	中 等 症		重 症・最 重 症	
病型			くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型
治 療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD2・TXA2薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 ⑥鼻噴霧用ステロイド薬  くしゃみ・鼻漏型には①、② 鼻閉型または鼻閉を主とする完全型には③、④、⑤、⑥のいずれか一つ	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD2・TXA2薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 ⑥鼻噴霧用ステロイド薬  ①～⑥のいずれか一つ ①～⑤で治療を開始したときは必要に応じて⑥を追加	第2世代抗ヒスタミン薬  + 鼻噴霧用ステロイド薬	抗LTs薬または抗PGD2・TXA2薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬  もしくは 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤 + 鼻噴霧用ステロイド薬	鼻噴霧用ステロイド薬  + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬または抗PGD2・TXA2薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬  もしくは 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤  必要に応じて点鼻用血管収縮薬を1～2週間に限って用いる。 症状が特に強い症例では経ロステロイド薬を4～7日間処方する。
			点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬		点眼用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬	
			アレルギー免疫療法			
			抗原除去・回避			

図1 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択（文献1より改変）

ることが報告され、有効性が示された。日本においても舌下免疫療法の臨床試験が開始され、2014年にスギ花粉症に対する舌下免疫療法が、2015年にはダニ抗原を原因とするアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法が保険適応となった。舌下免疫療法の適応については、現在の対象年齢は12歳以上であり、問診だけでなく皮膚反応テストもしくは血液中の特異的IgE抗体を証明する必要がある。対象患者のうち、舌下免疫療法を特に勧めたい患者は ①症状軽減のために服用する対症療法薬(抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、鼻噴霧用ステロイド薬など)を減らしたい ②対症療法薬を継続して飲みたくない ③対症療法薬で眠気などの副作用がでる ④重症患者であるなどである。一方で禁忌や慎重投与となる患者は、①重症の気管支喘息患者 ②悪性腫瘍または自己免疫疾患、免疫不全症など免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を持つ患者 ③妊娠中の患者となっている(表1)。禁忌や慎重投与については薬剤ごとの相違もあり、また患者の状態により判断する必要があると考えられる。

表1 舌下免疫療法の適応と禁忌(文献1より改変)

- 1) 適応
  - ・スギ花粉症またはダニ通年性アレルギー性鼻炎と確定診断されている  
(皮膚反応テストあるいは血清IgE抗体検査が必須)
  - ・年齢 皮下免疫療法 5歳以上  
舌下免疫療法 12歳以上
- 2) 禁忌
  - ・重症の気管支喘息患者
  - ・悪性腫瘍、または免疫系に影響を及ぼす全身性疾患のある者
  - ・妊婦に始める際は注意を要する

## 舌下免疫療法の実際

舌下免疫療法の処方を行うには、あらかじめ舌下免疫療法に関する講習を受け、処方医療機関や緊急搬送先医療機関を登録する必要がある。医師は治療を希望する患者が舌下免疫療法の適応であるかどうかの確認を行うことや、治療を行う前に患者に舌下免疫療法に

についての十分な説明を行い、継続の重要性、それによりもたらされる効果もしくは不利益についてしっかり患者に理解を促し、動機づけをすることが重要である。すなわち投与する医師は、舌下免疫療法は長期間治療を要すること、アレルゲンエキスを投与するため局所の反応(発赤、腫脹、かゆみなど)が起こることや全身性の副反応の可能性は低いが、起こった場合の対処法について患者に十分に説明することが求められる。また医師は患者に対し、継続しても効果がみられない例があり、事前にそれを予測する検査は現在のところ見つかっていないことなどを説明し、開始前にこの治療法について、患者が十分な理解を得ていることを確認してから開始する。未成年の患者に対しては保護者同伴で説明を行うことが望ましいと考える。

初回投与時は医師の監督のもと、投与後少なくとも30分は患者を安静な状態にし、十分観察を行うこととなっている。舌下免疫療法の説明から投与後の観察までには時間を要するため、医師および看護師など他職種が連携して患者に対応することが重要である。具体的には当院では医師の説明の後、自宅での服用の方法や注意すべき点、服薬を忘れた際や誤って多く服用した際など実際上の注意点の説明は、看護師が患者に対して行っている。また当院では服薬を患者自身が管理する目的で、服薬ノートに記載する方法をとっており、ノート記載方法や再診時に持参することなど初回投与後の経過観察時間を利用して看護師が指導を行っている。

舌下免疫療法は継続性が重要な治療であり再診時における対応も重要である。すなわち安全性が確保されているかどうかの聞き取りや、アドヒアランスに問題はないかを処方する側が毎回把握する必要がある。また服薬上の疑問点においては再診時に解消させることで、中止に向かう要因がないかどうかチェックを行う。当院においては、医師は副反応の

チェックを行い看護師は服薬ノートによるアドヒアランスの確認や疑問点の有無の把握と医師と看護師で分担を行っている。またかかりつけ薬局においても服薬指導やアドヒアランスのチェックを行っている。さらに再診を促す方法として、予約診察を原則とし、予約診察に受診しなかった患者には事務スタッフより電話連絡を行っており、再受診を促すことで脱落を防いでいる。

### アレルギー免疫療法の現状

2018年1月現在、スギ花粉症に対する舌下免疫療法は3シーズンを経験し、ダニを原因とするアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法は3年目に入った。スギ舌下液の臨床試験の結果についてOkamotoら<sup>5)6)</sup>が有効性を報告し、ダニ舌下錠についてもOkuboら<sup>7)</sup>によって有効性が報告されている。実臨床における有効性について湯田らはスギ花粉症に対する舌下免疫療法が保険適応となってから最初のスギ花粉飛散期となった2015年から2017年において100例を超える症例の有効性について報告している<sup>8)9)10)</sup>。自験例においても、2014年に舌下免疫療法を開始した患者について2015年と2016年のスギ花粉飛散期での有効性を検討し報告した<sup>11)</sup>。2014年開始例において、2015年と2016年のスギ花粉飛散期において、薬物療法群と比較し舌下免疫療法群の患者の症状スコア、QOLスコアが低い結果であった。

ダニ舌下錠については、日本での実臨床において今後有効性の検討がなされていくものと思われる。ダニ舌下錠は局所の副反応の発現率がスギ舌下液と比較して頻度が高いため、あらかじめ患者に十分に説明を行うことが重要である。口腔搔痒感、口腔腫脹、耳搔痒感や鼻症状や眼のかゆみなどの目の症状に対しては抗ヒスタミン薬の投薬を行う。消化器症状を訴える場合は、口腔で溶解した後、嚥下せずに吐き出す方法をとっている。また

倦怠感や気分不良など、毎日の服用について苦痛を訴える場合は、いったん減量を行い症状の落ち着いた後、再度増量することを考慮することで脱落することを最小限に抑えることができる。局所の副反応の発現は開始1か月に出現することが多く、最初の1か月間順調に経過できるよう見守ることが求められる。

舌下免疫療法は長期間治療を行うためアドヒアランスが重要である。舌下免疫療法を1年以上継続している患者67名について舌下免疫療法を継続するために行っていることについてアンケート調査を行った。図2にその結果を示す。継続するための工夫として「服薬ノートをつける」と回答した患者が最も多く、次いで「決まった時間に服用すること」や「定期的な通院を行うこと」と回答した患者が多かった。また少数であるが、薬剤に日付を記入している患者もみられた。患者自身における継続努力も重要である。

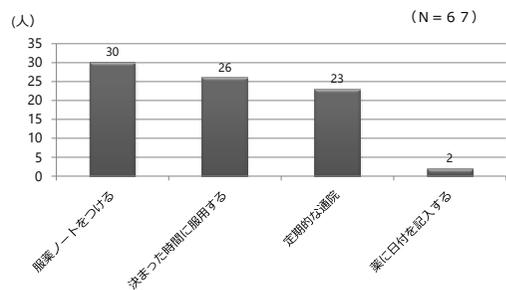


図2 舌下免疫療法継続に役立ったこと(複数回答あり)

### アレルギー免疫療法の今後の課題

アンケート結果において、舌下免疫療法について改善を望む点としては、67名の回答者のうち39名の患者が「長期の通院」と答え最も多い回答であった。次いで22名の患者において「施行医療機関が限定されている」との回答であった。スギ花粉症に対する舌下免疫療法が開始されて3シーズン経過した現在においても、アレルギー免疫療法の施行を

見合わせている医療機関はまだ多い。その理由として、処方を行うための講習の受講や緊急搬送先の医療機関を登録する必要があることや、初回投与時における煩雑さや医師のアレルゲン免疫療法に対する経験不足によるものと考えられる。舌下免疫療法の処方医療機関が今後増加していくためには、舌下免疫療法における病診連携の推進が一つの解決策になると思われる。図3にその例を示す。病院側は緊急搬送先の受け入れ病院になることや、舌下免疫療法の導入を自施設で行う医療機関への助言を行うこと、そして舌下免疫療法を希望し受診した患者を一旦病院へ紹介し、病院で初回導入を行った後、副反応が安定した後に元の医療機関へ逆紹介することを推進する。安定した患者がかかりつけ医で処方を受けることは、患者にとって通院の負担軽減にもなりうる。舌下免疫療法を希望する患者が身近で治療を受けることができ、継続できる環境を構築するため、各地域での病診連携の推進が今後重要になってくるものと思われた。

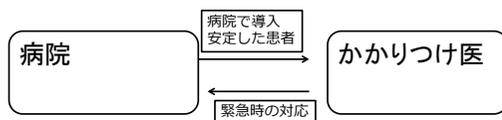


図3 舌下免疫療法における病診連携

舌下免疫療法は治療効果を予測できるバイオマーカー、治療効果を判定するバイオマーカーが確立されていない。その他解明されていない点も多く、今後も舌下免疫療法についての研究や多くの国内の施行経験の蓄積が求められている。また舌下免疫療法は小児における適応拡大も予定されている。患者にとってさらに有益な治療のひとつとなり得るよう検証していくことが今後も求められる。

## 謝辞

本論文の要旨は第48回日本職業・環境アレルギー学会総会（藤枝重治会長）の教育セミナー3「吸入性抗原による疾患治療を考える」で発表した。関係者各位に深謝いたします。

利益相反に関する開示：原稿料：鳥居薬品㈱

## 文献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン - 通年性鼻炎と花粉症 - 2016年版. 東京: ライフサイエンス社, 2015: 27-30.
- 2) Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy*. 1986; 16: 483-91.
- 3) Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 2: CD002893.
- 4) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12: CD002893.
- 5) Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015; 166: 177-88.
- 6) Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, et al. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2017; 72; 435-43.
- 7) Okubo K, Masuyama K, Imai T, et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139; 1840-8.
- 8) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔, ほか. スギ花粉症舌下免疫療法の治療3年目112例の臨床効果. *アレルギー* 2017; 66; 1172-80.

## アレルギー免疫療法の現状と課題

- 9) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔, ほか. スギ花粉症舌下免疫療法の治療2年目133例における2016年の治療効果. アレルギー2016; 65; 1209-18.
- 10) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔, ほか. スギ花粉症における舌下免疫療法191例の初年度治療成績. アレルギー2015; 64; 1323-33.
- 11) 川島佳代子, 寺田 理沙, 大西 恵子, ほか. スギ花粉症に対する舌下免疫療法の検討－2014年開始症例について－ 日 鼻 誌 2017; 56; 577～85.

# Allergen immunotherapy – Current status and challenge

Kayoko Kawashima

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Habikino Medical Center,  
Osaka Prefectural Hospital Organization

## Abstract

Allergen immunotherapy is regarded as offering improvement for the natural course of allergic rhinitis, including symptom relief, different from conventional pharmacotherapies.

In Japan, a sublingual immunotherapy for cedar pollen allergy was included in national health insurance coverage in 2014. Sublingual immunotherapy has the advantage of being a highly safe treatment that patients can take at home. A sublingual tablet treatment for mite-induced allergic rhinitis was included in national health insurance coverage in 2015, and sublingual immunotherapy is currently available in Japan, in drop form for cedar pollinosis and tablet form for mite allergy.

Physicians carrying out sublingual immunotherapy undergo training on this form of treatment in advance, and registration is required for the ambulance-destination hospitals. At the time of the first treatment, the physician is required to establish whether sublingual immunotherapy is indicated for the relevant patient, or that it is not contraindicated, and fully explain the treatment to the patient. After patients receive this explanation and medication at the time of the first treatment, their status is monitored, and this monitoring requires time. Accordingly, treatment can be provided effectively if healthcare professionals other than just physicians play a role in dealing with patients.

Sublingual immunotherapy has to be continued for a prolonged period, and adherence is crucial. It is important to educate patients on the need to persist with daily medication, and to motivate them to follow this regimen. More than three years have passed since sublingual immunotherapy was initiated in Japan, but it cannot currently be described as a widely used treatment. Patients desiring sublingual immunotherapy benefit from an environment enabling medication at home and persistence with the medication. We consider that progress in coordination of regional hospitals and health centers will be important for constructing such an environment. Relevant therapeutic biomarkers have yet to be established, and we keenly anticipate future research to address this issue.

Key words :

allergic rhinitis, allergen immunotherapy, sublingual immunotherapy,



総説

## 当院における500例以上の治療経験から考える 舌下免疫療法の治療プランニング

湯田厚司、小川由起子

ゆたクリニック

### 要旨

2014年にスギ花粉症に対する舌下免疫療法(SLIT)治療薬が本邦で初めて保険適用となり、翌年にはダニの舌下薬が発売された。これまでに500例を越える我々のSLIT経験を元に治療ポイントを概説した。SLITは1年目より2年目で効果が高くなるので、まずは2年間の治療効果を確認し、有効例では3年以上、できれば4~5年の継続治療を勧めている。SLITの副反応は、我々の初年度207例中48例(41%)で処置を要しない副反応を認めた。浮腫も8%にあるが、処置を要せずに自然寛解した。但し、ダニでの副反応はスギ花粉よりも頻度も重症度も高くなるので注意も必要である。長期治療中断例への対応の判断に基準がないが、シダトレン<sup>®</sup>では数ヶ月空いても2000JAUで再開でき、ダニ舌下錠では患者背景も考慮して一時的減量も考えるとよい。当院ではスギ花粉SLIT発売初年度の2014年に225例の患者に治療を開始した。ドロップアウト率は数%と低く、初年度アドヒアランスも89%と高かった。2年間のアドヒアランスが70%を越えると効果の高い例の割合が増えるので、少しでもアドヒアランスをあげる努力がいるだろう。3シーズンの治療成績でSLITは皮下免疫療法と同等の効果があり、既存の薬物治療よりも有意に効果が高かった。初年度より治療効果が高いが、複数年治療で効果の増強が見られた。3年目には、寛解例が33%、無投薬・無症状例が9%であった。しかし、無効例も10%以上あるので、適切な判断が必要である。また、症状出現時には適切な併用薬が望まれる。我々は小児スギ花粉症SLITの臨床研究を行っており、安全性と効果を確認している。今後小児適用のあるSLITも発売が見込まれ期待される。

キーワード：舌下免疫療法、スギ花粉、ダニ、アレルギー性鼻炎

---

〒515-0837  
三重県津市修成町2-3  
ゆたクリニック  
湯田 厚司  
Tel : 059-227-4187  
Fax : 059-227-4188  
E-mail : yuta-a@pearl.ocn.ne.jp

2014年にスギ花粉症に対する舌下免疫療法治療薬が本邦で初めて保険適用となり、翌年にはダニの舌下薬が発売された。皮下免疫療法よりも安全性が高い舌下免疫療法には大きな期待が寄せられているが、新しい治療であるため発売にあたり安全性を考慮した種々

の制約が課され、治療経験の少ない医師には戸惑いも隠せない。我々は、これまでに500例を越える患者に舌下免疫療法を導入しており、多くの経験を得た。本稿では、実地臨床での経験を元にした舌下免疫療法のポイントを概説したい。

### 舌下免疫療法の適応と適応外・注意すべき例は？

鼻アレルギー診療ガイドライン<sup>1)</sup>では、舌下免疫療法の適応を軽症から最重症まで全ての患者を適応としている。スギ花粉症に悩む全ての患者が適応であるが、我々の方針では長期にわたる治療を考えると軽症例に勧めるかを慎重に考えている。但し、スギ花粉症では飛散期に軽症での受診が少ないため、実際には受診者のほとんどが適応となる。治療効果への期待だけでなく、薬の使用量を減らしたいと考えている例にも良い適応と考える。その中でも、我々は将来の妊娠時に薬の服用を懸念すべき若い女性や、受験期に花粉症季節を迎える学生に非常に良い適応と考えて治療を勧めている。舌下免疫療法は数年以上の治療が必要であり、大学受験直前からの治療でなく、16歳以下での早めの治療開始を勧めたい。

適応外については、添付文書などのとおりであるが、適応外でなくても注意すべき例がある。アレルギー素因の非常に強い例では副反応の強さと頻度が高まるので注意したい。適応外でないのに、治療に長けた医師が管理するとよいだろう。

### 舌下免疫療法の開始時期と治療期間

スギ花粉の飛散期に舌下免疫療法を開始すると副反応が起りやすくなるため避けるべきである。抗原交叉性の高いヒノキ花粉の飛散期も避けるべきであり、1月から5月の治療開始を避ける。海外での花粉症のメタアナリシス<sup>2)</sup>で、花粉飛散開始から3ヵ月以上前

に治療を開始すると効果が出やすいとされているので、関東以西では6月から11月での開始を勧めたい。ダニの舌下免疫療法はいつでも開始できるが、スギ花粉症を合併している例ではスギ花粉舌下免疫療法の方針に準じる方がよい。

舌下免疫療法は全ての治療例に奏効するわけではない。長期の治療の結果で効果の少ない例もあるので、漫然とした長期治療は好ましく無い。治療1年目より2年目で効果が高くなる<sup>3)</sup>ので、まずは2年間の治療効果を確認し、効果不十分例の継続は慎重に判断したい。

治療期間の指針はないが、少なくとも3年以上行いたい。Scadding<sup>4)</sup>とDurhamら<sup>5)</sup>のプラセボを用いた検討では、舌下免疫療法を3年間行えば治療を中止しても複数年以上効果が継続する<sup>4)</sup>が、2年間では翌年に効果が継続しなかった<sup>5)</sup>と報告している。また、Marognaら<sup>6)</sup>は、3~5年の治療で終了後にも効果の継続があるが、4~5年の方がより適切としている。我々は以前に抗原量の少ないスギ花粉での検討<sup>7)</sup>で3年での長期効果は出ないと報告しており、投与する抗原量の差も影響するが、2年間の治療で効果のある例では少なくとも3年、できれば4~5年の継続治療を勧めている。

### 舌下免疫療法の副反応と対応

舌下免疫療法で最も心配されているのが副反応（副作用）である。スギ花粉舌下免疫治療薬のシダトレン<sup>®</sup>の発売前臨床試験では13.5%に副反応があったと報告<sup>8)</sup>されているが、我々の初年度207例で行った詳細な副反応の検討<sup>9)</sup>では84例（41%）で副反応があった（表1）。これらの副反応は、処置を必要とせず、治療開始初期に集中し、多くの副反応は治療継続で1週間以内に消失し、また、2ヵ月を超える副反応の持続例は3%以内であった。懸念された口腔内の浮腫は約8%に認め

たが、長期化することは無かった。しかし、投与アレルギー量の多いダニでの副反応は、スギ花粉よりも頻度も重症度も高くなる<sup>10)</sup>。ダニでは、60%以上で副反応があり、長期化する例もある。但し、治療を中断すべき例は非常に少なく、副反応で過剰な反応をしないように患者によく理解させる方がよい。

表1 スギ花粉舌下免疫療法の副反応（文献9より要点作製）

舌下免疫療法では対応不要な副反応が多い。詳細に問診すると添付文書より多くなるが、中断せずに継続できる副反応である。

207例中84例(41%)に副反応がある(添付文書では13.5%)  
 治療を中断すべき副反応例はない  
 治療開始から1ヵ月以内に集中する  
 長期間続くのは数%(主に口腔内違和感)である

副反応の詳細		
口腔内・のどの症状	56例(27.1%)	びりびり感・違和感など 54例(26.0%)
		口腔内腫脹 16例(7.9%)
花粉症状(くしゃみ・鼻水・鼻閉・眼かゆみ)	29例(14.0%)	
その他の症状	11例(5.3%)	胃腸症状 7例(3.4%)
		咳 2例(1.0%)

局所腫脹は、経過観察すれば15分から30分で消退する。ダニの治療では初期には抗ヒスタミン薬の前投与も効果的である。消化管症状は10%未満で見られるが、舌下嚥下法を舌下吐き出し法に変更すればほとんどの例で消失する。

我々が最も注意して対応すべきだと考えているのは、気管支喘息の悪化や急性蕁麻疹である。原因が舌下免疫療法に関連しなくても全身のリンパ球応答は亢進しており、思わぬトラブルを招きかねないので、他の原因であっても治療を中断した方がよい。

安全性はあるが、治療を継続しにくい例がある。舌下投与の度の咳嗽が1ヵ月以上続く場合には改善の見込みも少なく、一部で気管支喘息の誘発を懸念するため治療を継続しにくい。胃腸症状の中で、稀であるが好酸球性食道炎を来す可能性がある。舌下吐き出し法に変更しても症状の改善しない例では、治療を中止しないと治癒しにくい。

## アドヒアランス(服用率)と効果

治療のアドヒアランスは重要であるが、全例に100%アドヒアランスを求められない。我々の2年間のアドヒアランスと効果の調査(図1)では、アドヒアランス70%を越えると効果の高い例が多く、70%を下回ると効果のある例とない例のバラツキが多いと報告した<sup>11)</sup>。高いアドヒアランスを保っても効果の少ない例もあるが、少しでも有効例をあげる努力がいるだろう。

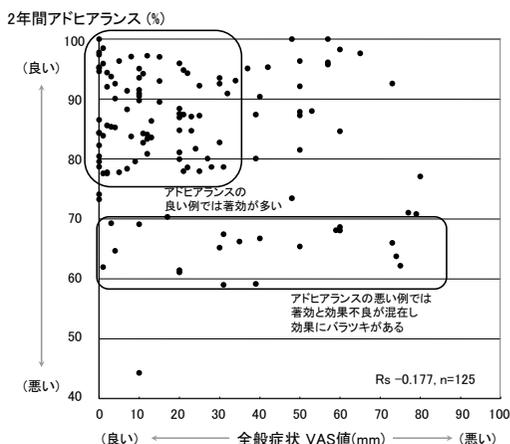


図1 アドヒアランスと効果(文献11より著者解説追記)

## 長期治療中断例への対応

毎日の舌下投与が原則の舌下免疫療法であるが、きちっと毎日舌下投与する患者は限られている。長期間投与無く再診する例も多い。処方をして1ヵ月分行った患者が数ヵ月来院しなかった場合の対応には、一定の基準はない。一般に長期に来院しなかった患者には2つのタイプがある。投与を怠って時々投与していたので薬が長持ちしていた例と、薬が無くなったが忙しくて来院できなかった例が挙げられる。前者は、時々投与されているので、そのまま継続投与しても安全に行える。問題となるのは後者であり、患者背景をよく考えて治療の継続方針を考える。理由が

無く1ヵ月を超えて長期に中断していた例には、再開の安全性とは別に本人の治療意欲の確認が必要であり、これから継続できるかをしっかり聞き出す事も重要である。抗原量が2000JAUのシダトレン®では、長期の中断後に2000JAUで再開してもトラブルは起こりにくい。この理由として、シダトレン®と同じ成分の新規の錠剤シダキュア®の初回投与量を2000JAUに設定されていること、ダニ舌下錠の初回投与は高アレルゲン用量（ミティキュア® 3300JAU、アシテア® 19000JAU）であることである。一方で、ダニ製剤は長期中断後の再開時に数日間でも減量した初回投与から行う方がよい。我々は1ヵ月程度のダニでの中断例では、数日から1週間は低アレルゲン量を投与する方針だが、アトピー素因が高いか、治療初期の副反応があったか等を考えて、決めている（表2）。

一方で、状況により短期の中断を勧める事例もある。インフルエンザの罹患、学校宿泊行事や海外旅行などでは、薬剤管理と安全性を考慮して1週間程度中断しても構わないとしてもよいと指導している。

表2 長期治療中断例への対応(当院指針)

- 長期無投薬患者には、2タイプある。
- 1) サボっていて、時々していたので薬があった。  
そのまま継続で問題無し
  - 2) 薬が無くなったが、忙しいなどの理由で来なかった。  
減量も考慮する
- シダトレン（スギ花粉 2000JAU）  
数ヵ月でも、2000JAUから開始してまず問題無し  
ミティキュア（ダニ 10000JAU）  
アシテア（ダニ 57000JAU）  
数週以上なら一旦減量も考慮する
- 患者背景も考慮して調整する
- 無投薬期間はどれくらいか？
  - 治療期間は長いのか？
  - 治療初期・直前の副反応の有無は？
  - 高IgEなど、アトピー素因が高くないか？
  - 喘息・アトピー性皮膚炎合併は無いのか？

## 舌下免疫療法の効果

プラセボを対照とした臨床試験の結果は報告<sup>8, 10)</sup>されているが、実診療での大規模な治

療成績の報告は少ない。2014年10月に初めてのスギ花粉舌下免疫治療薬が発売され、当院では225例の患者に治療を開始した。発売1年目の全国での治療患者数は期待ほど多くなく、我々の施設のみで全国総数の2%程度に相当する数となった。患者にも期待されて始まった治療のため、治療意欲は高く、ドロップアウト率は数%と低く、初年度の服用率（アドヒアランス）も89%と高かった<sup>12)</sup>。我々は発売から3シーズンの治療成績を報告<sup>12-14)</sup>しているが、初年度から治療効果が高く、舌下免疫療法の皮下免疫療法と同等の効果があり、既存の薬物治療よりも有意に効果が高かった。3年目には、スギ花粉期の併用薬が無く症状スコアが1までの寛解例が33%、無投薬・無症状が9%であった<sup>14)</sup>。効果のある例も多いものの、無効例も10%以上あるので、適切な判断が必要である。また、全例に著効する訳ではなく、花粉飛散シーズン時の症状に対して適切な併用薬が望まれる。内服ステロイドを除いて舌下免疫療法に影響のある薬剤はないので、適切な薬物療法による高いQOL維持を考えたい。

## 小児スギ花粉症の舌下免疫療法

舌下免疫療法は12歳以上でのみ保険適用となった。国際的には皮下免疫療法や舌下免疫療法は5歳から適応とされている。すでに、海外では5歳から適用のある舌下薬も発売されている。我々は、2006年より成人と同じプロトコルで小児スギ花粉症の舌下免疫療法を行い、安全で効果的な結果を報告した<sup>15)</sup>。本邦でも、小児も対象としたスギ花粉舌下錠が2017年9月に製造承認を得ており、間もなく発売されるだろう。ダニの舌下錠も年齢拡大申請がされており、スギ花粉とダニの両方の小児舌下免疫療法が行なえる見込みである。

おわりに

舌下免疫療法はまだ始まったばかりであり、解決すべき課題も多い。我々はその課題の解決に向けて多くの報告をまとめており、最後に我々が考える舌下免疫療法の長期計画を図2にまとめた。我々の多数例での検討で、今後のヒントになればと願っている。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：講演料・執筆料：鳥居薬品株式会社

参考文献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－。改訂第7版 ライフサイエンス 東京, 2013.
- 2) Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. J

Allergy Clin Immunol 2010; 126: 558-66

- 3) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔ほか：スギ花粉症舌下免疫療法の治療2年目における症状改善の増強効果. 日耳鼻 2017; 120: 44-8.
- 4) Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH et al. Effect of 2 Years of Treatment With Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: The GRASS Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317: 615-25.
- 5) Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 717-25.
- 6) Marogna M, Spadolini I, Massolo A et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 969-75.

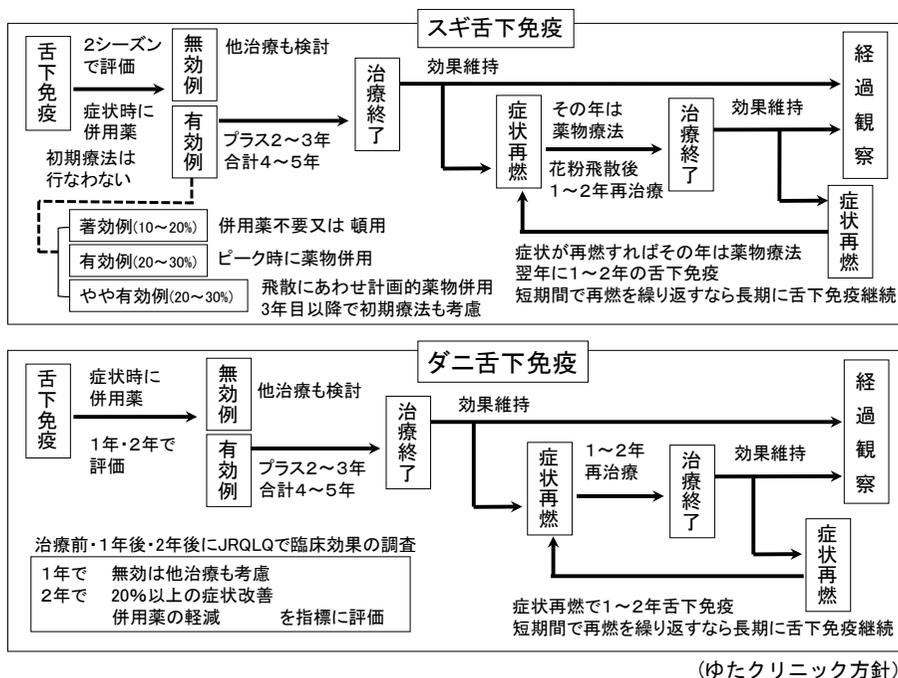


図2 免疫療法の長期計画(当院方針)

## 舌下免疫療法治療プランニング

- 7) 湯田厚司, 荻原仁美, 宮本由起子, ほか. スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療年数による臨床効果の増強と治療終了後の継続効果. アレルギー 2010; 59: 1552-61.
- 8) Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol 2015; 166:177-88.
- 9) 小川由起子, 湯田厚司, 有方雅彦, ほか. スギ花粉症に対する舌下免疫療法207例の副反応の検討 日耳鼻 2015; 118: 1429-35.
- 10) Okubo K, Masuyama K, Imai T et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1840-8.
- 11) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔, 他. スギ花粉症舌下免疫療法のアドヒアランスと臨床効果への影響. 日耳鼻 2016; 119: 1504-1509.
- 12) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔, ほか. スギ花粉症における舌下免疫療法191例の初年度治療成績. アレルギー 2015; 64: 1323-33.
- 13) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔ほか: スギ花粉症舌下免疫療法の治療2年目133例における2016年の治療効果. アレルギー 2016; 65: 1208-17.
- 14) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔ほか: スギ花粉症舌下免疫療法の治療3年目112例の臨床効果. アレルギー 2017 66: 1172-80.
- 15) 湯田厚司, 宮本由起子, 荻原仁美, ほか. 小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法. アレルギー; 2009; 58: 124-32.

## Therapeutic planning of sublingual immunotherapy from our more than 500 treatment experiences in our clinic.

Atsushi Yuta, Yukiko Ogawa

Yuta Clinic

### Abstract

Sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollen was started in 2014, and SLIT for mite also started in the next year. We treated over than 500 patients with SLIT for these 3 years. Because SLIT has enhanced efficacy in the second year, we confirm the efficacy in the second year, then, recommends the patients to treat more than 3 years. Eighty-four of the 207 patients (41%) developed adverse events. Sixteen patients (8%) had local mucosal swelling, but the swelling resolved in all the cases. However, it needs attention for mite because of higher adverse events in mite SLIT compared with cedar pollen SLIT. There is no criteria for the long-term suspension. We consider that Cedartren<sup>®</sup> can be continued by 2000 JAU if the patients did not take drugs for several months, but mite SLIT should restart from low dose. We treated 225 patients in the first year of 2014. Dropout rate is low in several percentages, and adherence for 1 year was 89% in average. Because good adherence over than 70% correlated with better efficacy, adequate adherence is required for better outcome. In our three years experience, both SLIT and subcutaneous immunotherapy showed good clinical efficacy without significant difference. SLIT was significantly effective compared with other pharmacotherapy. SLIT showed good efficacy in the first year and the effect enhanced by the treatments for several years. At the third year, remission rate (nasal or eye symptoms  $\leq 1$  without drugs) was 33% and complete remission rate (no symptoms without drugs) was 9%. However, it needs suitable judgment to continue and to prescribe other medicines at symptoms because SLIT was not effective for 10% of total patients. We reported the safety and the efficacy of pediatric SLIT in previous research. As SLIT for cedar pollen and mite applicable to children will be planned to release in 2018, we are looking forward pediatric SLIT.

### Keywords:

Sublingual immunotherapy, Japanese cedar pollen, mite, allergic rhinitis



原 著

## ジクロロメタン吸入による肺障害の1例

赤堀大介<sup>1)</sup>、豊嶋幹生<sup>1)</sup>、深田充輝<sup>1)</sup>、須田隆文<sup>2)</sup>

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66歳、男性、既喫煙者で金属加工業に従事しており、年に数回程度、ジクロロメタンを用いた塗装剥離作業を行っていた。普段は屋外で作業を行っていたが、受診前日から室内で換気や呼吸保護具の着用をせずに作業を行っていたところ、呼吸困難が出現したため当科を受診した。胸部CTでは両肺びまん性に小葉中心性粒状～すりガラス状影を認めた。KL-6 616U/ml、SP-D 415ng/ml、PaCO<sub>2</sub> 34.3Torr、PaO<sub>2</sub> 66.4Torr、%DLco 65.6%と間質性肺炎の血清マーカーの上昇、低酸素血症、拡散障害を認め、各種の自己抗体は陰性であった。気管支肺胞洗浄では、黄色混濁の洗浄液が回収され、リンパ球40.0%、好中球14.0%、好酸球5.5%、CD4/CD8 3.4とリンパ球、好中球、好酸球の増加、CD4/CD8の上昇を認めた。入院後、経過観察のみで自覚症状および胸部画像所見の改善を認め、他の肺障害の原因や基礎疾患の除外により、ジクロロメタン吸入による肺障害と診断した。検索し得た範囲では同剤の吸入による肺障害の過去の報告例は6例であり、気管支肺胞洗浄が行われた3例ではリンパ球、好中球の増加を認めており、免疫学的機序の関与も推定されているが、病態については、今後のさらなる検討が必要であると考えられる。

キーワード：ジクロロメタン、肺障害

### 緒 言

ジクロロメタン (dichloromethane) は塗料剥離剤、接着剤、医農薬の抽出溶媒やウレタン発泡剤などに用いられる有機溶剤である。

ヒトに対しては、皮膚または目に接触すると炎症を引き起こす場合があることや、蒸気を大量に吸引した場合、中枢神経系の抑制作用を有すること、慢性毒性として肝機能障害があることなどが知られているが<sup>1)</sup>、ジクロロメタン吸入による肺障害についての報告は少ない<sup>2-5)</sup>。

今回、我々は、ジクロロメタン吸入による肺障害の1例を経験したので、病態および過去の報告例との臨床像の比較検討や予防対策などについて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

赤堀 大介

TEL : 053-462-1211

FAX : 053-465-4380

E-mail : daisuke\_a\_813@yahoo.co.jp

## 症 例

症例：66歳、男性

主訴：呼吸困難

既往歴：65歳 心筋梗塞（冠動脈バイパス術施行、ワーファリン、クロピドグレル内服中）、糖尿病（ビルダグリブチン、メトホルミン内服中）

家族歴：特記事項なし

喫煙歴：15本/日 20～65歳

職業歴：22歳～金属加工業（主にスカートやシャツの襟の芯を製造）

現病歴：22歳より、金属加工業に従事しており、年に数回程度、ジクロロメタンを用いた塗装剥離作業を行っていた。普段は屋外で作業を行っていたが、受診前日より室内で換気や呼吸用保護具の着用をせずに作業を行っていた。その後、徐々に呼吸困難が出現したため当科を受診した。胸部CTにて両肺びまん性に小葉中心性粒状影～すりガラス状および低酸素血症を認めたため精査加療目的にて同日入院となった。

現症：身長165.5cm、体重 69.0kg、体温 36.7℃、血圧 137/66mmHg、脈拍 69/分、SpO<sub>2</sub> 92%（室内気）、呼吸数 16回/分、貧血、黄疸、浮腫、チアノーゼを認めず、表在リン

パ節を触知しなかった。胸部聴診上、両側下肺背側にfine cracklesを聴取した。腹部及び神経学的所見に異常を認めなかった。膠原病を示唆する皮膚・関節所見などは認めなかった。

入院時胸部X線写真（図1）：両側上肺野、中枢側優位のびまん性すりガラス影、小粒状影を認めた。

胸部HRCT像（図2）：両側上葉、中枢側優位のびまん性小葉中心性分布を示す粒状～すりガラス影を認めた。

検査成績（表1）：血算、生化学では白血球8100/mm<sup>3</sup>、CRP 0.9mg/dlと軽度の炎症反応の上昇を認めた。ワーファリン内服中であり、PT-INR 1.43と軽度の延長を認めた。免疫ではKL-6 616U/ml、SP-D 415ng/mlと間質性肺炎の血清マーカーの上昇を認めた。各種の自己抗体は陰性であった。室内気での動脈血液ガス分析ではPaCO<sub>2</sub> 34.3Torr、PaO<sub>2</sub>66.4Torrと低酸素血症を認めた。呼吸機能検査では%FEV<sub>1.0</sub> 79.8%、FEV<sub>1.0%</sub> 64.63%、%MMF26.2%、%DLco 65.6%と閉塞性障害、末梢気道閉塞、拡散能障害を認めた。臨床経過よりジクロロメタンによる肺障害が疑われたため、右中葉で気管支肺胞



図1. 入院時胸部X線写真

両側上肺野、中枢側優位にびまん性粒状～すりガラス状影を認める。

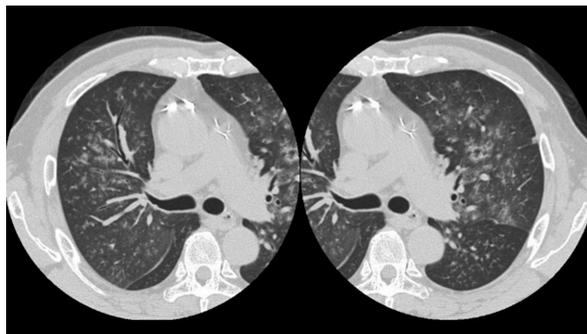


図2. 胸部HRCT像

中枢側優位に小葉中心性分布を示すびまん性粒状～すりガラス状陰影を認める。

表1 入院時検査所見

血液		生化学		気管支肺胞洗浄	
RBC	455 x10 <sup>4</sup> /μl	TP	6.3 g/dl	回収率	40.7 %
Hb	15.0 g/dl	ALB	3.8 g/dl	総細胞数	3.41 x10 <sup>6</sup> /ml
Ht	45.3 %	AST	18 IU/l	マクロファージ	37.5 %
Plt	12.8 x10 <sup>4</sup> /μl	ALT	13 IU/l	リンパ球	40 %
WBC	8100 /μl	LDH	211 IU/l	好中球	14 %
Neu	63.5 %	CPK	74 IU/l	好酸球	5.5 %
Lym	27.4 %	BUN	16 mg/dl	CD4/ CD8	3.4
Mo	5.0 %	Cr	1.0 mg/dl	細菌培養	常在菌のみ
Eos	2.6 %	凝固系		抗酸菌培養	陰性
Bas	0.4 %	PT-INR	1.4	呼吸機能検査	
免疫学		APTT	32.8 sec	%VC	91.9 %
CRP	0.9 mg/dl	D-dimer	<0.22 μg/dl	%FVC	92.8 %
ANA	<40	喀痰	常在菌のみ	%FEV1.0	79.8 %
KL-6	616 U/ml	血液ガス分析 (室内気)		FEV1.0%	64.6 %
SP-D	415 ng/ml	pH	7.451	%MMF	26.2 %
検尿		PaO <sub>2</sub>	66.4 Torr	RV/TLC	41.7 %
蛋白	±	PaCO <sub>2</sub>	34.3 Torr	%DLco	65.6 %
糖	+	HCO <sub>3</sub>	23.6 mmol/l		
潜血	2+	BE	0.1 mmol/l		
円柱	-				

洗浄を施行したところ、黄色混濁の洗浄液が回収され、総細胞数3.41x10<sup>6</sup>/ml、肺胞マクロファージ37.5%、リンパ球40.0%、好中球14.0%、好酸球5.5%、CD4/CD8 3.4とリンパ球、好中球、好酸球の増加、CD4/CD8の上昇を認めた。気管支肺胞洗浄液の一般細菌・抗酸菌培養や細胞診では有意な所見を認めなかった。抗凝固薬、抗血小板薬内服中であつたため、経気管支肺生検は施行しなかつた。

臨床経過：入院後は、経過観察のみで自覚症状および胸部画像所見の改善を認めた。試験外泊後も明らかな再燃は認めず、経過良好のため、第12病日に自宅退院となつた。気管支肺胞洗浄液より有意な起炎菌は検出されず、尿中肺炎球菌抗原、レジオネラ抗原、血清マイコプラズマ、クラミジアニューモニエ、クラミジアシッタシ抗体価など検索し得た範囲では有意な所見を認めず、自己抗体も陰性で膠原病を示唆する所見も認めず、発症前数カ月間および経過中の内服薬の変更や中止もなかつたことから、感染症、膠原病に伴う肺

病変、薬剤性肺炎などは考えにくく、臨床経過と合わせてジクロロメタンによる肺障害と診断した。退院後はジクロロメタンを使用する作業は避けるように指導し、現在も外来経過観察中であるが、明らかな再燃を認めずに経過している。

## 考 察

ジクロロメタン (化学式：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) は塗料剥離剤、接着剤、医農薬の抽出溶媒やウレタン発泡剤などに用いられる有機溶剤である。ヒトに対しては、皮膚または目に接触すると炎症を引き起こす場合があることや、蒸気を大量に吸引すると麻酔作用を示し、中枢神経系を抑制すること、慢性毒性として肝機能障害があることなどが知られている<sup>1)</sup>。2013年には厚生労働省により胆管癌発症のリスクとなることが示され<sup>6)</sup>、国際がん研究機関によるIARC発がん性リスク評価でも、2014年にGroup2B (ヒトに対する発癌性が疑われる) からGroup2A (ヒトに対する発癌性がおそろくある) に変更された<sup>7)</sup>。このようなことか

ら、同剤は労働安全衛生法の第2類物質特別有機溶剤等に指定されている。

事業場などでジクロロメタンを取り扱う際には、その化学物質の物理化学的性質や危険性・有害性及び取扱いに関する情報を提供するため、安全データシート (Safety Data Sheet) の作成・配布が義務付けられている。また2016年6月には労働安全衛生法の改正に伴い、リスクアセスメントの実施が義務付けられ、ジクロロメタンの取り扱いに当たっては嚴重な注意が必要な事が示されている。

これまでジクロロメタン吸入に伴う肺障害の過去の報告例は少なく、我々が検索し得た範囲では6例のみであった<sup>2-5)</sup>。Buieらはジクロロメタンを含む塗料剥離剤を用いた家具の塗装剥離作業後に呼吸困難、乾性咳嗽症状を呈し、急性肺障害を呈した1例を報告している。胸部画像上は両側末梢優位の浸潤影を認め、呼吸不全を伴ったためにステロイド投与を行い、最終的には改善が得られた<sup>2)</sup>。Snyderらも家具の塗装剥離作業後に呼吸困難症状、両側びまん性浸潤影を呈した2例を報告し、これらの症例についてはいずれもステロイド投与を要さずに改善が得られた<sup>3-4)</sup>。Takamuraらはジクロロメタンを含む塗料剥離剤を用いた清掃作業後に発熱、乾性咳嗽、呼吸困難症状等を呈し、急性肺障害を来した3例を報告している。いずれも胸部画像上は両側びまん性浸潤影を呈し、うち2例は呼吸不全のためステロイド投与を要したが、1例は経過観察のみで改善が得られた。Takamuraらが報告した3症例については気管支鏡検査が施行され、気管支肺胞洗浄にてリンパ球分画、好中球分画の上昇を認めたことおよび経気管支肺生検では1例でリンパ球浸潤による胞隔炎、マッソン体、肉芽腫を認めたことを報告しており、過敏性肺炎と同様の病態を推察しているが<sup>5)</sup>、今までに再燃例の報告がないことやジクロロメタンによるリンパ球刺激試験など詳細な免疫学的検討を

行った報告がないことから、この点については、今後の検討課題と考えられる。ジクロロメタンによる肺障害に胸部HRCT所見や病理組織所見についての詳細な報告は見当たらないが、本症例では、気管支血管束に沿った小葉中心性分布を示す粒状～すりガラス状影が特徴的であった。%MMFの低下が認められたことも合わせると細気管支病変を伴っている可能性が推定されるが、今後のさらなる検討が必要である。過去の報告例6例中5例が呼吸不全を呈しており、3例は本症例と同様に経過観察のみで軽快が得られているが、3例はステロイドの全身投与を要していた。これまで死亡例の報告は無く、全例で軽快が得られていた。過去の報告例ではいずれの症例も換気の悪い室内や、呼吸用保護具などの着用をせずに作業を行い、作業開始から数時間以内に呼吸困難、乾性咳嗽、発熱などの症状で発症しており、我々の症例と同様であった。ジクロロメタンの取り扱いにあたっては、厚生労働省より適切な作業環境の設定や防毒マスクなど呼吸用保護具の装着が明示されており、その周知徹底が必要であると考えられた。

以上、ジクロロメタン吸入により肺障害を来した1例を報告した。過去の報告例を含め、いずれの症例も肺障害の軽快が得られているものの、呼吸不全を呈しステロイドの全身投与を要した症例も報告されており、ジクロロメタンを取り扱う際には肺障害の発症にも留意する必要があると考えられた。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者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) 健康影響評価検討委員会. 健康影響評価検討委員会有機塩素化合物・炭化水素類評価作業小委員会報告 (1) ジクロロメタンの健康影響

- について. 大気環境学会誌. 1997; 32:120-1.
- 2) Buie SE, Pratt DS, May JJ. Diffuse pulmonary injury following paint remover exposure. *Am J Med* 1986; 81: 702-4.
  - 3) Snyder RW, Mishel HS, Christensen GC III. Pulmonary toxicity following exposure to methylene chloride and its combustion product, phosgene. *Chest* 1992; 101: 860-1.
  - 4) Snyder RW, Mishel HS, Christensen GC III. Pulmonary toxicity following exposure to methylene chloride and its combustion product, phosgene. *Chest* 1992; 102: 1921.
  - 5) Takamura K, Ogi T, Yamamoto M, et al. Three simultaneous cases of hypersensitivity pneumonitis and acute lung injury caused by dichloromethane. *Respirol Case Rep* 2016; 4: e00193.
  - 6) 厚生労働省：「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書. 化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係について～大阪の印刷事業場の症例からの検討～. 2013 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002x6at-att/2r9852000002x6zy.pdf>
  - 7) Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, et al. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol* 2014; 15: 924-5

## A case of lung injury caused by inhalation of dichloromethane

Daisuke Akahori<sup>1)</sup>, Mikio Toyoshima<sup>1)</sup>, Atsuki Fukada<sup>1)</sup>  
and Takafumi Suda<sup>2)</sup>

1) Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital

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

### Abstract

A 66-yr-old man patient presented with dyspnea. He had been working in a closed room of his factory using paint remover containing dichloromethane without the use of any respiratory protection for previous 2 days. Computed tomography of the chest revealed diffuse centrilobular micronodules and ground-glass opacities. Arterial blood gas analysis showed hypoxemia. Lymphocytosis and neutrophilia was seen in bronchoalveolar lavage fluid. Based on clinical course and exclusion of other etiologies, lung injury due to inhalation of dichloromethane was diagnosed. His symptoms and chest radiological findings resolved spontaneously. A review of the literature revealed only 6 case reports of lung injury caused by inhalation of dichloromethane. Physicians should be aware that inhalation of dichloromethane can cause lung injury.

Keywords:

dichloromethane, lung injury

原 著

滋賀県大津市における、  
スギ・ヒノキ花粉飛散結果からみる今後の展望  
－スギ花粉飛散総数は減少するのか？－

菊岡弘高<sup>1)</sup>、有方雅彦<sup>2)</sup>、神前英明<sup>1)</sup>、清水猛史<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 耳鼻咽喉科

2) ありかた耳鼻咽喉科

要 旨

【目的】滋賀県大津市におけるこれまでのスギ・ヒノキ花粉飛散状況を検討し、今後の花粉飛散の動向について考察した。

【方法】滋賀県大津市において、1996年から2017年までの過去22年間にわたり毎年スギ・ヒノキ花粉飛散総数を測定した。また、過去22年間に前期・後期に分けて飛散総数の推移について検討した。

【結果】滋賀県大津市におけるスギ・ヒノキ花粉飛散総数は、概ね隔年で増減を繰り返す傾向が認められた。スギ花粉飛散総数は後期において減少傾向に転じている。

【結論】スギ・ヒノキ花粉の飛散状況が今後どうなるかについて、さらに継続して注意深く観察する必要がある。

キーワード：スギ花粉飛散の今後の展望、スギ花粉、ヒノキ花粉、大津市、花粉計測

緒言

スギ・ヒノキ花粉症は我が国の国民病といえる疾患で、2008年の時点でスギ花粉症の有病率は26.5%である<sup>1)</sup>。鼻アレルギー診療ガイドライン<sup>2)</sup>において、スギ花粉症対策の

第一にスギ花粉の回避が挙げられ、その中に花粉情報に注意するという項目がある。したがって、花粉情報を広く提供する目的での、花粉飛散数の測定と花粉飛散総数予測の意義は大きい。我々は滋賀県大津市において、1996年から2017年まで過去22年間にわたって、毎年スギ・ヒノキ花粉の飛散数を測定し、花粉情報を提供してきた経緯がある。さらに、過去の報告<sup>3)4)5)6)</sup>と滋賀県大津市における過去のスギ・ヒノキ花粉飛散総数から、前年7月の平均気温や日照時間、降水量などの気象状況と、10月の雄花芽の着生

〒520-2192

滋賀県大津市瀬田月輪町

滋賀医科大学耳鼻咽喉科

菊岡 弘高

TEL : 077-548-2261

FAX : 077-548-2783

E-mail : kikuoka@belle.shiga-med.ac.jp

状況などに基づいて、翌年のスギ・ヒノキ花粉の飛散総数予測を行ってきた。今回は、これまでの花粉飛散状況を検討し、今後のスギ・ヒノキ花粉飛散総数の動向について考察した。

## 対象と方法

### 1. 花粉飛散数の測定

スギ・ヒノキ花粉の捕集は滋賀医科大学医学部臨床研究棟屋上（地上高21m）に設置したダーラム型捕集器を使用し、1996年から2017年までの22年間、毎年2月1日より5月中旬まで行った。ワセリンを塗布したスライドガラスを毎日午前9時に交換した後、カルベラ液で染色し、18mm角（3.24cm<sup>2</sup>）カバーガラスで封じ、カバーガラスで封じた範囲を100倍率で検鏡した。計測した花粉数は1cm<sup>2</sup>あたりの花粉数に換算し、前日の飛散数とした。

### 2. スギ・ヒノキ花粉飛散総数の推移

1996年から2006年の11年間を前期、2007年から2017年の11年間を後期とし、

スギ・ヒノキ花粉飛散総数の推移について線形近似法（Microsoft® Excel® 2016）を用いて検討した。

## 結果

### 1. スギ・ヒノキ花粉飛散総数結果

滋賀県大津市における1996年以降の年次別スギ・ヒノキ花粉飛散総数を図1に示した。滋賀県大津市におけるスギ・ヒノキ花粉飛散総数は、概ね隔年で増減を繰り返す傾向が認められた。しかしながらスギ花粉飛散総数については、ここ数年は2000個/cm<sup>2</sup>を下回る少量飛散が続いている（図1）。

### 2. スギ・ヒノキ花粉飛散総数の推移

図2に、前期・後期に分けたスギ・ヒノキ花粉飛散総数の推移を示す。図2aに示す滋賀県大津市におけるスギ花粉飛散総数の年次変動グラフと線形近似曲線の傾きから、スギ花粉飛散総数は前期には増加傾向であったものが、後期には減少傾向に転じていることが読み取れる。図2bにはヒノキ花粉飛散総数の年次変動グラフと線形近似曲線を示す。ヒノ

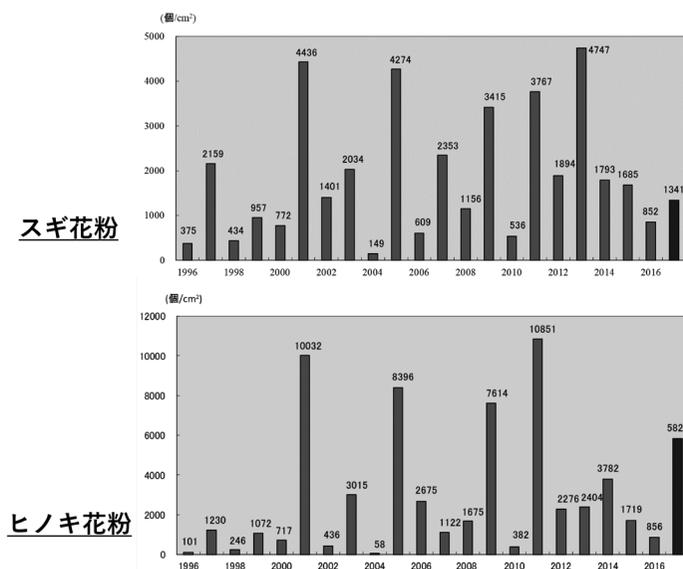


図1： Trends in the total number of Japanese cedar pollen and Japanese cypress pollen every year in Otsu city, Shiga

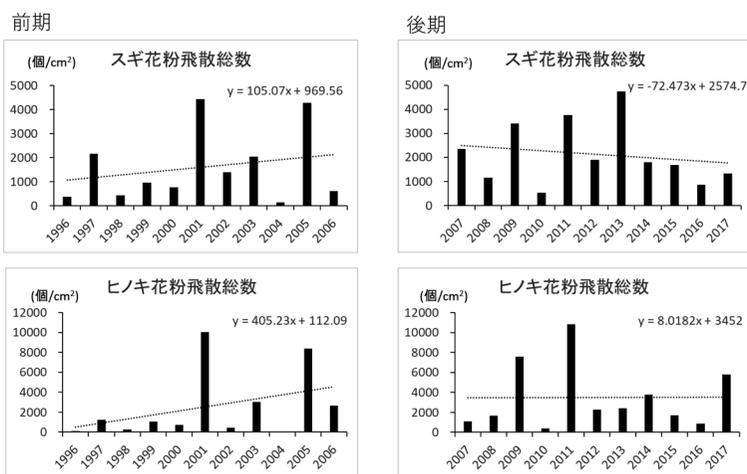


図2：Eleven years from 1996 to 2006 are the first term, and eleven years from 2007 to 2017 are the second term. Trends in the total number of a: Japanese cedar pollen and b: Japanese cypress pollen every year in Otsu city, Shiga, and its asymptotic line

キ花粉は、前期にはスギ花粉同様増加傾向で、その後後期は横ばいであった。

### 考察

図3に、年次別スギ花粉飛散総数 (a) と前年7月の気象データ (b) (気象データは気象庁ホームページ (<http://www.jma.go.jp/jma/index.html>) より入手した) を示す。滋賀県大津市におけるスギ・ヒノキ花粉飛散総数は、概ね隔年で増減を繰り返す傾向にある (図1)。スギ・ヒノキの花粉飛散総数が樹木の生物学的見地から多い年にあたり、さらに前年7月の気象条件が花粉の生育に適している場合 (平均気温が高く、日照時間が長く、降水量が少ない場合) には、スギ花粉は、2005年、2009年、2011年、2013年のように大量飛散が認められた (図3、赤枠)。また、スギ・ヒノキの花粉飛散総数が樹木の生物学的見地から少ない年にあたり、さらに前年7月の気象条件が花粉の生育に適さない場合には、スギ花粉は、2004年、2006年、2008年、2010年、2016年のように少量飛散の結果で

あった。しかしながら、2015年と2017年は、スギ・ヒノキの花粉飛散総数が多い年にあたり、前年7月の気象条件は平均気温が高く、降水量が少なく、日照時間が長く、花粉の生育に適している状況にも関わらず、翌年のスギ花粉飛散総数は予想を大きく下回って少量飛散であった (図3、青枠)。一方で、ヒノキ花粉はスギ花粉の飛散状況とやや異なり、2017年は予想通り大量飛散であった。このように、滋賀県大津市におけるスギ花粉飛散状況は、近年予想を大きく下回る状況で、近畿地方全体でもこうした傾向が認められる。京都市においても、気象条件とスギ花粉飛散数との相関が弱くなっているとの報告がある<sup>7)</sup>。高橋らは、地球温暖化により夏季の気温が2~5℃上昇したと仮定すると、平年並みの飛散年や少量飛散年では気温上昇前に比べスギ花粉総飛散数が2~5倍に増加すると予想している<sup>8)</sup>。近年スギ花粉飛散総数が予想を大きく下回っていることについて、地球温暖化の勢いが緩徐化していない現状においては、気象条件以外の理由が考えられる。

図4に林野庁のホームページから抜粋した、2012年のスギ・ヒノキの人工林齢級別面積を示す。スギ・ヒノキの造林は、戦後の森林の復旧をはかるため特に1946年から1972年に行われ<sup>9)</sup>、1980年以後は植林面積自体の増加が乏しい<sup>10)</sup>。スギは樹齢30年(7齢級)以上から花粉を多く産生するようになり、その後樹齢70年頃まではほぼ同様の生産能力を維持するとされる<sup>9)</sup>。資料でのスギ人工林は、樹齢30年以下の若い林は極めて少なく、樹齢50年から55年前後がピークとなっている。資料が作成された5年後の現在では、樹齢70年を越すような老木の割合が徐々に増えていることが示唆される(図4)。戦後に植林されたスギが、十分に手入れされることなく現在に至っていることが、スギ人工林の高齢化の原因と考えられる。スギの老木がどれほどの花粉を産生するかについてのデータはほとんどないため、はっきりした根拠を示すことはできないが、ここ数年のスギ花粉飛散数が予測に反して少なくなっている原因の1つとして、樹木の高齢化で花粉産生能力の高いスギが少なくなった可能性が考えられる。2006年の奥田らの、花粉産生力の高い樹齢30年以上のスギがプラトーになりつつあるとの報告<sup>10)</sup>や、2010年の中山らの、樹齢30年以上のスギの森林面積がスギの全植林面積の91%を占めている現在がスギ花粉の飛散量のピークである可能性があり、スギ花粉の飛散量は今後緩やかに減少すると推定される、との報告<sup>11)</sup>は、この可能性を裏付けている。スギ花粉の飛散状況が今後どうなるかについては、さらに継続して注意深く観察する必要があるだろう。

一方、ヒノキ花粉の生育にも、スギ花粉と同様に前年7月の気象条件が大きく関わり、平均気温が高く、日照時間が長く、降水量が少ないほど、翌年の花粉飛散総数が多くなる傾向が認められる。しかし、最高気温と平均気温が高いほど総飛散総数が多くなるが、日

照時間、降水量、湿度との間には相関を認めなかったとの報告<sup>4)</sup>や、梅雨時期の降水量がヒノキ花粉飛散総数に最も影響を及ぼしているとの報告<sup>5)</sup>もある。さらに、ヒノキ花粉の飛散総数は年によるバラつきも多く、スギ花粉の飛散総数予測に比べると難しい。しかしながら、2001年、2005年、2009年、2011年に見られるように、スギ花粉が大量飛散した年はヒノキ花粉も大量飛散し、2004年、2006年、2016年のようにスギ花粉が少量飛散の年にはヒノキ花粉もほとんど飛散がみられない。このように、ヒノキ花粉の総飛散総数は、スギ花粉の総飛散総数の変化とほぼ一致する。2017年のスギ花粉飛散は予想に反して少量であったが、ヒノキ花粉は予想通りの大量飛散が認められた。ヒノキはスギよりも5年から10年程度遅い樹齢で花粉を多く産生すること<sup>9)11)12)</sup>、前述した林野庁の資料によるとスギに比べて比較的若い樹木が多いこと(図4)などから、今後もヒノキ花粉の飛散は2017年の大量飛散にみられるように、しばらく続くことが予測される。

これらのスギ・ヒノキ花粉飛散総数について予想される今後の動向は、図2に示した前期・後期に分けたスギ・ヒノキ花粉飛散総数の推移と照らし合わせても矛盾しない。

有病率、感作率、花粉調査の疫学から、スギ・ヒノキ花粉飛散数は過去40年間で増加したと推定される<sup>10)</sup>。しかしながら、佐橋らは2014年に、スギ・ヒノキ花粉観測30年以上の4地点における年次変動を比較し、ヒノキ花粉については、4地点とも30年前から増加しており、今後も増加傾向が続くと予測している一方、スギ花粉は、4地点とも30年前から大なり小なり増加しているが、船橋市と新潟市の東日本では増加傾向が大きく、福岡市と東大阪市などの西日本では増加傾向は少ないと報告している<sup>13)</sup>。この理由として、スギ人工林が東日本に比べて西日本で高齢化が進んでいることなどが推測される。また、ヒ

スギ花粉

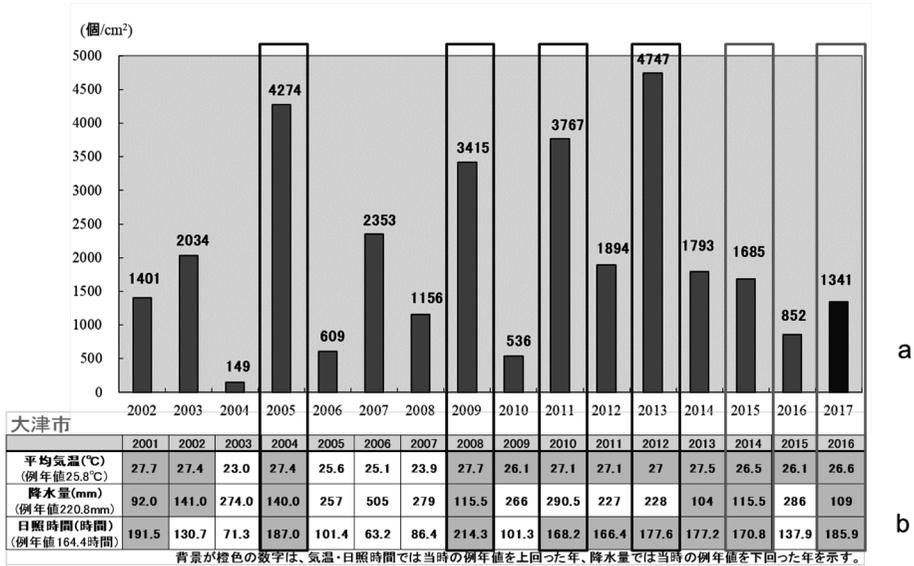
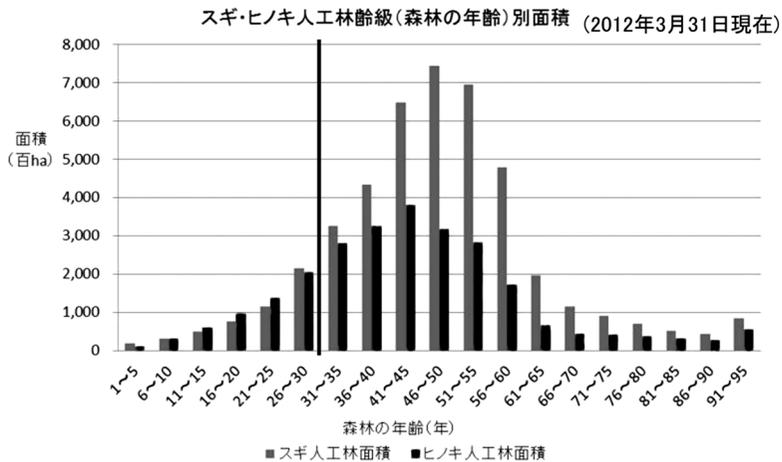


図3 : a: Trends in the total number of Japanese cedar pollen every year in Otsu city, Shiga, b: Weather data of Otsu city in July of the previous year, the red frame: We have predicted the increased pollen dispersal in the year. And the actual number of Japanese cedar pollen are higher than usual. the blue frame: We have predicted the increased pollen dispersal in the year. However the actual number of Japanese cedar pollen are much lower than our pollen forecast.



(林野庁業務資料より改変)

図4 : Area per tree age of Japanese cedar forest and Japanese cypress forest of March 31, 2012(modified from the Forestry Agency business data)

ノキ人工林は滋賀県を含む西日本で多く、東日本では少ない<sup>14)</sup>。これらの点から、今後西日本においてはスギ花粉とともにヒノキ花粉に対する対応がより重要になると考えられる。

### まとめ

滋賀県大津市における、スギ・ヒノキ花粉飛散結果を中心に、今後の花粉飛散の動向について考察した。滋賀県大津市におけるスギ・ヒノキ花粉の飛散状況が今後どうなるかについて、さらに継続して注意深く観察する必要がある。

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。

### 引用文献

- 1) 馬場廣太郎, 中江公裕. 鼻アレルギーの全国疫学調査2008 (1998年との比較) - 耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として -. Prog. Med. 2008; 28: 2001-2012
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン - 通年性鼻炎と花粉症 - 2016年版. 第5章 治療 Treatment; ライフ・サイエンス社, 東京 2016; P. 40-41
- 3) 渡辺哲生, 鈴木正志. 大分大学医学部 (大分県由布市狭間町) におけるスギ花粉飛散予測の検証. 日耳鼻 2016; 119: 1210-1219
- 4) 中山壽孝, 北村嘉章, 他. 徳島県における過去26年間のヒノキ科花粉の飛散状況. 日鼻誌 2010; 49(4): 474-480
- 5) 木村裕子, 難波弘行. 岡山県におけるヒノキ科花粉飛散数に影響を与える気象因子. 日本花粉学会会誌 2008; 54(1): 15-22
- 6) 高橋裕一, 川島茂一. 夏期気温の年次差を利用したスギ花粉総飛散数の新予測方法. アレルギー-1999; 48: 1217-1221
- 7) 安田誠, 浜雄光, 他. 京都市におけるスギ・ヒノキ科花粉飛散数の年次推移. 職業・環境アレルギー誌 2017; 25-1: 61
- 8) 高橋裕一, 川島茂人, 他. 空中スギ花粉濃度に及ぼす地球温暖化の影響 - 山形市とその周辺地域で得られた予測結果 -. アレルギー-1996; 45(12): 1270-1276
- 9) 横山敏孝. スギ・ヒノキ林の現況と花粉の生産. 医学のあゆみ 2002; 200: 341-345
- 10) 奥田稔, 宇佐神篤. 空中飛散スギ, ヒノキ花粉数の最近の年次推移. アレルギー-2006; 55(12): 1531-1535
- 11) 湯田厚司, 小川由起子, 他. スギ花粉舌下免疫療法のヒノキ花粉飛散期の臨床効果. 日耳鼻 2017; 120: 833-840
- 12) 湯田厚司. スギ花粉症に対する舌下免疫療法のヒノキ花粉症への効果. 日鼻誌 2015; 54(4): 503-508
- 13) 佐橋紀男, 岸川禮子, 他. スギ, ヒノキ花粉観測30年以上の4地点における年次変動の比較. 日本花粉学会会誌 2014; 60(2): 63-68
- 14) 湯田厚司, 服部玲子, 他. スギ花粉症に対する免疫療法のヒノキ科花粉症への効果. 日鼻誌 2007; 46(2): 109-113

## Future prospects of Japanese cedar pollen and Japanese cypress pollen dispersal based on the past pollen counts in Otsu city, Shiga.

Hiroataka Kikuoka<sup>1)</sup>, Masahiko Arikata<sup>2)</sup>  
Hideaki Kozaki<sup>1)</sup>, Takeshi Shimizu<sup>1)</sup>

1) Department of Otorhinolaryngology, Shiga University of Medical Science

2) Arikata E.N.T. Clinic

### Abstract

**【Backgrounds】** We examined the trend of Japanese cedar pollen and Japanese cypress pollen in the future, based on the past pollen counts in Otsu city, Shiga.

**【Method】** We have counted the number of Japanese cedar pollen and Japanese cypress pollen every year for the past 22 years in Otsu, Shiga. We divided the past 22 years into the first half and the second half and examined the tendency of the total number of pollen dispersal.

**【Result】** Pollen dispersal showed a tendency to repeatedly increase and decrease in every other year. The total number of cedar pollen dispersal turned to a decreasing trend in the second half.

**【Conclusion】** We should continue to observe carefully what the total number of Japanese cedar pollen dispersal and Japanese cypress pollen dispersal will be in the future.

Keywords:

future prospects of Japanese cedar pollen, Japanese cedar pollen, Japanese cypress pollen, Otsu city, pollen count



原 著

## 当院における食物による職業性アナフィラキシーの実態

小松崎恵子、橋場容子、古家 正、遠藤順治、中村陽一

横浜市立みなと赤十字病院 アレルギーセンター

### 要 旨

職業性アナフィラキシーの原因として、昆虫の刺咬傷によるアレルギーやラテックスアレルギーが従来よく知られているが、近年食品を取り扱う調理師等が経皮感作により食物アレルギーとなり、アナフィラキシーを発症する症例の報告が増えている。当院で経験した食物アレルギーによるアナフィラキシー患者のうち、職業性の関与があると考えた19例の症例について後方視的に検討したところ、約73.7%に先行する手荒れ症状を認め、とくに職業性接触蕁麻疹・職業性タンパク質接触皮膚炎とよばれる病態は、食物アレルギーを発症するリスクファクターと考えられた。職場で感作が生じて、症状発現が職場以外の場合は、職業性アナフィラキシーと認識されないことも多く、注意が必要である。

キーワード：職業性アナフィラキシー、経皮感作、職業性接触蕁麻疹、職業性タンパク質接触皮膚炎、食物アレルギー

### 緒言

「特定の職場環境に起因する誘導因子や誘発因子によって起こるアナフィラキシー」は職業性アナフィラキシーと定義される<sup>1)2)</sup>。職業性アナフィラキシーの原因として、もっとも頻度が高いものは世界的にもハチ刺傷とラテックスである<sup>3)</sup>が、その他の誘因として食物・薬品・動物・化学物質の報告がある<sup>3)</sup>。

近年小児科領域では食物アレルギーの増加が注目を集めているが、成人の食物アレルギーの中には小児期から継続しているものとは別に成人新規発症者がおり、今井らの報告によると、わが国の即時型食物アレルギーの年齢分布において20歳以上で食物アレルギー症状を呈した患者のうち、新規発症者は66.7%を占めていた<sup>4)</sup>。成人発症例の中には就業中の曝露が感作成立に関係している症例が含まれている可能性があり、食物は職場以外でも日常的に摂取するため、食物アレルギーを発症した際に職業性である認識が当事者にもないことがある。職業性アナフィラキシーは原因を特定し、再発予防につなげることが重要であり、当院で経験した職業性食物ア

---

〒231-8682

横浜市中区新山下3-12-1

横浜市立みなと赤十字病院 アレルギーセンター

小松崎恵子

Tel : 045-628-6381

Fax : 045-628-6101

E-mail : k-komatsuzaki.alle@yokohama.jrc.or.jp

## 当院における食物による職業性アナフィラキシーの実態

レルギー症例についてその実態を調査した。

### 方法

2005年5月～2017年4月までに当院で診断した食物アレルギーによるアナフィラキシー患者のうち、業務上で食品を取り扱う患者について、診療録から後方視的に職種・原因食物・重症度・合併症を調査した。職場で特定の食品を取り扱う機会が頻回にあり、就業前にはその食品についてアレルギー症状を認めなかったが、就業後にその特定の食品を食してアナフィラキシーを発症した際に、食物アレルギーによる職業性アナフィラキシーとした。

### 結果

食品・調理関係の業務についていた患者は51人であり、主な職業は調理師、菓子職人、パン職人であった。うち先に述べた状況に一致し、職業性の関与があったと考えられた患者は19例（男性10例、女性9例）、平均年齢

43歳（範囲：19～66歳）であった。具体的な職業は、小麦を扱うパン・菓子製造が8例、ついで洋食調理業務4例、鮮魚関係調理業務3例、ソバ屋勤務2例、中華料理調理業務1例、栄養士1例であった。他のアレルギー疾患の合併は、アレルギー性鼻炎8例、アトピー性皮膚炎2例、気管支喘息6例であった（重複あり）。症状出現までの就業期間は平均84.6ヶ月であったが、短い例では就業7ヶ月の患者もあった。原因食物としては小麦が最も多く約37%、ついで魚類が約21%、アニサキスが約11%であった。アナフィラキシーショックを呈した重症例が約21%であった。（Table 1）

アナフィラキシー発症前に、手を中心とした皮膚に何らかの症状が先行した例は、14例（約73.7%）にみられた。皮膚症状は、その食品に触った際に掻痒感、紅斑、膨疹が生じる職業性接触蕁麻疹（contact urticaria: CU）と考えられた8例や、小水疱が生じたり、掻破をくりかえし、慢性的な苔癬化などの湿

Table 1 Characteristics of 19 cases of occupational anaphylaxis due to foods allergy.

	性別	年齢	職業	原因	就業期間	重症度 <sup>1,2)</sup>	先行する皮膚症状	合併症	エピペンの有無	転帰
1	M	19	パン職人	小麦	1年9ヶ月	5	PCD	BA	あり	離職
5	F	26	パン職人	小麦	4年	4	なし	AR	あり	離職
3	F	29	パン職人	ライ麦	不明	4	CU	なし	あり	継続
4	F	56	パン職人	小麦	10年	1	CU	AR薬剤アレルギー	なし	離職
2	F	27	パティシエ	小麦	7年	1	CU	なし	なし	継続
6	M	22	調理師	小麦	7ヶ月	2	CU	BA	あり	継続
7	F	28	パティシエ	小麦	2年	2	CU	BA	なし	離職
8	F	20	パティシエ	くるみ	3年	4	CU	AR	なし	継続
9	M	24	和菓子職人	小豆あん	4年	5	CU	BA	あり	離職
10	M	59	鮮魚調理師	魚	30年	3	CU	なし	なし	継続
11	M	25	寿司職人	魚	5年	4	不明	UC	あり	継続
12	M	51	洋食調理師	アニサキス	30年	4	なし	なし	あり	継続
13	M	19	寿司職人	魚	2年	4	PCD	AR	あり	配置換え
14	F	20	栄養士	魚	2年	2	PCD	BA AR AD	なし	継続
15	F	21	洋食調理師	魚	1年	4	PCD	AR	あり	継続
16	M	21	洋食調理師	ナッツ	1年	5	不明	BA AR	あり	継続
17	M	20	中華調理師	フカヒレ	2年	5	PCD	AD	あり	継続
18	M	40	ソバ調理師	ソバ	10年	4	PCD	なし	あり	継続
19	F	66	ソバ屋勤務	ワサビ	40年	4	なし	AR	あり	継続

CU: contact urticaria, PCD: protein contact dermatitis, BA: bronchial asthma, AR: allergic rhinitis, AD: atopic dermatitis

疹症状も前述の症状に引き続いて生じ、職業性タンパク質接触皮膚炎 (protein contact dermatitis: PCD) と考えられた例が6例であった。皮膚症状を欠く症例でも、1例にその食品を取り扱っている際にくしゃみ・鼻閉症状がみられ、具体的には粉ワサビを水でとく作業に従事していたソバ屋勤務の女性であった (Table 1 症例19)。同じソバ屋勤務でも、別の患者はソバ打ちによりソバアレルギーを発症しており (Table 1 症例18)、作業内容により原因食物が異なっていた。これらの2症例を以下に示す。

症例18 (Table 1) 40歳 男性

主訴：手の発赤・腫脹、口腔内異常感、呼吸困難

既往歴：春季花粉症

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：10年前からソバ屋を経営し、手打ちを含めた調理全般を担当していた。1年前からソバを触った際に両手の発赤と腫脹が生じていた。1ヶ月前からソバを打つ際に手にひりひりした痛みや眼のかゆみを自覚するようになり、ゆでたソバを味見すると顔面皮膚の発赤、口腔内の違和感、息苦しさや咳を自覚するようになっていた。休日には症状が軽快することから、ソバアレルギーを疑い当院紹介受診となった。

受診時現症：両手は発赤・腫脹しており一部に湿疹病変も認めた (Fig.1)。胸部聴診では異常を認めなかった。

経過：ImmunoCAP®による血清ソバIgE値は0.13 UA/mlと陰性も、実際のソバ粉を使用した皮膚プリックテストにおいて膨疹3X3mmと2+であり、ソバによる職業性アナフィラキシーと診断した。家族経営であるため業務内容を変更できないとの患者の強い希望があり、抗ヒスタミン薬を内服しつつ、ソバを打つ際には手袋・ゴーグルを使用し仕事を継続している。



Fig. 1 Hand erythema with pruritis of case 18.

症例19 (table 1) 66歳 女性

主訴：咽喉頭閉塞感、呼吸困難、全身の発赤

既往歴：高血圧症 春季花粉症

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：40年前からソバ屋に勤務し、主に接客と粉ワサビからのワサビ練り作業、大根おろしの製作をしていた。数年前よりワサビを練る際にくしゃみと鼻水症状が生じていたが、とくに気に留めていなかった。

2週間前に大根おろし入りのソバを摂取したところ、直後より喉の違和感を生じたが、20分ほどで軽快したため受診しなかった。今回就業中に自店でワサビ入りソバを食べたところ、直後より鼻閉・咽喉頭違和感・呼吸困難が生じた。ついで急激に顔面の腫脹・全身の発赤・掻痒感が生じたため近医を受診。室内気でSpO<sub>2</sub>が93%と低値であり、顔面の腫脹・全身皮膚の発赤とともに胸部聴診で喘鳴を聴取したため、アナフィラキシーと診断されアドレナリンを投与、当院に救急搬送となった。

来院時身体所見：意識清明 血圧140/77 mmHg 脈拍92回/分 SpO<sub>2</sub> 100% (3Lマスク酸素投与下)、顔面腫脹と体幹・上肢皮膚に発赤を認めた。

経過：アナフィラキシー軽快後の血液検査では、ImmunoCAP®による血清ソバIgEは0.10 UA/ml未満と陰性であった。自店で使

用しているソバ粉、粉ワサビ、大根おろしで皮膚プリックテストを施行したところ、ソバは陰性で、粉ワサビで膨疹9X8mmと4+、大根おろしで5X4mmと3+であった (Fig. 2)。ワサビに使用された粉ワサビのセイヨウワサビは大根と同じくアブラナ科に属しており、交差抗原性も類推され、本例はセイヨウワサビと大根の食物アレルギーによる職業性アナフィラキシーと診断した。現在はワサビと大根の経口摂取禁止と、ワサビ・大根に直接接触れる業務を回避することで就業しており再発はない。上記2例とも、経口摂取での症状誘発の前に、経皮感作、経気道粘膜感作を疑う症状が先行していたが、業務内容により感作した食物が異なっていたものと思われた。

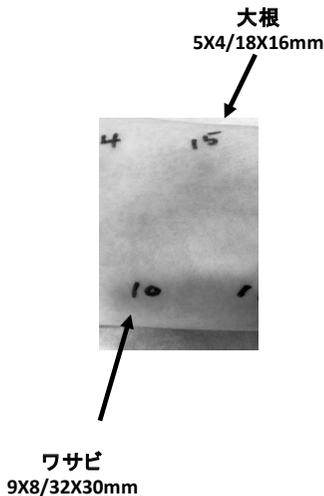


Fig. 2 Prick to prick test with the Daikon (Japanese white radish) and Wasabi (horseradish) of case19.

職業性アナフィラキシーと診断しなかった食物関係従事者における食物アレルギー患者32例には先行する皮膚・粘膜症状を1例も認めず (データ非公開)、職業性アナフィラキシー群で有意に高率であった ( $p < 0.01$ : カイ2乗検定)。エピペン®は19例中13例 (約68.4%) が所持しており、発症後同じ職業を継続

しているのは13例 (約68.4%) であった。なお、提示した症例18、19はともにエピペン®を所持し同じ職場での業務を継続している。

### 考察

感作抗原に触れた直後に蕁麻疹を誘発するCUは、主にIgE依存性の即時型アレルギーで発症し、職業との因果関係が明らかな接触蕁麻疹が職業性CUである<sup>1)</sup>。原因物質が接触した局所以外にも蕁麻疹が現れ、喘息・鼻炎などの呼吸器症状や腹痛・嘔吐といった消化器症状などを引き起こし、最終的にアナフィラキシーショックへと至る場合は接触蕁麻疹症候群と呼ばれ<sup>5)</sup>、局所にとどまらないアレルギー症状を引き起こすことが以前より報告されていた。また、職業との因果関係が明らかで、肉、魚、野菜など主に食物に含まれるタンパク質に接触した部位に反復再発性のアレルギー性接触皮膚炎を生じる病態は職業性PCDとよばれており、職業性CUと並んで近年注目される疾患である<sup>1)</sup>。PCDの病態も抗原特異的IgEを介したI型即時型アレルギーであると考えられているが、小水疱や紅斑、苔癬化などはIV型アレルギーの関与が示唆される症状であり、両者が混在している病態であると推測されている<sup>7-9)</sup>。ともにIgE依存性の即時型アレルギーが関与しているため、経皮感作された抗原を経口摂取することで抗原が体内に侵入した際に、全身性のアナフィラキシーを生じる可能性がある。

タンパク質アレルゲンを扱う機会の多いのは、食品加工業、パン・菓子製造業、調理師、農業従事者、美容師・理容師および医療従事者などである<sup>1)</sup>。これらの業務はいずれも素手で直接アレルゲンを触れる作業が多い。CUには手湿疹合併者が多いことから、皮膚バリア機能の低下がアレルゲンの侵入を容易にし、侵入した物質が抗原となり蕁麻疹が生じると考えられる<sup>6)</sup>。職業性に皮膚感作が成立する機序としては、もともと類回な手

洗いなどで外因的に皮膚バリア障害が起きており、それにアトピー性皮膚炎など内因性バリア機能異常、頻回に抗原に接触することなどが重なって発症すると推測されている<sup>10)</sup>。今回当院で経験した食物アレルギーによる職業性アナフィラキシーの例では高率に手の皮膚症状が先行していたことが判明し、感作には経消化管以外とくに経皮が重要な役割を示しているものとされた。これは近年食物アレルギー発症の機序として提唱されている二元的抗原曝露仮説 (dual-allergen exposure hypothesis)<sup>11)</sup> に合致する所見であり、皮膚症状は職業性アナフィラキシーの前段階として、とくに注意が必要な病態と思われる。

調理師などが職業性に食物アレルギーを発症すると、離職につながるケースが少なからずあり、経皮感作を予防することが重要であるといえる。本邦での職業性CUと職業性PCDの有病率は不明であるが、フランスでの7,560例の手湿疹患者において、職業性CUは5例、職業性PCD22例であったとの報告があり、職業性PCD22例のうち食品関係の従事者は18例であった<sup>12)</sup>。業界をあげての予防対策を講じる必要があるが、頻度として決して高くないことから、現実的には患者個々の問題として扱われることが多い。食品取扱い現場で経皮感作の可能性を教育されることはまだ少ないと思われ、一般社会にむけての啓発も必要と思われる。

## おわりに

成人期に新規発症した食物アレルギーによるアナフィラキシーには、職業性に感作されている例が少なからず含まれている。先行する職業性CU/職業性PCDを早期に診断することは、その後のアナフィラキシー発症予防につながってくるかもしれない。成人の食物アレルギーは自然寛解することがほとんどなく、職業性として発症した場合の治療は皮膚・粘膜への接触・吸入予防と経口摂取の回

避となる。食物を扱う業種では、今後予防策をいかにとるかにも重きがおかれるべきであろう。患者・医療者とも、食物アレルギーは職場をはなれた日常生活で症状発現の機会が多々あることも認識しておく必要がある。

本報告の要旨は第48回職業環境アレルギー学会総会・学術大会で報告した。

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) 「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016」作成委員会 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン, 協和企画, 東京, 2016; p76-121, p158-186.
- 2) Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, et al. World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 162: 193-204.
- 3) Siracusa A, Folletti I, van Wijk G et al: Occupational anaphylaxis: an EAACI task force consensus statement. *Allergy* 2015; 70: 141-152.
- 4) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏. 消費者庁「食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業」平成23年 即時型食物アレルギー喘息モニタリング調査結果報告. *アレルギー* 2016; 65: 943-6.
- 5) 日本皮膚科学会ガイドライン 接触皮膚炎診療ガイドライン 日皮会誌2009; 119: 1757-1793.
- 6) Maibach H: Immediate hypersensitivity in Hand Dermatitis. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1289-1291.
- 7) Doutre MS. Occupational contact urticarial and protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 419-24.
- 8) Janssens V, Morren M, Dooms-Goossens A, et al. Protein Contact dermatitis: myth or

## 当院における食物による職業性アナフィラキシーの実態

- reality? Br J Dermatol 1995; 132: 1-6.
- 9) Amaro C, Goossens A. immunological contact urticarial and contact dermatitis from proteins. Contact Dermatitis 2008; 58: 67-75.
  - 10) Sano A, Yagami A, Suzuki K et al: Two case of occupational contact urticarial Caused by percutaneous sensitization to parvalbumin. Case Rep Dermatol 2015; 7: 227-232.
  - 11) Lack G : Epidermiologic risks for food allergy. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1331-36.
  - 12) Annick Barbaud, Claire Poreaux, Emmanuelle Penven, et al. Occupational protein contact dermatitis. Eur J Dermatol 2015; 25: 527-34.
  - 13) Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics 2003; 111: 1601-8.

Occupational anaphylaxis due to food allergy experienced in our hospital.

## Occupational anaphylaxis due to food allergy experienced in our hospital.

Keiko Komatsuzaki, Yoko Hashiba, Masashi Furuie,  
Junji Endo, Yoichi Nakamura

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

### Abstract

Occupational anaphylaxis is defined as anaphylaxis due to occupational exposure. The major causes of occupational anaphylaxis include stinging insects and latex. Recently, workers sensitized to foods through the skin, have been reported to develop anaphylaxis outside the work place. We retrospectively analyzed 19 cases in our hospital, 73.7% among them had hand skin problems prior to food-induced anaphylaxis. Occupational contact urticaria and protein contact dermatitis are sign indicating to develop anaphylaxis. To prevent anaphylaxis, it is important to confirm the causative allergens and to recognize skin sensitization potential.

### Keywords:

Occupational anaphylaxis, foods allergy, occupational contact urticaria, occupational protein contact dermatitis



原 著

## スギ・ヒノキ科花粉症における咽喉頭症状

犬塚雄貴、村嶋智明、堀部兼孝、内藤健晴

藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室

### 要 旨

#### 【はじめに】

スギ・ヒノキ科花粉症には鼻や眼の症状の他に咳嗽、咽喉頭異常感等の咽喉頭症状を合併することが知られている。これまで咽喉頭症状に関する報告は、鼻症状と比較して少なく、その実態については不明な点も多い。そこでスギ・ヒノキ科花粉症に合併した咽喉頭症状の把握を行うために本検討を行った。

#### 【対象・方法】

当院もしくは関連病院に受診し、花粉症と診断された24名を対象とした。対象には「アレルギー日記」を手渡し、それぞれの症状スコアの推移を観察した。また、得られたスコアを基にスギ・ヒノキ科花粉飛散期における咽喉頭症状の推移を検討した。

#### 【結果】

対象における鼻症状については花粉飛散と一致した推移を認めたものの、咽喉頭症状においては一致を認めなかった。一方で、「花粉症以外の原因が考えられる症例を除いた、咳嗽スコアが2以上の記載が連続して3日間以上観察された症例」における咳嗽症状スコアは花粉飛散状況を反映した推移を示した。

#### 【考察】

日常診療において咳嗽は頻繁に遭遇する症状であり、その原因は多岐にわたる。また、咽喉頭異常感はその表現の多様性からスコアのみによる評価は困難であることが多い。このような理由から、咽喉頭症状の評価は鼻症状と比較して難しいと考えられる。しかし、今回の検討において咳嗽については、その症状スコアから判断することで実際の症状推移を把握できる可能性が示された。

キーワード：スギ・ヒノキ科花粉症、咽喉頭症状、咳嗽、咽喉頭異常感

〒470-1192

愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98

藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室

犬塚 雄貴

TEL : 0562-93-9291

FAX : 0562-95-0566

Email : leodog1225@gmail.com

### 1. はじめに

スギ・ヒノキ科花粉症（以下、花粉症）の花粉飛散期にはくしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉などの鼻症状や、眼の痒みなどの眼症状を示す。また、鼻眼症状の頻度はないものの咽喉頭症状、消化器障害、神経症状などの多彩な

症状を呈する。このことは、1964年に初めて堀口らがスギ花粉症の存在を報告する中で既に報告されている<sup>1)</sup>。特に季節性アレルギー性鼻炎では抗原量が一定ではなく咽喉頭症状の評価の検討が困難であり、詳細な臨床像の検討は少ない。そこで今回、我々は花粉症の咽喉頭症状において、その実際を把握する目的で今回の検討を行った。

## 2. 対象と方法

### 1) 対象

2016年の花粉症シーズンに当科および関連病院を受診した花粉症患者24名(男性10例、女性14例、平均年齢44.8歳)を対象とした。

### 2) 方法

花粉症に対する治療は鼻アレルギー診療ガイドライン2016<sup>2)</sup>に基づいて行った。症状の評価は、対象に「アレルギー症状日記」(表1)を手渡し、患者自身がそれぞれの症状の自己

評価を記載した。このうち、くしゃみ、鼻漏、鼻閉の鼻の3大症状の評価はアレルギー性鼻炎ガイドライン2016<sup>2)</sup>に準拠した。これに加え、咽喉頭症状(咳嗽、咽喉頭異常感)および後鼻漏について以下のように当科で独自に設定した。

咳嗽については、その発作回数によって評価し、「0回」を0点、「1~5回」を1点、「6~10回」を2点、「11~20回」を3点、「21回以上」を4点の5段階として判定した。また、咳嗽の性状は乾性咳嗽を「空咳」、湿性咳嗽を「痰のからむ咳」とした。また、咽喉頭異常感および後鼻漏についてはその感じ方の強弱で評価し、「感じない」を0点、「少し感じる」を1点、「強く感じる」を2点とした。(表1)

### 3) 検討項目

日記は花粉飛散終息後に回収し、上記の方法で得られたデータに基づいて以下の項目につき検討した。

#### ① 花粉飛散期における鼻症状および咽喉頭

表1. アレルギー症状日記

### 鼻アレルギー症状日記

花粉症は自然治癒がまれな、慢性的の病気です。きちんとした病状把握には、症状・治療内容の毎日の記録は大変役に立ちます。

氏名(イニシャル) \_\_\_\_\_

初診 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

カルテ番号 \_\_\_\_\_

月 日	/	/	/	/	/	/	/
服薬状況							
くしゃみ	0-1-2 3-4						
鼻かみ回数	0-1-2 3-4						
鼻づまり	0-1-2 3-4						
咳(せき)の回数	0-1-2 3-4						
咳(せき)の種類	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
のどの異常感	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2
鼻水がのどへおひりますか?	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2

月 日	/	/	/	/	/	/	/
服薬状況							
くしゃみ	0-1-2 3-4						
鼻かみ回数	0-1-2 3-4						
鼻づまり	0-1-2 3-4						
咳(せき)の回数	0-1-2 3-4						
咳(せき)の種類	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
のどの異常感	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2
鼻水がのどへおひりますか?	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2

症状の推移の比較

- ② 咽喉頭症状の内訳
- ③ 咽喉頭症状の把握への試み
- 4) 花粉飛散推移について

当科にて、ダーラム型花粉捕集器を用いて観測した2016年の花粉飛散推移を図1に示す。スギ花粉は3月14日に103個/cm<sup>2</sup>とピークを形成し、総飛散数は676個/cm<sup>2</sup>であった。一方で、ヒノキ科花粉は4月10日に108個/cm<sup>2</sup>とピークを形成し、総飛散数420個/cm<sup>2</sup>であった。

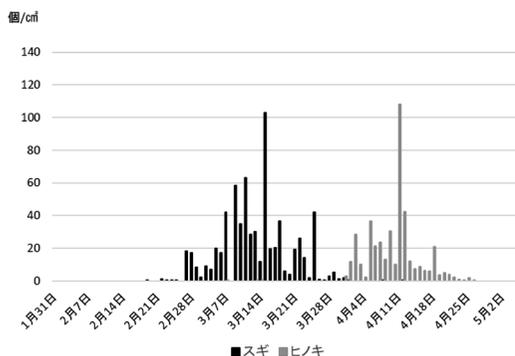


図1. 2016年花粉飛散数の推移

3. 結果

1) 花粉飛散期における鼻症状と咽喉頭症状の推移の比較

鼻症状については図2に示す通り、くしゃみ、鼻漏、鼻閉および後鼻漏のいずれの症状も花粉飛散の推移を反映したような症状の推

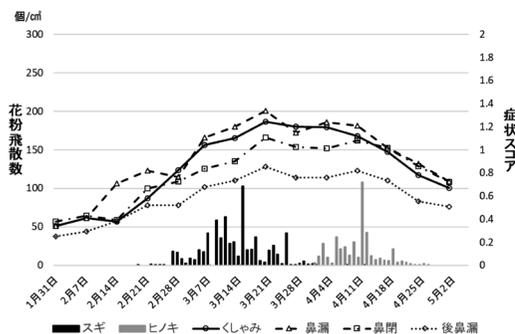


図2. 鼻症状の推移

移が観察された。つまり、花粉飛散数が多くなるにしたがって症状スコアも大きくなり、花粉飛散のピーク形成後に各症状のピークを形成することが観察された。

一方で、咽喉頭症状については図3に示す通り、咳嗽、咽喉頭症状ともに花粉飛散の推移の影響を受けていないような症状の推移が観察された。

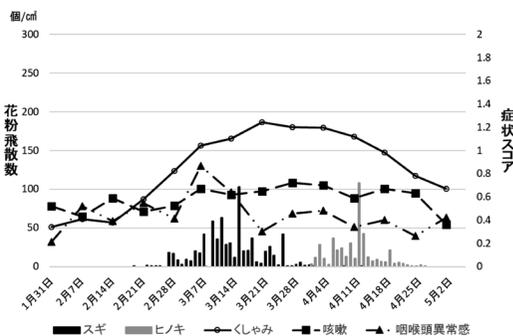


図3. 咽喉頭症状の推移

2) 咽喉頭症状の内訳

図4、5に咽喉頭症状の内訳を示す。対象のうち咽喉頭症状(咳嗽、咽喉頭異常感)を示した症例は、それぞれ24例中20例(83%)、19例(79.1%)という結果であった。また、咳嗽の性質は18例が乾性咳嗽と多数を占め、湿性咳嗽は2例のみであった。

3) 咽喉頭症状把握への試み

咽喉頭症状の最大スコアについて表2、3に示す。最大スコアのうち、咳嗽では2(6~10回)が最も多く7例(29.1%)、次いで1(1~5回)が6例(25%)であった。また、咽喉頭異常感では1(少し感じる)が最も多く11例(45.8%)であった。これらのうち、経過中に花粉飛散状況と症状推移に解離が見られる症例については各個人にその時の状況を可能な範囲な限り聴取し、明らかに花粉症が原因ではないと考えられる咽喉頭症状を併せた3症例を除外した。

さらに咳嗽17例に関しては、対象の症状

スギ・ヒノキ科花粉症における咽喉頭症状

推移からスコア2以上を連続して3日間観察された症例10例（咳嗽①）とそうでない症例7例（咳嗽②）とに分類し再検討した。すると、図6に示すように咳嗽①では花粉飛散状況を反映するような症状推移を示した一方で、咳嗽②では花粉飛散期を通して横ばいの推移となった。（図6）また、咽喉頭異常感に

ついても同様に、スコア2以上を連続して3日間観察された症例9例（異常感①）とそうでない症例7例（異常感②）とに分類して再検討した。しかし、図7に示すように元々の症状推移と大きな変動は認められず、花粉飛散推移に沿わない症状推移を示した。

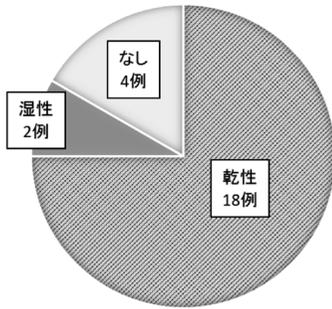


図4. 咳嗽の内訳

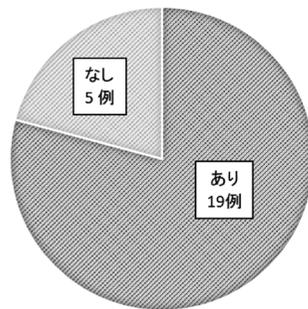


図5. 咽喉頭異常感の内訳

表2. 咳嗽スコアの内訳

最大スコア	人数(割合%)
0	4(16.7)
1	6(25)
2	7(29.1)
3	3(12.5)
4	4(16.7)

表3. 咽喉頭異常感スコアの内訳

最大スコア	人数(割合%)
0	5(20.8)
1	11(45.8)
2	8(33.3)

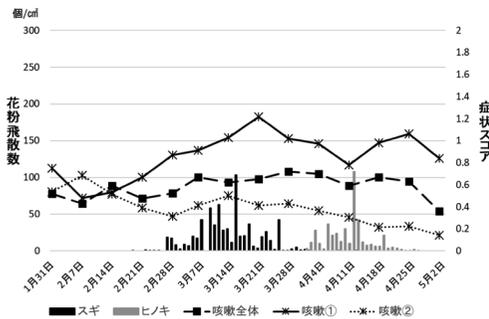


図6. 咳嗽の推移 (検討後)

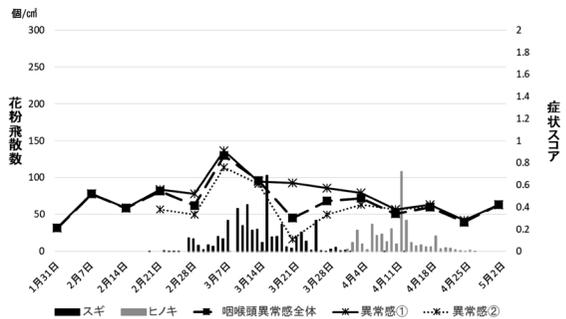


図7. 咽喉頭異常感の推移 (検討後)

#### 4. 考察

本邦におけるスギ花粉症の有病率は30%を超え、さらなる増加傾向を示している。また、スギ花粉症の約70~80%でヒノキ花粉症を合併していることが知られており、近年大きな社会問題となっている<sup>4)</sup>。花粉飛散期には、くしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉の3主徴のみならず、後鼻漏、眼症状や皮膚症状など様々な症状を呈する。また、咽喉頭症状(咳嗽・咽喉頭異常感)の合併も知られており、過去の報告では花粉症患者における咳嗽の頻度は30~70%と比較的高く、その他にも咽喉頭異常感、掻痒感、咽頭痛、喀痰、嗄声などの咽喉頭症状の頻度も高いことが示されている<sup>5-10)</sup>。しかしながら、その機序については不明な点も多く、咽喉頭症状についての報告は散見されるものの実態を解明できているとはいえない。そこで今回、我々はアレルギー日記を用い、花粉症における咽喉頭症状の実態を把握する目的で本検討を行った。

言うまでもなく花粉症はI型アレルギー疾患であるため、その症状の程度は原因抗原の量により変動する。また、毎日の飛散数がわずかでも、累積花粉数に応じて徐々に症状が増悪していくことが証明されている<sup>11)</sup>。今回観察された鼻症状も花粉飛散状況に従った症状の推移が観察され、これまでの報告と矛盾しない妥当な結果となった。

一方で、花粉症に合併する咽喉頭症状について、過去の報告では咳嗽は発作頻度の比較的軽い乾性咳嗽で、咽喉頭異常感を伴いやすいとされている<sup>7)</sup>。咳嗽の原因としては、鑑別疾患として気管支喘息、咳喘息、喉頭アレルギーやアトピー咳嗽などのアレルギーが関与するものが第一に挙げられる。また、アレルギーの関与する咽喉頭異常感の原因としては喉頭アレルギーが挙げられる<sup>12)</sup>。これらのアレルギー性炎症が咽喉頭症状の原因であれば、その推移も鼻症状同様に花粉飛散推移に従った症状経過が予測されるはずである。し

かしながら、今回観察された咽喉頭症状は花粉飛散状況に従って推移しているとは言えず、その関連を否定するような症状推移を示した。

他方、咽喉頭症状の頻度に目を向けると、これまでの報告では花粉症における咽喉頭症状の合併頻度は咳嗽では30~70%、咽喉頭異常感では64~78%とされている<sup>5-10)</sup>。これに対して、今回の結果では咳嗽83%であり、咽喉頭異常感79.1%とこれまでの報告と比べ咽喉頭症状の合併率は高く、特に咳嗽において顕著であった。また、久保らによる大阪府での2008年における花粉飛散期のアンケート調査では咳嗽を認める症例のうち多い時の咳嗽の回数が1日11回以上である症例が43.4%であり、10回以下である症例が39.7%であると報告している<sup>8)</sup>。一方で、本検討では、咳嗽の最大スコアは2(6~10回)が29.1%と最も多く、咳嗽の回数がやや少ない結果であった。これら過去の報告との相違に対する疑問が、今回の日記記載内容の吟味をすることで、花粉症に合併する咽喉頭症状の実際の把握のための更なる検討を試みることに至った理由である。

そもそも咳嗽は、異物あるいは分泌物を気道から除去するための生体防御反射の一つであり<sup>6)</sup>、日常生活で頻繁に遭遇する症状である。前述した如く花粉飛散時期において花粉症患者にみられる咳嗽はアレルギー性炎症の関与が疑われるが、その他にも鼻炎、後鼻漏、胃食道逆流症、COPD、感染後咳嗽や副鼻腔気管支症候群などが鑑別疾患として挙げられる。また、咽喉頭異常感においては胃食道逆流症、後鼻漏や咽喉頭異常感症などの疾患との鑑別を要する。このように咽喉頭症状の原因疾患は多岐にわたるため、花粉症飛散時期の咽喉頭症状にはアレルギー性炎症以外の他疾患が混在している可能性があることを考慮する必要がある。つまり、花粉飛散期における咽喉頭症状を正確に把握するためには「花

粉症以外を原因とする咽喉頭症状の除外」が重要であると考えられた。実際のところ、花粉飛散終了後に回収した日記の記載内容を後追いで吟味することは難しい。しかしながら、例えば、花粉飛散開始前から花粉飛散終息後も抑揚なく症状を来している症例や、その他の原因が明らかな咽喉頭症状の合併を自己申告した症例などを除外すべきではないかと考えた。

そこで、まず咳嗽について、結果(図8)に示した通り、今回の検討にて「花粉症以外の原因が考えられる症例を除いた、咳嗽スコアが2以上の記載が連続して3日間以上観察された症例」(咳嗽①)では咳嗽の推移は鼻症状の推移と同様に花粉飛散の推移に合わせて一致するように観察された。この症状推移は、花粉飛散期におけるアレルギー性炎症が関与した咳嗽の実際を示している可能性が考えられた。一方で、咳嗽①以外の症例(咳嗽②)では更に花粉飛散推移と関連しないような症状推移となった。この検討方法では重症度が低い患者の咳嗽は、アレルギーによる症状ではないとして切り捨てており、これについては妥当であるかは疑問が残るところである。しかし、花粉症の咳嗽合併患者の52%の咳嗽発作が花粉飛散ピーク時と一致しているという報告があり<sup>8)</sup>、花粉飛散のピーク前後では連続して症状が出現することが予測さ

れる。このことから、花粉症以外の原因による咳嗽を除外する一手段として今回のように症状スコアの状況で絞ることで観察された咳嗽症状の推移は、少なくともアレルギー炎症に関与した咳嗽の実際を観察できたのではないかと考えられた。

次に、咽喉頭異常感においても同様の検討を行ったが、図7に示す通り、その症状推移は花粉飛散推移とは一致しなかった。この原因の1つとして、咳嗽スコアが0~4の5段階評価であったのに対し咽喉頭異常感スコアは0~2の3段階評価であることが挙げられる。このため、評価の幅が狭く差異が得られにくかったのではないかと推測された。咽喉頭異常感については、その症状の表現が多岐にわたることがより理解を困難とする一因となる。例えば、咽喉頭異常感症患者では「痰がからむ感じ」「張り付いている感じ」「引っかかる感じ」などの異物感を訴えることが多く、胃食道逆流症患者ではおくびや胸やけ、呑酸などの症状に加え「イガイガする感じ」「何かが詰まっている感じ」などの異常感の症状が多いとされる<sup>13)</sup>。これらの症状に対してアレルギー性炎症によって生じる咽喉頭異常感は「咳払いをしたくなる感じ」「むずむずする感じ」などの搔痒感を訴えることが多いことが知られている<sup>14)</sup>。そのため、咽喉頭異常感の評価はスコアのみでなく、具体的な症状の表記が症状の実際を把握することに有用であるのではないかと考えられた。

今回の検討で、咳嗽患者については症状推移の実際が観察された可能性が示された。一方で、咽喉頭異常感の推移に関しては症状の評価方法を含めて再検討が必要と考えられる。また、今回は24例という少ない症例であったため、今後はより多くの症例を用いて検討したい。

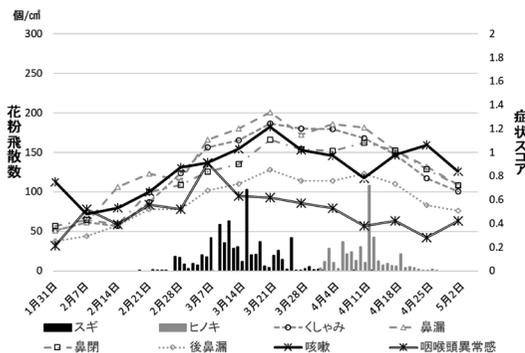


図8. 鼻症状および咽喉頭症状の推移 (検討後)

## 5. まとめ

1) スギ・ヒノキ科花粉症患者の咳嗽、咽喉

頭異常感について臨床的に検討を行った。

- 2) 今回観察された咳嗽は、スギ・ヒノキ科花粉症における咳嗽の真の症状推移である可能性が示唆された。
- 3) 今回観察された咽喉頭異常感は、スギ・ヒノキ科花粉飛散状況と一致せず、今後の評価方法について更なる検討が必要であると考えられた。

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

#### 参考文献

- 1) 堀口申作, 斎藤洋三. 栃木日光地方におけるスギ花粉 Japanese cedar pollinosis の発見. アレルギー. 1964; 13: 16-18.
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症-2016年度版(改訂8版)ライフサイエンス.
- 3) 堀部兼孝, 村嶋智明, 内藤健晴. 2016スギ・ヒノキ科花粉飛散結果2017スギ・ヒノキ科花粉飛散予測について. 東海花粉症研究会誌. 2017; 28: 52-55.
- 4) 湯田厚司. スギ花粉症に対する舌下免疫療法のヒノキ花粉症への効果. 日鼻誌. 2015; 54(4): 503-508
- 5) 井畑克朗. スギ花粉症の咽喉頭症状について. 喉頭アレルギー研究会記録集. 1993; 11: 9-15
- 6) 内藤健晴, 岩田重信, 妹尾淑郎, ほか. 喉頭アレルギー-文献の考察-. 耳鼻臨床. 1997; 90(7): 835-841
- 7) 石田春彦. せき-その診断と治療-喉頭アレルギー. MB ENT. 2006; 59: 39-45
- 8) 久保伸夫, 浅井英世. 花粉症における咳症状-大阪府下における大規模アンケート調査-. 耳鼻臨床. 2010; 103: 221-227
- 9) 山下利幸, 山口幹夫, 武田直也, ほか. 喉頭アレルギーの総合的研究. 耳鼻と臨床. 1995; 41(補2): 871-877
- 10) 山口智子, 寺田哲也, 桜井幹士, ほか. アレルギー性鼻炎患者の喉頭症状について. 耳鼻免疫アレルギー. 2000; 18: 194~195
- 11) 吉田博一, 清水宏明, 深美悟. スギ花粉飛散数と症状の関係-臨床的観察並びに連続誘発による検討-. アレルギー. 1996; 45(1): 49-61
- 12) 井門謙太郎, 平川勝洋, 渡部浩. 通年性喉頭アレルギーの抗原および喉頭所見. 喉頭. 2014; 26: 12-17
- 13) 高貴範, 羽生泰樹, 清田啓介, ほか. 胃・食道逆流症の症候(非定型症候も含めて). 日内会誌. 2000; 89: 21-27
- 14) 国部勇, 野中聡, 片田彰博. シラカンバ花粉症患者における咽喉頭症状. 喉頭. 2003; 15: 28-34

# Pharyngolaryngeal symptoms in Japanese cedar/cypress pollinosis

Yuki Inuzuka, Tomoaki Murashima, Kanetaka Horibe and Kensei Naito

Department of Otolaryngology, Fujita Health University, School of Medicine

## Abstract

### **[Introduction]**

It is known that cedar and cypress pollinosis complicates Pharyngolaryngeal symptoms, cough and foreign body sensation of the larynx(FBSL), as well as nasal and eye symptoms. Although there are reports on the symptoms of the throat head so far, it is few compared to the nasal symptoms, many of which are unknown about its actuality. Therefore, this time we conducted this study in order to grasp accurate symptoms this time.

### **[Subjects/ Methods]**

Twenty-four subjects who visited our hospital or related hospitals and diagnosed as cedar and cypress pollinosis were included. We handed "Allergy Diary" to subjects and observed the transition of each symptom score. Based on the obtained scores, we examined the transition of the Pharyngolaryngeal symptoms during season with cedar and cypress pollinosis.

### **[Result]**

Regarding nasal symptoms in subjects, although there was a transition consistent with pollen scattering, no consensus was found in the Pharyngolaryngeal symptoms. On the other hand, the cough symptom score in the "case which descriptions with cough scores of 2 or more consecutively for 3 days or more excluding cases other than cedar and cypress pollinosis caused symptoms are considered" reflects the pollen scattering situation.

### **[Discussion]**

Coughing is a symptom that is frequently encountered in routine practice, and its causes are diverse. In addition, it may be difficult to evaluate FBSL only by the score from the diversity of the expression. For these reasons, it is considered difficult to evaluate the throat head symptoms compared to nasal symptoms. However, regarding the cough in this study, it was shown that the actual symptom transition can be grasped by judging from the symptom score.

Keywords:

Japanese cedar/cypress pollinosis, Pharyngolaryngeal symptom, cough, foreign body sensation of the larynx(FBSL)

原 著

## 北海道十勝地方におけるアレルギー性鼻炎症例の検討

坂東伸幸<sup>1)</sup>、後藤 孝<sup>1)</sup>、人見会美子<sup>2)</sup>、人見知洋<sup>2)</sup>、西村洋一<sup>2)</sup>  
原渕翔平<sup>1)3)</sup>、安川梨香<sup>1)3)</sup>、河野通久<sup>1)3)</sup>、市川晴之<sup>1)3)</sup>、原渕保明<sup>3)</sup>

- 1) 社会医療法人北斗 北斗病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- 2) 社会医療法人北斗 北斗病院 小児科
- 3) 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

### 要 旨

**【背景・目的】**北海道東南部に位置する十勝地方は日照時間が長く、降水量が少ない地域である。シラカンバが多く分布し、他の地域と比較してアレルギー性鼻炎の抗原陽性率が異なる可能性がある。今回われわれは当院におけるCAP-RASTの結果を解析し、十勝地方におけるアレルギー性鼻炎症例の特徴を検討した。

**【対象】**過去5年間に当院で施行されたCAP-RASTで抗原が同定され、かつ臨床所見からアレルギー性鼻炎と診断された症例518例(男性331例, 女性187例, 年齢の中央値33歳)を対象とした。

**【結果】**抗原陽性率はコナヒョウヒダニ74.1%, ハウスダスト(HD1)73.4%, シラカンバ(属)48.9%, ハンノキ(属)30.8%, カモガヤ30.7%, オオアワガエリ30.0%, ヨモギ23.6%, リンゴ18.5%であった。ハウスダスト陽性群の年齢の中央値は32才, シラカンバ(属)とカモガヤ陽性群36才, ヨモギ陽性群41歳と違いを認めた。シラカンバ(属)陽性群220例においてハンノキ(属)陽性は93.6%, リンゴ陽性35.3%であり, ハンノキ(属)陽性群189例中リンゴ陽性は37%であった。シラカンバ(属)とリンゴ陽性例とのIgE抗体値に有意な正の相関を認めた。シラカンバ(属)陽性群222例において, シラカンバ(属)単独陽性が20.7%, ハウスダストと重複が25.7%, ハウスダスト+カモガヤ+ヨモギと重複が14.9%であった。シラカンバ(属)陽性かつリンゴ陽性の群71例に限ると, ハウスダスト+カモガヤ+ヨモギとの重複が最も多く28.1%を占めた。

**【結語】**当院におけるシラカンバ(属)陽性率は過去の報告における北海道沿岸部の都市の陽性率と比較して高かった。十勝地方ではシラカンバ(属)やハンノキ(属)の高い陽性率に比例してそれらに関連した口腔アレルギー症候群の罹患率も高いと推測された。

キーワード: 十勝地方, アレルギー性鼻炎, 花粉症, シラカンバ, CAP-RAST

〒080-0833

北海道帯広市稲田町基線7番地5

社会医療法人北斗 北斗病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科

坂東 伸幸

TEL: 0155-48-8000

FAX: 0155-47-3094

E-mail: bando@hokuto7.or.jp

### 緒言

北海道東南部に位置する十勝振興局管内(以下十勝地方)では, シラカンバが多く分布し, 山間部に自生するだけでなく, 防風林や街路樹として植栽されている。また, 北海道内で日照時間が長く, 降水量が少ない地域である。よって十勝地方では北海道内の他の

地域と比較して花粉症の抗原陽性率が異なる可能性がある。これまで北海道内各地においてシラカンバ(属)の抗原陽性率の違いが報告されている<sup>1)</sup>。今回われわれは当院におけるCAP-RASTの結果を解析し、十勝地方の特徴を検討したので報告する。

### 対象と方法

2011年4月から2016年3月までの5年間に当院を受診した症例に対し、コナヒョウヒダニ、ハウスダスト、シラカンバ(属)、ハンノキ(属)、カモガヤ、オオアワガエリ、ヨモギ、リンゴの抗原特異的IgE抗体値を測定した。いずれかがスコアが2以上であり、かつ、問診、所見によりアレルギー性鼻炎と診断した症例518例を対象とした。抗原特異的IgE抗体値はCAPシングルアレルゲン(CAP-RAST, FEIA法, BML社)を利用した。2群間の相関はSpearman順位相関で解析した。

### 結果

518例の内訳は男性331例(1歳-85歳, 中央値32歳), 女性187例(1歳-79歳, 中央値34歳)であった。受診時の年齢分布において30歳代にピークを認めた(図1)。抗原陽性率はコナヒョウヒダニ74.1%(369/498例), ハウスダスト(HD1)73.4%(370/504例), シラカンバ(属)48.9%(245/501例), ハンノキ(属)30.8%(108/351例), カモガヤ30.7%(145/471例), オオアワガエリ30.0%(128/426例), ヨモギ23.6%(111/471例), リンゴ18.5%(79/426例)であった(図2)。尚、それぞれの抗原特異的IgE抗体値を測定した症例数を分母とした。ハウスダスト陽性群の年齢の中央値が32才(図3), シラカンバ(属)とカモガヤ陽性群の年齢の中央値は36才でいずれも30歳代にピークを認めた。ヨモギ陽性群の年齢の中央値は41歳であったが、ピークは認めなかった。ハウスダストでは1歳から陽性例が見られたのに対

して、シラカンバ(属)では3歳から、カモガヤ、ヨモギは4歳から陽性例がみられた。シラカンバ(属)陽性率において男性48.5%(155/319例), 女性49.4%(90/182例), リンゴ陽性率において男性17.9%(49/273例), 女性19.6%(30/153例)といずれも性差は無かった。シラカンバ(属)陽性群220例においてハンノキ(属)陽性は93.6%(206/220例)(図4), リンゴ陽性35.3%(76/220例)であった。また、ハンノキ(属)陽性群189例中リンゴ陽性は37%(70/189例)であった。シラカンバ(属)とリンゴとのIgE抗体値に有意な正の相関を認めた( $R=0.615$ ,  $p<0.001$ , 図5)。ハウスダスト陽性群370例におい

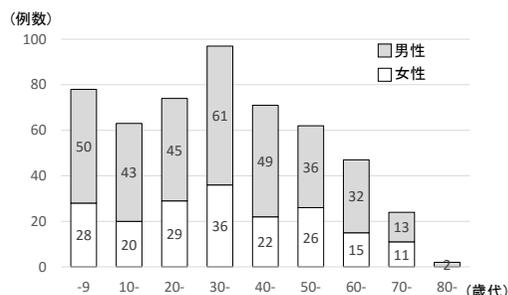


図1：アレルギー性鼻炎全518例の年齢分布

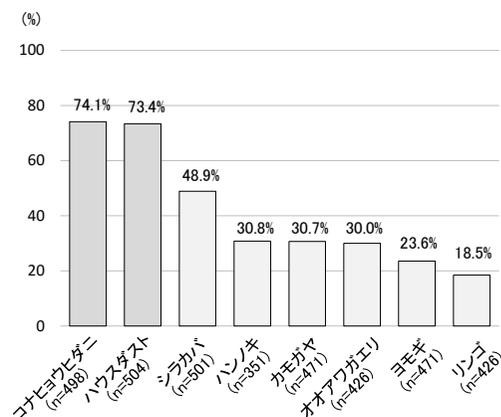


図2：各種抗原陽性率

母数はそれぞれの抗原特異的IgE抗体値を測定した症例数であり、抗原によって異なる。

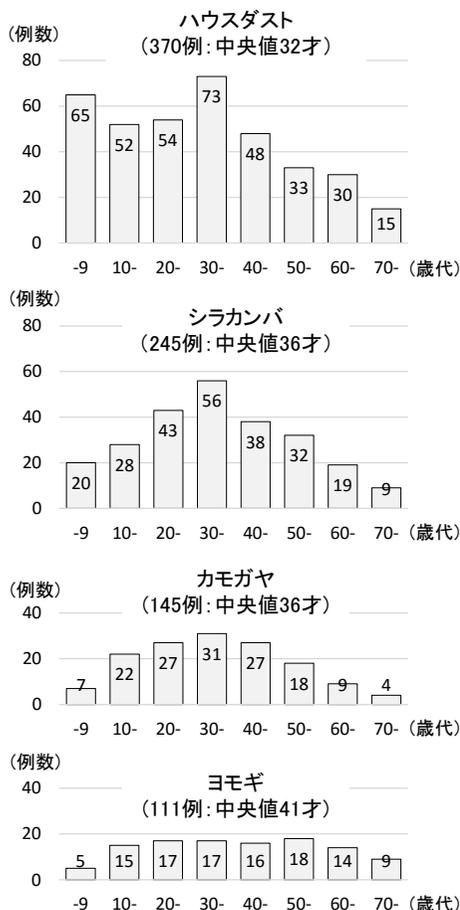


図3：ハウスダスト，シラカンバ(属)，カモガヤ，ヨモギ抗原陽性例における年齢分布

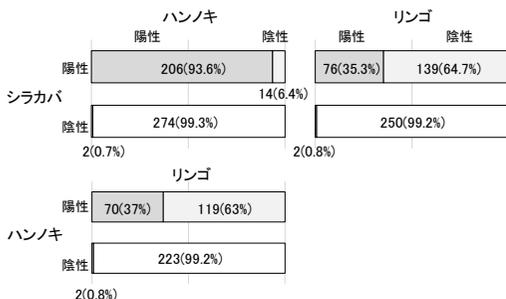


図4：シラカンバ(属)，ハンノキ(属)，リンゴ陽性例の相関

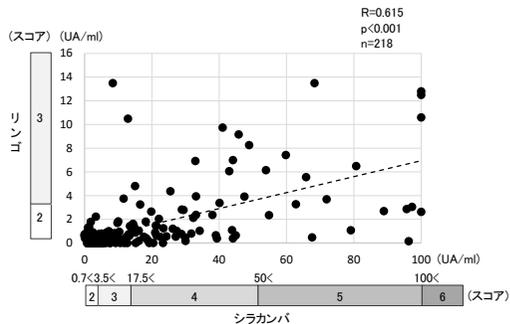


図5：シラカンバ(属)とリンゴとのIgE抗体値とスコアの相関

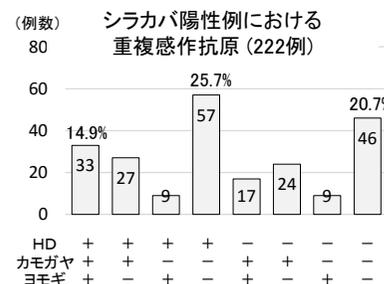
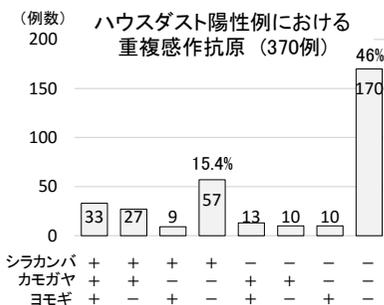


図6：ハウスダスト陽性群，シラカンバ(属)陽性群，シラカンバ(属)陽性かつリンゴ陽性群における重複感作抗原

てハウスダスト単独陽性例が最も多く46% (170/370例)を占めた(図6)。シラカンバ(属)陽性群222例においてシラカンバ(属)単独陽性20.7%(46/222例)、ハウスダスト陽性を重複が25.7%(57/222例)、ハウスダスト、カモガヤ、ヨモギ陽性を重複が14.9%(33/222例)であった。シラカンバ(属)陽性かつリンゴ陽性の群71例に限ると、ハウスダスト、カモガヤ、ヨモギ陽性を重複が最も多く28.1%(20/71例)を占めた。

### 考察

アレルギー性鼻炎および花粉症の罹患率が全国的に増加し、社会問題になっている。一方、地域によって植物の植生が大きく異なり、それにとまって花粉症の罹患率が大きく異なっている。十勝地方は北海道の東南部に位置し、西は日高山脈、北は大雪山系、東は白糠丘陵と三方を山に囲まれ、南は太平洋に面し、周辺と隔てられた地域である。その面積は10.831km<sup>2</sup>でほぼ岐阜県の面積に匹敵する。真夏は30度を超えるが、真冬は-20度以下に冷え込み、年間平均気温は6.8度と冷涼な気候である。過去10年間における十勝地方の平均年間日照時間は2026時間で北海道内では最も長く、降水量964mmと小雨の気候である<sup>2)</sup>。十勝地方全体から当院へ患者が来院するので当院のデータは十勝地方全体の傾向を反映していると推測される。ただし、本検討において、当院小児科で積極的に検査していたため9歳以下の症例数が多かったこと、鼻手術前に検査した男性症例が多く含まれたこと、明らかなアレルギー性鼻炎症状を認めてもRASTのスコアが0,1である場合は本検討から除外したこと、アレルギー性鼻炎症発症後長期間経過して検査を受けた症例があることなどいくつかのバイアスがかかっている。

北海道内各地におけるシラカンバ(属)、カモガヤ、ヨモギの陽性率について安部ら<sup>1)</sup>、

朝倉ら<sup>3)</sup>、今野ら<sup>4)</sup>の報告に本検討結果を加え、北海道地図に記載した(図7)。カモガヤは10.3~36.2%で北海道内において地域差は少なかった。ヨモギは13.1~40%で函館や室蘭の位置する北海道南部で高かった。沿岸部の都市である稚内、釧路、根室、苫小牧、室蘭、函館ではシラカンバ(属)陽性率が5.7~17.4%と低かった。それに対して内陸部の札幌、旭川、北見、そして十勝地方では28.1~56.5%と高かった。シラカンバ(属)のカバノキは本州北中部の山地から北海道に分布し、北海道における樹木別蓄積の割合では広葉樹のなかで最も多く約11%を占める<sup>5)</sup>。シラカンバは山間部に二次林として広く分布するのみならず、畑の防風林や街路樹などとして、様々な用途に用いられている。このように市民に身近な樹木であり、帯広市の木にも指定されている。平成27年度北海道林業統計によると十勝地方のカンバ類森林蓄積量は12,588千m<sup>3</sup>であり<sup>5)</sup>、単位面積当たり1166m<sup>3</sup>/km<sup>2</sup>で上川地方の1529m<sup>3</sup>/km<sup>2</sup>に次いで多かった。平成22年度の十勝地方のカンバ類森林蓄積量は1110m<sup>3</sup>/km<sup>2</sup>で近年、変化はわずかである。北海道ではシラカンバ花粉は4月下旬頃より飛散を開始し、5月にピークに達し、6月中旬には飛散を終了する。シラカンバの花粉飛散量において平均気温や日照時間と正の相関が、湿度や降水量とは負の相関があると報告されている<sup>1)</sup>。十勝地方においてシラカンバの多い森林蓄積量、長い日照時間と少ない降水量などが花粉飛散量に関連し、シラカンバ(属)陽性率が高くなったと考えられた。十勝地方における20年前の検討によるとシラカンバ(属)陽性率が40.8%とされ<sup>6)</sup>、本検討では48.9%であり、陽性率が増加している可能性がある。シラカンバの森林蓄積に大きな変化はないので、増加している原因には、環境要因として地球温暖化、大気汚染の増加や食生活や住居の変化、ストレス素因の増加などの関与が推測され



ての解析ができなかったが、アトピー素因をもとに、シラカンバ(属)のIgE抗体値が高い症例、多くの抗原に重複感作している症例はリンゴなどのバラ科の果物に感作されやすくOASを発症する可能性が高いと考えられている<sup>11)12)</sup>。また、ハンノキ花粉症においても交差反応のためバラ科果物に対するOASを発症することが知られている<sup>13)</sup>。十勝地方では他の地域と比較してシラカンバ(属)陽性率が高いことからそれに比例してOASの罹患率も高いと考えられる。以上からシラカンバ花粉症患者にはハンノキ花粉症およびOAS合併の可能性など含めて診療することが肝要であると思われた。

## 結論

十勝地方ではアレルギー性鼻炎症例におけるシラカンバ(属)陽性率とハンノキ(属)陽性率が高かった。シラカンバ花粉症患者にはハンノキ花粉症およびOASの合併の可能性を含めて診療することが重要である。

本論文の要旨は第48回日本職業・環境アレルギー学会(平成29年7月1-2日,福井市)および第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(平成29年3月14-16日,旭川市)で口演した。

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

## 参考文献

- 1) 安部裕介, 柳内充, 長門利純, ほか: 北海道における花粉症原因抗原の地域性. アレルギー 2005; 54: 59-67.
- 2) 気象庁ホームページ: <http://www.data.jma.go.jp>
- 3) 朝倉光司, 本間朝, 山崎徳和, ほか: 口腔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: 1321-6.
- 4) 今野信宏, 垣内晃人, 山本圭佑, ほか: 函館地区におけるアレルギー性鼻炎の実態調査MAST33を用いたアレルゲンの検討. 函医誌 2017; 40: 14-7.
- 5) 北海道林業統計 平成27年度版[http://www.pref.hokkaido.lg.jp/sr/sum/grp/01/rin-toukei27/27\\_a\\_menseki300215.pdf](http://www.pref.hokkaido.lg.jp/sr/sum/grp/01/rin-toukei27/27_a_menseki300215.pdf)
- 6) 中川雅文, 竹沢裕之, 渡辺雅子, ほか: 十勝地方における鼻アレルギーの臨床統計 Rast法による花粉症の検討. 日農医誌 1997; 45: 680-4.
- 7) 金泉悦子, 柴川幸裕, 山谷浩信, ほか: 札幌市におけるアレルギー性鼻炎. 耳鼻臨床 2003; 96: 1055-61.
- 8) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第4章 検査・診断法. 鼻アレルギー診療ガイドライン2016年版. 東京: ライフ・サイエンス社, 2016: 25.
- 9) 十勝総合振興局シラカバ花粉等飛散情報(帯広): <http://www.tokachi.pref.hokkaido.lg.jp/hk/hgc/kafun.htm>.
- 10) Shirasaki H, Yamamoto T, Abe S, et al.: Clinical benefit of component-resolved diagnosis in Japanese birch-allergic patients with a convincing history of apple or peach allergy. Auris Nasus Larynx 2017; 44: 442-6.
- 11) 東松琢郎, 川堀眞一: シラカンバ花粉症と口腔アレルギー症候群. 口咽科 2001; 13: 209-14.
- 12) 山本哲夫, 朝倉光司, 白崎英明, ほか: 花粉の感作と口腔アレルギー症候群. 日耳鼻 2005; 108: 971-9.
- 13) 守田亜希子, 猪又直子, 桐野実緒, ほか: 横浜近郊における, ハンノキ花粉感作と植物性食物による口腔アレルギー症候群の関連について. アレルギー 2008; 57: 138-46.

## Allergic Rhinitis in Tokachi area of Hokkaido

Nobuyuki Bandoh<sup>1)</sup>, Takashi Goto<sup>1)</sup>, Emiko Hitomi<sup>2)</sup>, Tomohiro Hitomi<sup>2)</sup>,  
Youichi Nishimura<sup>2)</sup>, Shohei Harabuchi<sup>1)3)</sup>, Rika Yasukawa<sup>1)3)</sup>,  
Michihisa Kono<sup>1)3)</sup>, Haruyuki Ichikawa<sup>1)3)</sup>, Yasuaki Harabuchi<sup>3)</sup>

1) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hokuto Hospital

2) Department of Pediatrics, Hokuto Hospital

3) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical University

### Abstract

We analyzed 518 patients with allergic rhinitis in Hokuto hospital located in Tokachi area of Hokkaido for 5 years. Radioallergosorbent test (CAP-RAST) was performed for diagnosis of allergic rhinitis. RAST was positive in 73.4% (370/504 cases) for House dust (HD1), in 74.1% (369/498 cases) for Mite (D2), in 48.9% (245/501 cases) for White birch, in 30.8% (108/351 cases) for Japanese alder, in 30.7% (145/471 cases) for Orchard grass, in 30.0% (128/426 cases) for Timothy, in 23.6% (111/471 cases) for Mugwort, and in 18.5% (79/426 cases) for apple. Median age of House dust, White birch, Orchard grass and Mugwort positive patients was 32, 36, 36 and 41 years old, respectively. Percentage of Apple in White birch and in Japanese alder positive patients was 35.3% and 37%, respectively. Significant correlation was identified between IgE antibody values of Apple and those of White birch patients. Higher positive rate of White birch can be pointed out due to wide area covered with White birch, long hours of sunlight and small amount of rain fall in Tokachi area of Hokkaido.

Keywords:

Tokachi area, Allergic rhinitis, Pollinosis, White birch, CAP-RAST



## 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ために必要な事項
- 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				
名誉会員	小林 節雄	牧野 莊平			

※任期は平成31年総会日まで

(五十音順)

## 日本職業・環境アレルギー学会誌投稿規定

1. 本会誌の原稿は、職業・環境アレルギーに関連するあらゆる分野の未発表の和文論文並びに欧文論文(原著、総説、症例及び調査報告、資料、短報など)、会報、抄録、雑報などとする。
2. 本会の会員は、会誌に投稿することができる。原稿の採否、掲載の順序、体裁などは、編集委員会が決定する。また、編集委員会は、本会の目的に添う原稿を依頼することができる。
3. 本会誌に投稿する論文は、人を対象とする場合には、ヘルシンキ宣言(1964年採択、1975年修正、1983年改訂)の精神に則ったものであり、また、実験動物を用いたものは、各施設の動物実験指針に則って倫理的に行われたものでなければならない。
4. 和文原稿は、専門用語以外は当用漢字を用い、現代仮名遣いに従い平仮名書きとする。1頁400字(20×20)で打ち込んだ電子媒体(CD、USBメモリー、電子メール)などにより投稿することを原則とする(Macintoshのワード・プロセッサ・ソフトは使用可能)。使用ソフトの種類を、明記すること。外国人名、地名は原字(活字体)を用い、日本語で表現する場合は、「カタカナ」とする。
5. 和文原稿は、表題名、著者名、所属機関名、和文要約、本文、文献及び英文抄録の順序で記載する。なお、英文サマリーは、500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,  $\mu$ g, pg,  $\ell$ , ml,  $\mu$ l, m, km, cm, mm,  $\mu$ m, nm, yr(年), wk(週), d(日), h(時), min(分), sec(秒), ms,  $\mu$ 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、表の場合は表の上を書く。説明は、その内容を十分に理解させるに足るもので、和文論文の場合も欧文で書くことが望ましい。
- (9) 文献は引用順に番号をつけて最後に一括し、下記の記載例の形式で記す。本文中の記載も「…知られている<sup>1)</sup>、あるいは、…<sup>2, 3)</sup>、…<sup>1-5)</sup>」のように、文献番号をつける。また、著者が4名を越える場合には、最初の3名を記し、あとは「ほか」(英文ではet al.)とする。

[記載例]

<学術雑誌>著者名. 表題. 雑誌名 発行年(西暦); 巻: 初頁-終頁

- 1) 関 覚二郎. 米国産杉材工作ガ因ヲナセル喘息発作. 日内会誌 1926; 13: 884 - 8.
- 2) 七條小次郎, 齋藤 武, 田中 茂, ほか. こんにゃ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 sensitication 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 sodial consequences of allergic diseases in the employed and seif-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。コレスポンドイ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係する企業・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50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：2019年 7月14日(日)・15日(月・祝)

会 場：ウインクあいち

〒450-0002 愛知県名古屋市中村区名駅4丁目4-38

会 長：堀口 高彦(藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学Ⅱ講座)

連絡先：藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学Ⅱ講座

事務局長 廣瀬正裕

〒454-8509 愛知県名古屋市中川区尾頭橋3-6-10

TEL：052-321-8171(代表)

## 日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第25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30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. 25 No. 2

May 2018

## REVIEWS :

- Influence of intestinal environment on allergic diseases and application to evidence-based health science J. Kunisawa, et al. ( 1 )
- Lipid mediators and allergic rhinitis H. Shirasaki ( 9 )
- Allergic diseases in children and environmental factors. Y. Ohshima (15)
- Ambient air pollution and development of allergic diseases and bronchial asthma. Y. Ishiura, et al. (23)
- Treatment strategy for severe refractory asthma. M. Hojo, et al. (29)
- Severe asthma and eosinophilic airway inflammation K. Wakahara (37)
- Impact of fungal colonization in the airway of allergic respiratory diseases H. Ogawa (47)
- Allergen immunotherapy - Current status and challenge K. Kawashima (55)
- Therapeutic planning of sublingual immunotherapy from our more than 500 treatment experiences in our clinic. A. Yuta, et al. (63)

## ORIGINALS :

- A case of lung injury caused by inhalation of dichloromethane D. Akahori, et al. (71)
- Future prospects of Japanese cedar pollen and Japanese cypress pollen dispersal based on the past pollen counts in Otsu city, Shiga. H. Kikuoka, et al. (77)
- Occupational anaphylaxis due to food allergy experienced in our hospital. K. Komatsuzaki, et al. (85)
- Pharyngolaryngeal symptoms in Japanese cedar/cypress pollinosis Y. Inuzuka, et al. (93)
- Allergic Rhinitis in Tokachi area of Hokkaido N. Bandoh, et al. (101)