

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OE A

Vol.26-2
2019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			
アレルギーのアジュバント作用	高井 敏朗	1	
総説			
環境真菌とアレルギー性気道疾患	浅野浩一郎	9	
総説			
花粉飛散測定の実状と課題、ならびに 花粉による全身への影響の検討	岡本 美孝	21	
総説			
COPDのフレイルとサルコペニアとその対策	塩谷 隆信	29	
総説			
環境アレルギーに対する免疫療法の現状と展望	永田 真、四宮 俊 相馬真智香	39	
原著			
パンケーキ症候群診断における 飽和食塩水浮遊法によるダニ検出の有用性の検討	小島 薫、岸川 禮子 児塔 栄子、小田真紀子 岡部 公樹、福嶋 健人 齋藤 明美、福富 友馬 本荘 哲、岩永 知秋	47	
原著			
天ぷら粉に混入したダニを原因とする アナフィラキシーの家族内発症例	竹下 裕理、小林このみ 小泉 佑太、三好 昭暉 杉本 直也、倉持美知雄 新井 秀宜、玉井 大地 立澤 直子、佐川 俊世 長瀬 洋之、山口 正雄 大田 健	57	
原著			
システアミン塩酸塩とパラフェニレンジアミンによる 職業性接触皮膚炎の1例	杉浦真理子、杉浦 啓二	63	
原著			
川崎市内におけるPM2.5／光化学オキシダントと 小児気管支喘息有病率の経年的変化の関連性	高柳 良太、坂元 昇	71	
原著			
吸入誘発試験により診断しえた加湿器肺の一例	眞鍋 亮、鈴木慎太郎 本間 哲也、伊田 瞳 中寫 賢尚、奥田健太郎 相良 博典	81	

原著 気管支喘息患者管理でのエゴグラムでの評価	藤田西上千田山下川畑平井寒川星屋古川御勢山本 悦生、英樹、修平、大亮、仁貴、一成、浩道、浩信、健一、久也、勝廣 石川西岡福地青木伊藤内藤小林河原嶋田東田 佳奈照平芳浩達也恭平古真克暢正明浩介有智	... 89
----------------------------------	--	--------

原著 気管支喘息患者において吸入ステロイドや他の薬剤効果の 後ろ向きフォローした肺機能検査値	藤田東田渡邊石川西願青木國立小林榊野平井仲地健阪中前田河原嶋田 悦生、有智、航大、佳奈、誠、達也、晃成、克暢、富藏、一成、俊博、恒宏、正明、浩介、 御勢西岡西上福地川畑伊藤寒川匹本星屋内藤西村日出子悟好史健一勝廣 久也照平英樹芳浩仁貴恭平浩道樹寿古真古真悟好史健一勝廣	... 97
--	---	--------

原著 ラテックスグローブおよびフルーツによる アレルギー性血管性浮腫をきたした調理師の1例	鶴巻寛朗、久田剛志 古賀康彦、矢富正清 齋藤悠、土橋邦生	...105
---	------------------------------------	--------

原著 難治性の経過を示した加水分解コムギ含有石鹼の 使用後に発症した小麦アレルギーの一例	鈴木慎太郎、眞鍋亮 福田陽佑、宮田祐人 神野恵美、大田進 本間哲也、田中明彦 相良博典	...111
--	---	--------

日本職業・環境アレルギー学会会則	121
日本職業・環境アレルギー学会役員	123
日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定	124

総 説

アレルゲンのアジュバント作用

高井敏朗

順天堂大学大学院医学研究科アトピー疾患研究センター

要 旨

ダニや花粉などの抗原がなぜ、アレルゲンとなるのか。アレルゲンの機能(酵素活性など)や共存する成分(脂質、糖関連分子、微生物由来物質など)には、IgEやTh2細胞に依存せずに哺乳類の粘膜上皮および皮膚のバリア機能を攪乱あるいは種々の細胞を刺激することによってTh2分化/IgE産生やアレルギー性炎症を誘導するものがある。広義のアジュバントとして感作成立とアレルギー発症に関わるアレルゲン関連物質とその作用について、最近の知見も網羅して解説する。

キーワード：アレルゲン、アジュバント、バリア破壊、自然免疫、プロテアーゼ、自然リンパ球

はじめに

アレルゲンの生化学的活性はバリアシステムや自然免疫システムを攪乱・刺激しアレルギー感作・発症を促進するアジュバントとして働く(図1)。初期に研究が進んだのはダニ由来のプロテアーゼアレルゲンであるが、近年に至るまで、花粉成分、キチン、糖類・糖鎖、ダニグループ2アレルゲン、ハウスダスト中の自然免疫系受容体リガンドなどのアジュバント活性が報告されている¹⁻³。分子機序や生体内での作用の解明などがすすめられており、基礎免疫学における重要な研究領域

となっている。

プロテアーゼ

1. ダニのプロテアーゼアレルゲン

ダニは種々のallergen sourceの中で、アレルゲンコンポーネント解析が最も進んでいる⁴。種々のダニ由来物質の生物活性(図2)は、バリア破壊や自然免疫応答を誘導することによってアジュバント作用を発揮し、Th2細胞分化とIgE産生の誘導へと連なる感作、さらには効果相における応答の促進に関与すると考えられている(図1)¹。

ダニ由来プロテアーゼは、上皮および皮膚の物理的および生化学的バリア機能を担う分子を切断、バリア機能を破壊する作用を有する。さらに、細胞に作用して自然免疫応答を誘導する。ダニ由来プロテアーゼ活性はタイト・ジャンクション分子を切断できる^{5, 6}。ま

〒113-8421

東京都文京区本郷2-1-1

高井 敏朗

TEL : 03-5802-1591

FAX : 03-3813-5512

E-mail : t-takai@juntendo.ac.jp

アレルゲンのアジュバント作用

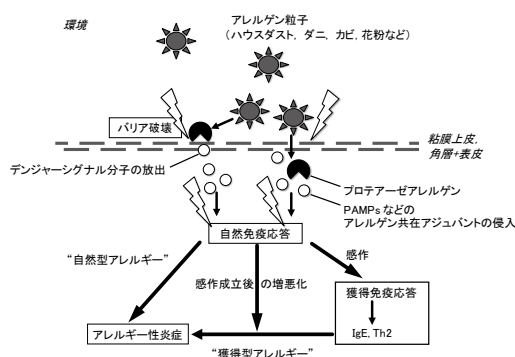


図1. 環境アレルゲン粒子に含有される生物活性は、アレルギー疾患の感作・発症・増悪を促進する。（文献1より改変）

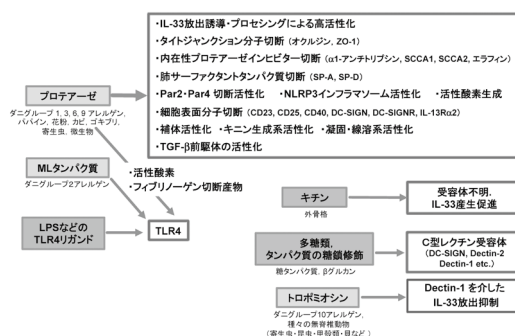


図2. ダニなどに由来するアジュバント分子

た、in vivoでのマウス皮膚バリア機能を減弱する⁷。テープストリッピング操作によるバリア機能低下は経時的に回復するが、プロテアーゼ活性を含有するダニやゴキブリ抽出物の塗布は、このバリア回復を遅延させることが報告されている⁸。

システインプロテアーゼであるダニグループ1主要アレルゲンは「アレルゲン自身の性質がアレルゲンになりやすさの原因である」ことを示唆する報告が最も蓄積しているアレルゲンである。3種類のグループ（グループ3, 6, 9）はセリンプロテアーゼである。ダニ由来システインプロテアーゼ活性依存的なIgE産生増強、マスト細胞・好塩基球、好酸球、好中球、気道上皮細胞・皮膚ケラチノサイトへの作用、気道平滑筋収縮反応の増強、免疫細胞上の表面分子の切断、内在性プロテアーゼインヒビターの切断、不活性TGF-β前駆体の活性型への転換、などが報告されている^{1,2}。ダニ由来セリンプロテアーゼについても、気道上皮細胞・皮膚ケラチノサイト・眼結膜上皮細胞の活性化、好酸球活性化、補体活性化能、プロテアーゼ活性化受容体（Par）2・Par4活性化などが報告されている^{2,9}。最近、ダニ等の環境アレルゲン由来のプロテアーゼがマウス血管内皮細胞等のIL-33前駆体

の放出を誘導するだけでなく、IL-33前駆体を切断して高活性型に変換することが明らかになった¹⁰。

2. 花粉・昆虫・カビ・寄生虫・微生物等に由来するプロテアーゼ

ダニと同様に他の種々のallergen sourceもプロテアーゼを含有（または生産）する^{2, 11, 12}。花粉プロテアーゼやカビ由来プロテアーゼアレルゲンによる上皮細胞間タイトジャンクション分子の切断が報告されている。ダニと同様に、ゴキブリや黄色ブドウ球菌のプロテアーゼは皮膚バリア破壊を誘導・促進する^{8, 13}。カビ*Alternaria*抽出物、トリプシン（セリンプロテアーゼ）、パパイシン（システインプロテアーゼ）が気道上皮細胞にthymic stromal lymphopoietin (TSLP) 産生を；プロテアーゼを含有するダニ、ブタクサ花粉、ゴキブリ、*Alternaria*、*Candida*、の各抽出物およびDer p 1、トリプシン、パパイシンが気道上皮細胞や鼻粘膜上皮細胞にIL-25放出または遺伝子発現を、それぞれ誘導すること、およびこれらにPar2が関与する、との報告がある¹⁴⁻¹⁶。

3. パパインを利用した解析

パパインは食品産業で用いられる果物パイヤ由来のシステインプロテアーゼであり職業性アレルゲンでもある。ダニ主要グループ1アレルゲンと同じファミリーのプロテアーゼであることから、プロテアーゼアレルゲンのモデルとしてしばしば利用される³。マウスにおいて高用量のパパインの経鼻投与は獲得免疫細胞に依存しない自然型アレルギー性気道炎症を誘導し、IL-33¹⁷や2型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2)¹⁸が重要な役割をになう。間隔をあけた複数回の中用量のパパイン経鼻投与では肺への好酸球浸潤だけでなくIgE/IgG1産生もIL-33に依存し、自然免疫と獲得免疫の協調により好酸球浸潤は最大化する¹⁹⁻²¹。また、好塩基球活性化への関与が報告されている^{19, 22-24}。

発症部位の異なる個々のアレルギー疾患の感作/発症へのプロテアーゼアレルゲンの関わり方は同じとは限らない。例えば、マウスモデルにおいて、パパインに対する経気道抗原感作で重要なIL-33^{19, 20}が経皮感作には必要ない^{25, 26}。一方、パパインのプロテアーゼ活性は経気道感作¹⁹と経皮感作^{25, 27}の両モデルにおいて、そして経皮感作後の低用量のパパイン吸入による気道炎症の効果相 (アレルギーマーチモデル)²⁸においても重要である。

ダニグループ2主要アレルゲン

グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分の糖脂質エンドトキシン (LPS) はTLR4のリガンドである。エンドトキシンがダニグループ2主要アレルゲンとの相互作用を介してTLR4を刺激しアレルギー発症や増悪化に関与する可能性が示唆されている。ダニグループ2主要アレルゲンは、哺乳類の自然免疫関連分子であるMD-2と構造上の類似性があり^{29, 30}、TLR4の本来のLPS認識コンポーネントであるMD-2の非存在下でTLR4と複合体を形成

しLPS刺激に対する応答を可能にするという報告がある (図2)³⁰。

ハウスダスト中の微生物由来アジュバント

ハウスダスト中には、ダニとは独立の環境微生物あるいはダニの共生微生物に由来する糖脂質、脂質、多糖類なども存在する。ハウスダスト中に存在するTLRリガンド、CD1リガンド、 β -グルカンなどはアレルギー性気道炎症モデルにおいてアジュバントとして働く (図3)。

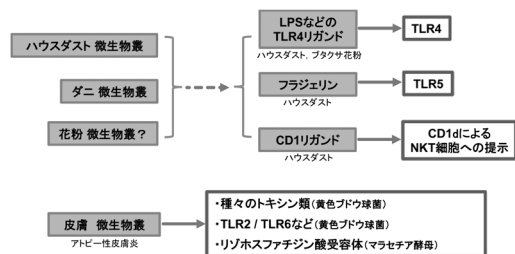


図3. 環境微生物に由来するアジュバント分子

1. TLRリガンド

ダニ抽出物吸入によるマウス喘息モデルのTLR4依存性の責任細胞は気道の構造細胞 (上皮細胞など) である^{14, 31}。ブタクサ花粉結膜炎マウスモデルのTLR4依存性と、in vitroでの結膜上皮細胞のブタクサ花粉抽出物刺激によるTLR4依存的TSLP産生誘導が報告されている¹⁴。細菌の鞭毛を構成するタンパク質であるフラジェリンはTLR5のリガンドである。ハウスダストはフラジェリンを含有しており、ハウスダスト吸入によるマウス喘息モデルがTLR5に依存することが報告された³²。表皮ケラチノサイトのフラジェリン刺激はTSLP産生を誘導する¹⁴。

2. CD1リガンド

NKT細胞はCD1分子に提示された糖脂質リガンドを認識する。最近、ハウスダストや花粉にNKT細胞活性化能が報告され

た^{33, 34}。欧州ヒノキ花粉シーズンに採取した患者血液中には、ヒノキ花粉由来のリン脂質をCD1分子拘束的に認識するT細胞と、花粉由来リン脂質に結合するIgEが検出される³⁵。

3. 皮膚微生物叢

アトピー性皮膚炎の増悪因子である黄色ブドウ球菌^{13, 36-38}やマラセチア属酵母は複数のアジュバントを生産する。

キチン

直鎖型の含窒素多糖高分子キチンは蠕虫、節足動物、真菌の重要な骨格成分であり、Th2性炎症誘導に関与する(図2)。キチンはTh2アジュバントとしての作用が報告されている^{14, 39}。キチンのマウス経鼻投与によってII型肺胞上皮細胞が増加し、その結果IL-33産生レベルが上昇する⁴⁰。

トロポミオシンによる制御

ダニのグループ10アレルゲンはトロポミオシンであり、様々な無脊椎動物(寄生虫・昆虫・甲殻類・貝など)と高い相同性を有し、IgE交差反応性も報告されているが、その臨床上の意義については不明な点が多い。最近、ダニグループ10アレルゲンを含む無脊椎動物のトロポミオシンがC型レクチン受容体(C-type lectin receptor, CLR)の一種であるDectin-1を刺激し、IL-33放出を抑制することが最近報告された⁴¹(図2)。前述したようにダニ由来産物にはプロテアーゼやキチンなどのIL-33放出・活性化を促進する分子種が含まれているが、このトロポミオシン-Dectin-1経路は健常個体では気道アレルギー等の抑制に働くと考えられる。一方、遺伝子多型によってDectin-1の発現量が低い個体、あるいは環境的要因によって発現量が低下した場合には、IL-33放出の抑制が効かず、アレルギー応答が起きやすくなると考えられ

る。

C型レクチン受容体リガンド

ピーナッツ・アレルゲンAra h 1は樹状細胞にCLRの一種であるDC-SIGNを介して作用し、Th2アジュバント活性を発揮するが、糖鎖除去により樹状細胞活性化能を失う⁴²。環境アレルゲンも修飾糖鎖によってDC-SIGNへ結合し樹状細胞刺激活性を有する(図2および4)⁴³。

ダニ抽出物刺激による気道上皮細胞のCCL20産生は多糖類/糖鎖リガンドの認識によるものであることが示唆された⁴⁴。ダニ抽出物による樹状細胞の刺激はcysteinyl-leukotrien産生を介して呼吸器への好酸球浸潤とTh2サイトカイン産生に関与し、この樹状細胞の応答はCLRの一種であるDectin-2によるダニ抽出物中の多糖類/糖鎖リガンドの認識を介することが示唆された⁴⁵。

花粉由来アジュバント

花粉由来のプロテアーゼ、TLR4リガンド、CD1リガンドなどについては前述したが、他にも以下の花粉由来アジュバントに関する報告がある(図4)。

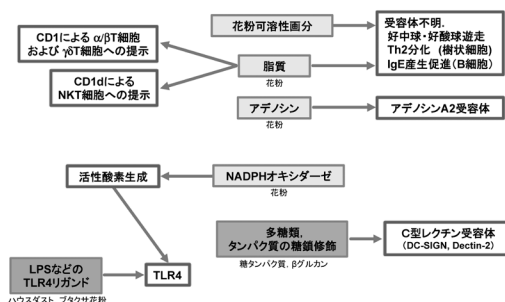


図4. 花粉に由来するアジュバント分子

1. NADPHオキシダーゼ

ブタクサ花粉NADPHオキシダーゼは、それ自身はアレルゲンではないが、その酵素活性は喘息や結膜炎マウスモデルでのアレルギー

一性炎症誘導に重要である⁴⁶。この酵素は他の花粉にも含有される¹²。

2. 脂質・アデノシン

花粉に含有される脂質には、好酸球や好中球を遊走・活性化したり、樹状細胞のIL-12産生を抑制しTh2アジュバントとして作用するものがある⁴⁷⁻⁴⁹。シラカバ花粉抽出物のメタボローム解析によって、アデノシンが脂質と並ぶTh2アジュバントとして同定された⁵⁰。アデノシンはA2受容体を介して樹状細胞に作用する。

おわりに

アレルギー由来/共在分子種の広義のアジュバント活性の作用機序の解明は基礎的に興味深いだけでなく、新しい治療・予防法の提案・開発につながる可能性がある。

謝辞

本論文の内容は第49回日本職業・環境アレルギー学会総会(中村陽一会長)のシンポジウム2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

- 高井敏朗. アレルゲンはなぜアレルゲンになるのか? : アレルゲンが引き起こすバリア破壊と自然免疫応答. 実験医学 27: 2713-2719, 2013
- Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. Allergol Int 60: 25-35, 2011
- 高井敏朗, 上條清嗣. IL-33とアレルゲン. 医学のあゆみ 252: 1226-1232, 2015
- Thomas WR. Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. Allergol Int 64: 304-311, 2015
- Wan H, Winton HL, Soeller C, et al.: Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. J Clin Invest 104: 123-133, 1999
- Wan H, Winton HL, Soeller C, et al.: The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronyssinus*. Clin Exp Allergy 31: 279-294., 2001
- Nakamura T, Hirasawa Y, Takai T, et al.: Reduction of skin barrier function by proteolytic activity of a recombinant house dust mite major allergen Der f 1. J Invest Dermatol 126: 2719-2723, 2006
- Jeong SK, Kim HJ, Youm JK, et al.: Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. J Invest Dermatol 128: 1930-1939, 2008
- Lin YP, Nelson C, Kramer H, et al.: The Allergen Der p3 from House Dust Mite Stimulates Store-Operated Ca(2+) Channels and Mast Cell Migration through PAR4 Receptors. Mol Cell 70: 228-241 e225, 2018
- Cayrol C, Duval A, Schmitt P, et al.: Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. Nat Immunol 19: 375-385, 2018
- Gunawan H, Takai T, Ikeda S, et al.: Protease activity of allergenic pollen of cedar, cypress, juniper, birch and ragweed. Allergol Int 57: 83-91, 2008
- Gunawan H, Takai T, Kamijo S, et al.: Characterization of proteases, proteins, and eicosanoid-like substances in soluble extracts from allergenic pollen grains. Int Arch Allergy Immunol 147: 276-288, 2008
- Hirasawa Y, Takai T, Nakamura T, et al.: *Staphylococcus aureus* extracellular protease causes epidermal barrier dysfunction. J Invest Dermatol 130: 614-617, 2010
- Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. Allergol Int 61: 3-17, 2012

- 15 Kouzaki H, Tojima I, Kita H, et al.: Transcription of interleukin-25 and extracellular release of the protein is regulated by allergen proteases in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 49: 741-750, 2013
- 16 Arizmendi NG, Abel M, Mihara K, et al.: Mucosal allergic sensitization to cockroach allergens is dependent on proteinase activity and proteinase-activated receptor-2 activation. *J Immunol* 186: 3164-3172, 2011
- 17 Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, et al.: IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 18581-18586, 2010
- 18 Halim TY, Krauss RH, Sun AC, et al.: Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. *Immunity* 36: 451-463, 2012
- 19 Kamijo S, Takeda H, Tokura T, et al.: IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *J Immunol* 190: 4489-4499, 2013
- 20 Halim TY, Steer CA, Matha L, et al.: Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* 40: 425-435, 2014
- 21 Halim TY, Hwang YY, Scanlon ST, et al.: Group 2 innate lymphoid cells license dendritic cells to potentiate memory TH2 cell responses. *Nat Immunol* 17: 57-64, 2016
- 22 Kamijo S, Nunomura S, Ra C, et al.: Innate basophil IL-4 responses against allergens, endotoxin, and cytokines require the Fc receptor gamma-chain. *J Allergy Clin Immunol* 137: 1613-1615 e1612, 2016
- 23 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* 40: 758-771, 2014
- 24 Sokol CL, Barton GM, Farr AG, et al.: A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol* 9: 310-318, 2008
- 25 Shimura S, Takai T, Iida H, et al.: Epicutaneous allergic sensitization by cooperation between allergen protease activity and mechanical skin barrier damage in mice. *J Invest Dermatol* 136: 1408-1417, 2016
- 26 Ochi H, Takai T, Shimura S, et al.: Skin treatment with detergent promotes protease allergen-dependent epicutaneous sensitization in a manner different from tape stripping in mice. *J Invest Dermatol* 137: 1578-1582, 2017
- 27 Iida H, Takai T, Hirasawa Y, et al.: Epicutaneous administration of papain induces IgE and IgG responses in a cysteine protease activity-dependent manner. *Allergol Int* 63: 219-226, 2014
- 28 Nishioka I, Takai T, Maruyama N, et al.: Airway inflammation after epicutaneous sensitization of mice requires protease activity of low-dose allergen inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 141: 2271-2273. e2277., 2018
- 29 Ichikawa S, Takai T, Yashiki T, et al.: Lipopolysaccharide binding of the mite allergen Der f 2. *Genes Cells* 14: 1055-1065, 2009
- 30 Trompette A, Divanovic S, Visintin A, et al.: Allergenecity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 457: 585-588, 2009
- 31 Hammad H, Chieppa M, Perros F, et al.: House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med* 15: 410-416, 2009
- 32 Wilson RH, Maruoka S, Whitehead GS, et al.: The Toll-like receptor 5 ligand flagellin promotes asthma by priming allergic responses to indoor allergens. *Nat Med* 18: 1705-1710, 2012
- 33 Wingender G, Rogers P, Batzer G, et al.: Invariant NKT cells are required for airway inflammation induced by environmental antigens. *J Exp Med* 208: 1151-1162, 2011
- 34 Abos-Gracia B, del Moral MG, Lopez-

- Relano J, et al.: *Olea europaea* pollen lipids activate invariant natural killer T cells by upregulating CD1d expression on dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 131: 1393-1399 e1395, 2013
- 35 Agea E, Russano A, Bistoni O, et al.: Human CD1-restricted T cell recognition of lipids from pollens. *J Exp Med* 202: 295-308, 2005
- 36 Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, et al.: Staphylococcus aureus Virulent PSMalpha Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe* 22: 667-677 e665, 2017
- 37 Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al.: Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 503: 397-401, 2013
- 38 Vu AT, Baba T, Chen X, et al.: *Staphylococcus aureus* membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes through the Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 pathway. *J Allergy Clin Immunol* 126: 985-993. 993.e981-983, 2010
- 39 Reese TA, Liang HE, Tager AM, et al.: Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. *Nature* 447: 92-96, 2007
- 40 Yasuda K, Muto T, Kawagoe T, et al.: Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 3451-3456, 2012
- 41 Gour N, Lajoie S, Smole U, et al.: Dysregulated invertebrate tropomyosin-dectin-1 interaction confers susceptibility to allergic diseases. *Sci Immunol* 3, 2018
- 42 Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, et al.: The major glycoprotein allergen from *Arachis hypogaea*, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant *in vitro*. *J Immunol* 177: 3677-3685, 2006
- 43 Hsu SC, Chen CH, Tsai SH, et al.: Functional interaction of common allergens and a C-type lectin receptor, dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin(DC-SIGN) , on human dendritic cells. *J Biol Chem* 285: 7903-7910, 2010
- 44 Nathan AT, Peterson EA, Chakir J, et al.: Innate immune responses of airway epithelium to house dust mite are mediated through beta-glucan-dependent pathways. *J Allergy Clin Immunol* 123: 612-618, 2009
- 45 Barrett NA, Rahman OM, Fernandez JM, et al.: Dectin-2 mediates Th2 immunity through the generation of cysteinyl leukotrienes. *J Exp Med* 208: 593-604, 2011
- 46 Boldogh I, Bacsí A, Choudhury BK, et al.: ROS generated by pollen NADPH oxidase provide a signal that augments antigen-induced allergic airway inflammation. *J Clin Invest* 115: 2169-2179, 2005
- 47 Traidl-Hoffmann C, Jakob T, Behrendt H. Determinants of allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 123: 558-566, 2009
- 48 Traidl-Hoffmann C, Mariani V, Hochrein H, et al.: Pollen-associated phytoprostanoids inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med* 201: 627-636, 2005
- 49 Kamijo S, Takai T, Kuhara T, et al.: Cupressaceae pollen grains modulate dendritic cell response and exhibit IgE-inducing adjuvant activity in vivo. *J Immunol* 183: 6087-6094, 2009
- 50 Gilles S, Fekete A, Zhang X, et al.: Pollen metabolome analysis reveals adenosine as a major regulator of dendritic cell-primed Th cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 127: 454-461, 2011

Adjuvant Activities of Allergens

Toshiro Takai

Atopy (Allergy) Research Center, Juntendo University Graduate School of Medicine

Abstract

Why do antigens such as mites and pollen become allergens? Some of the functions of allergens such as enzymatic activities and substances associated with allergens such as lipids, polysaccharide, and microbe-derived molecules subvert barrier function of mammalian mucosal epithelia and skin epidermis and stimulate various types of cells to promote Th2 differentiation, IgE production, and allergic inflammation. Here, I review recent findings on allergen-associated adjuvant molecules and their functions to promote Th2 sensitization and allergic effector responses.

Key words :

allergen, adjuvant, barrier disruption, innate immunity, protease, innate lymphoid cell

総 説

環境真菌とアレルギー性気道疾患

浅野浩一郎

東海大学医学部医学科 内科学系呼吸器内科学

要 旨

環境真菌のうち屋外に多い空中浮遊真菌アルテルナリア、クラドスポリウム、室内に多いペニシリウム、アスペルギルスは感作アレルゲンとしてアレルギー性気道疾患の病態に関わる重要な真菌である。さらに体内環境、特に皮膚あるいは粘膜の常在真菌であるカンジダ、マラセチア、トリコフィトンなども感作アレルゲンとなりうる。これらの真菌はIgE依存性の機序だけでなく、真菌由来のプロテアーゼや β グルカンなどがpathogen-associated molecular pattern(PAMP)として作用することで、喘息の発症・重症化の病態に関わっている。さらに、気道内に腐生する真菌はI型、III型アレルギー反応を誘導し、さらに気道内の好酸球のextracellular trap cell death (ETosis)を生じさせることで粘稠な好酸球粘液栓を形成し、中枢性気管支拡張などを伴うアレルギー性気管支肺真菌症をきたすこともある。このように、最近の研究によって真菌関連アレルギー性気道疾患の病態と臨床像が明らかになりつつある。

キーワード：真菌、重症喘息、アレルギー性気管支肺真菌症、アスペルギルス、pathogen-associated molecular pattern

アレルゲンとなる環境真菌 (表 1)

1. 体外環境真菌

吸入アレルゲンとして作用する真菌のうち主に屋外に存在するのはアルテルナリア (*Alternaria*) 属、クラドスポリウム (*Cladosporium*) 属である。神奈川県相模原市

での屋外浮遊真菌数の検討でもクラドスポリウムが24.9%、アルテルナリアが12.0%を占め、他の真菌はいずれも3.0%未満と少なかった¹⁾。クラドスポリウムは植物に主に寄生し、アルテルナリアは土壌中に存在する真菌である。6月から9月にかけての気温が高い時期に胞子の飛散量が顕著に増加するといわれているが、前述の相模原市での検討では梅雨期(4-6月)と秋期(9-10月)に加えて夏期に胞子飛散量が増加する年もあった。1日の中では午後に飛散胞子数が多く、明け方に最も飛散しやすい真正担子菌(キノコ類)と異なる。

室内環境中では、屋外から入り込むアル

〒259-1193

神奈川県伊勢原市下糟屋143

東海大学医学部 内科学系 呼吸器内科 医局

浅野浩一郎

TEL : 0463-93-1121 (内線2217)

FAX : 0463-93-0381

E-mail : ko-asano@tokai-u.jp

テルナリアやクラドスポリウムに加え、ペニシリウム (*Penicillium*) 属、アスペルギルス (*Aspergillus*) 属がハウスダスト中に検出されやすい。ペニシリウム、アスペルギルスは屋外真菌と異なり年間を通じて検出される²⁾。屋内の真菌孢子数は建物の湿度・換気と屋外真菌孢子数の2つの因子によって変化する。湿度の高い公共建造物中の68%でペニシリウムが、56%でアスペルギルスが検出されたとの報告³⁾がある一方で、アルテルナリアやクラドスポリウムの方が多く検出された家屋の報告もある⁴⁾。

表1. アレルゲンとなりうる真菌

真菌局在			属 (genus)	種 (species)
空中浮遊真菌	屋外	植物	クラドスポリウム <i>Cladosporium</i>	<i>C. cladosporioides</i> <i>C. herbarium</i>
		土壌	アルテルナリア <i>Alternaria</i>	<i>A. alternata</i>
	屋内	ハウスダスト	アスペルギルス <i>Aspergillus</i>	<i>A. flavus</i> , <i>A. vesicular</i> <i>A. fumigatus</i> , <i>A. niger</i>
			ペニシリウム <i>Penicillium</i>	<i>P. oxalicum</i> <i>P. crustosum</i> etc.
皮膚・粘膜常在真菌	皮膚		マラセチア <i>Malassezia</i>	<i>M. furfur</i> <i>M. sympodialis</i>
			トリコフィトン <i>Trichophyton</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. tonsurans</i>
	粘膜		カンジダ <i>Candida</i>	<i>C. albicans</i> <i>C. boidinii</i>

2. 体内環境真菌

このような空中浮遊真菌 (airborne fungi) に加え、体内環境真菌、特に皮膚・鼻腔においてはマラセチア (*Malassezia*) 属、トリコフィトン (*Trichophyton*) 属、口腔・消化管粘膜においてはカンジダ (*Candida*) 属の真菌がコロナイゼーション (腐生) しており、しばしばアレルゲンとして感作をきたす。

下気道内の常在真菌についての検討は少ないが、気管支肺胞洗浄液中の真菌DNAを次世代シーケンサーで解析 (マイコバイオーム解析) したところ、健康人では真正担子菌が、喘息患者ではアスペルギルスフミガータスが多数を占めたと報告されている⁵⁾。特にステロイドの全身投与が行われていた症例で真菌DNA量の増加がみられる。また、喀痰の

PCR解析では、抗真菌薬治療を受けていない真菌感作重症喘息患者87名中61名でアスペルギルスフミガータス遺伝子が検出できたとされ⁶⁾、気道にはアスペルギルスフミガータスが腐生しやすいと考えられる。

空中浮遊真菌と気道内真菌のプロフィールが異なる理由は、真菌分生子の形状と大きさの違いである程度説明できる。アルテルナリアやクラドスポリウムの分生子はラグビーボールの様な円形をしており、長径は15-60μmと大きい。一方、下気道病変をきたすアスペルギルスやペニシリウム、真正担子菌スエヒロタケの分生子は3-6μm大の球形である。真菌が下気道に腐生するもう一つの条件は、ヒトの体温下で発芽できることである。一般的な真菌の至適発芽温度は18-22℃と室温に近いが、アスペルギルスフミガータスやスエヒロタケの至適発芽温度はヒトの体温に近い^{7, 8)}。

喘息患者における真菌アレルゲン感作率

米国の喘息患者307名での研究では53名 (17.3%) が真菌抗原に感作されていたとされる⁹⁾が、重症患者ではその頻度がさらに高く、英国の重症喘息患者121名での検討では66%が何らかの真菌抗原に感作されていた¹⁰⁾。これは一般集団における真菌感作率としてアルテルナリア感作率が12.9%との米国NHANESⅢ研究¹¹⁾、日本赤十字社で献血をした20~50歳代の日本人男女800名で7種の真菌特異的IgE陽性率が12%であった我々の未発表データより明らかに高い。

我が国の喘息患者における検討でも同様に喘息患者における真菌アレルゲン感作率は一般集団より高い。その原因真菌 (図1) としては、35歳未満の喘息患者を対象とした検討でカンジダ (46%)、マラセチア (37%)、アルテルナリア (18%)、アスペルギルスフミガータス (10%) の順¹²⁾、東京都内の大学病院通院中の喘息患者 (平均年齢59歳) でカ

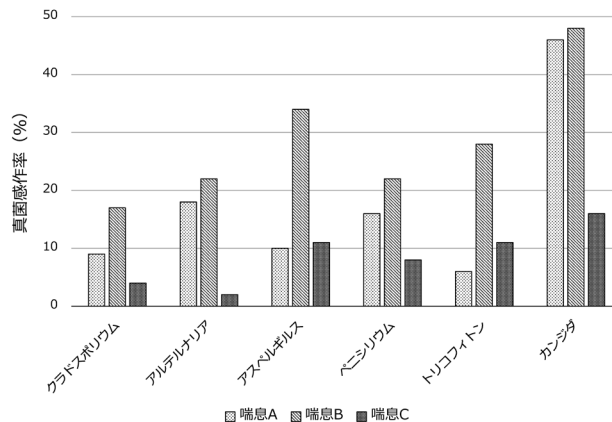


図1. 我が国における喘息患者の真菌感作率

喘息Aは神奈川県内の病院通院中の35歳未満の喘息患者を対象とした皮膚試験による検討¹²⁾、喘息Bは東京都内の大学病院通院中の喘息患者(平均年齢59歳)¹³⁾、喘息Cは成人重症喘息コホート(平均年齢61歳)¹⁴⁾での特異的IgEの検討で、各真菌に対する感作率を示す。

ンジダ(48%)、アスペルギルスフミガータス(34%)、トリコフィトン(28%)、アルテルナリア(22%)の順¹³⁾、我々の成人重症喘息コホート(平均年齢61歳)でカンジダ(16%)、トリコフィトン(11%)、アスペルギルス(11%)の順¹⁴⁾であり、粘膜・皮膚常在菌であるカンジダ、マラセチア、トリコフィトンへの感作率が高く、空中浮遊真菌ではアルテルナリア、アスペルギルスなどに対する感作率が比較的高い。

環境真菌と喘息の発症・増悪

(1) 環境真菌と喘息の発症

環境真菌と喘息発症との関連については相反する研究結果が報告されている。屋内真菌の多い環境は小児喘息発症に促進的に働く¹⁵⁾との多くの研究がある一方で、住環境における真菌叢多様性やハウスダスト中の酵母様真菌量は喘息発症に対して抑制的に働くとのデータもある^{16, 17)}。

(2) 真菌アレルギー感作と喘息の増悪

真菌感作と喘息の増悪については強いエビデンスがある^{18, 19)}。米国テキサス州での検討

では、真菌感作陽性の喘息患者ではICU入院を要した割合が13.2%と、真菌以外の抗原のみに感作されている患者あるいは非アトピー型喘息患者のICU入院率(3.4~3.7%)と比べて著しく高い⁹⁾。シンガポールで行われた別の研究では、アスペルギルス感作重症喘息の患者において、その他の抗原のみに感作、あるいは非アトピー型喘息の患者と比較してステロイド全身投与を要する増悪の回数が多く、一秒率が予測値の80%未満である場合が多かった²⁰⁾。我々の日本人重症喘息患者での検討でも、2種類以上の真菌に感作されている患者では他の重症喘息患者よりさらに喘息コントロールが不良であった¹⁴⁾。

(3) 屋外真菌量と喘息の増悪

屋外真菌量と喘息増悪との関連についても繰り返し示されている。興味深いことに、屋外真菌量の増加に伴う喘息症状の悪化は真菌感作とは関係がなく生じるとしている報告もある。一例を挙げると、オーストラリアにおける屋外真菌胞子数をモニターした検討で、大気中の浮遊胞子数の増加時期と一致して喘息のために入院する小児の数は増加し、特に

真菌感作例でそのリスクは大きい、真菌感作陰性例でも喘息による入院は増加した²¹⁾。このように非感作例でも喘息の増悪がおきるのは、IgEを介さない真菌による気道の刺激作用を介していると思われる。

屋内真菌量と喘息の増悪との関連についてはペニシリウム属の真菌量との関連を示唆する報告はあるものの²²⁾、屋外真菌量のように変動が大きいいためか、はっきりとした結論は未だ出ていない¹⁸⁾。室内の真菌アレルギー量と最も関連するのは建物内の湿度であり、真菌量の抑制には水漏れ・結露の予防、十分な換気などが必要であるが、このような建物への介入効果についてのメタアナリシスでは喘息症状の軽減効果が示唆されている²³⁾。

真菌関連喘息の重症化機序

(1) 真菌による気道炎症・気道過敏性亢進作用に関わる分子

真菌種によって、真菌暴露によって生じる気道炎症や抗原感作の程度は異なる。実験的に樹状細胞あるいはマウス気道内に種々の真菌胞子を作用させた検討では、アルテルナリアが最も炎症惹起作用が強かった²⁴⁾。アルテルナリア属には、気道上皮細胞のIL-33産生を介した2型自然リンパ球依存性気道炎症を誘導する作用がある²⁵⁻²⁸⁾。この作用はアルテルナリアに特有のセリンプロテアーゼ活性を介していると考えられる²⁸⁾。

アスペルギルス属、特にアスペルギルスフミガータスにも同様にプロテアーゼアレルギーは複数存在しており、Asp f 5 (マトリックスメタロプロテアーゼ) やAsp f 13 (セリンプロテアーゼ) を欠損したアスペルギルス菌株で作成した喘息モデルでは、好酸球性気道炎症や気管支リモデリングは顕著に減弱する²⁹⁾。しかし、アルテルナリアと比較すると2型自然リンパ球の誘導作用は乏しく、それ以外のいくつかの分子機構の関与が提唱

されている。一つはアスペルギルスフミガータスが持つ糖脂質asperamide Bの関与で、invariant NKT細胞を活性化し、気道過敏性亢進をきたす³⁰⁾。また、好塩基球からのB細胞活性化因子 (B-cell-activating factor: BAFF) の発現を誘導し、IgE産生を亢進させるともいわれている³¹⁾。

(2) IL-17経路を介した機序

真菌は菌体上に β グルカンなどのPAMP (pathogen-associated molecular pattern) を発現しており、これらがIL-17経路を介した炎症を惹起する。マウスにアスペルギルス胞子を繰り返し気道内投与すると好酸球性気道炎症をきたすが、この反応はIL-17欠損マウスでは減弱する³²⁾。さらに最近、ダニ抗原とアスペルギルス胞子をマウス気道内に投与するモデルにおいて、IL-17が気道炎症だけでなく、ステロイド抵抗性にも関与することを示唆することが報告されている³³⁾。このモデルでは、ダニ抗原はTh2サイトカインの誘導と好酸球性気道炎症をきたすが、アスペルギルス胞子はTh2サイトカインに加えてIL-17A、IL-17F、IL-22といったTh17サイトカインの産生亢進と好酸球・好中球混合性の気道炎症をきたし、さらに両者を同時投与すると好酸球性気道炎症が著しく増強し、強い気道過敏性亢進が生じる。 β グルカンの一種であるcurdlanは単独ではアスペルギルス胞子のような2型気道炎症の誘導作用はないが、Dectin-1受容体を介してTh17サイトカイン産生を誘導し、ダニ抗原によるTh2反応をIL-17受容体依存性に増幅するとともにステロイド抵抗性を誘導する。

(3) 腸管内カンジダ腐生による喘息重症化機序

口腔・消化管粘膜に腐生するカンジダは吸入アレルギーとして作用することはないにも関わらず、以前からカンジダ感作と喘息の重症度との関連が指摘されていた。最近になってこの機序が明らかになりつつある。カンジ

ダが腸管内に定着したマウスにアレルゲンの気道内投与を反復すると、より強い好酸球性気道炎症、Th2サイトカイン産生、IgE産生をきたす³⁴⁾。この反応は腸管内および血清中のプロスタグランジンE₂産生を介した肺胞マクロファージのM2マクロファージへの分化が関与しているとされている³⁵⁾。一方、経口抗真菌薬治療は腸管真菌叢の変化(dysbiosis)をきたし、抗真菌薬耐性真菌の増加に伴ってアレルギー性気道炎症を増悪させるとの報告もあり³⁶⁾、臨床応用にはさらなる検討が必要であろう。

アレルギー性気管支肺真菌症

環境真菌が起すアレルギー性気道疾患には喘息以外にアレルギー性気管支肺真菌症(allergic bronchopulmonary mycosis: ABPM)がある。主に成人喘息に合併する疾患で、欧米では嚢胞線維症患者に合併することも多い。真菌感作重症喘息とは異なり、分生子(孢子)として吸入された真菌(糸状菌)が気道内で発芽・腐生し、I型アレルギーだけでなくIII型アレルギー反応を誘発することがその病態形成に重要である^{37, 38)}。そのため、末梢血好酸球数增多症や高IgE血症、特異的IgE抗体に加え、IgG抗体・沈降抗体も陽性となる。また、気管支内に真菌菌糸を含む好酸球性粘液栓が形成されることが特徴的であり、それによって中枢性気管支拡張(central bronchiectasis)をしばしばきたす。再発を繰り返し、放置すれば肺の線維化から呼吸不全に至る³⁹⁾。

15歳以降で発症し、それ以前の年齢では喘息を合併していてもABPAを発症することは稀である。このことは、好酸球性副鼻腔炎・中耳炎、アスピリン喘息(Aspirin exacerbated respiratory disease)、慢性好酸球性肺炎などの好酸球性上・下気道疾患がいずれも成人発症であることと奇妙に合致しており、これらの成人発症好酸球性気道疾患に

共通する背景病態があることが示唆される。

1952年に気管支肺アスペルギルス症(bronchopulmonary aspergillosis)としてHinsonら⁴⁰⁾によってはじめて報告されたように、アスペルギルスフミガータスが原因真菌となるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症(allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA)が多い。他のアスペルギルス属真菌(アスペルギルス フラバスなど)やペニシリウム(*Penicillium*)属、キノコ(真性担子菌)の一種であるスエヒロタケ(*Schizophyllum commune*)などの他の糸状菌でも発症する⁴¹⁾。しかし、アルテルナリア属やクラドスポリウム属によってABPMを発症することは稀であり、これは前述のように真菌胞子のサイズ、至適発芽温度によって下気道内へ到達してそこで発芽できないためと考えられる。

ABPMにおける好酸球粘液栓の特性

ABPMの病理学的特徴は真菌菌糸を含む好酸球性粘液栓(allergic mucin)の気管支内への嵌頓である⁴²⁾。好酸球性粘液栓は組織学的にはフィブリンの滲出とともに、多数の好酸球やCharcot-Leyden結晶の集簇した構造物が多数認められ、縦の本様構造を示すこともある。真菌は粘液栓内に散見される程度で、真菌感染症のように真菌が密に集簇することはない。

Boskenらは、好酸球性粘液栓もしくは高度の好酸球浸潤を伴う気管支中心性肉芽腫症が確認され、病変内に組織侵襲を示さない真菌が見出された場合、ABPMとして診断してよいとする病理学的なABPMの診断基準を提唱した⁴³⁾。ただ、気管支中心性肉芽腫症、好酸球性肺炎、器質化肺炎などの末梢肺の病変は、好酸球性粘液栓から真菌もしくは真菌の産生物が経気道的に散布されたことにより引き起こされる二次的病変であり、また気管支拡張は好酸球性炎症によって脆弱化した気管

支壁が粘液栓によって外方に圧排されて生じると考えられる⁴⁴⁾。つまり、ABPMの一義的な病変は従来の診断基準に含まれている中枢性気管支拡張や肺浸潤影ではなく、好酸球性粘液栓である。真菌の腐生に伴って生じた好酸球性粘液栓が既存構造を外側に圧排するという現象はアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎においても認められ、副鼻腔周囲の骨構造を偏位させる。

好酸球性粘液栓でこのように高い粘稠性が生じる機序として、好酸球のextracellular trap cell death (ETosis) の関与が注目されている。ETosisはもともととは好中球が核内のクロマチンと顆粒蛋白 (neutrophil extracellular traps: NETs) を放出する生体防御システムとして報告された⁴⁵⁾。好中球以外の細胞もETosisをおこしてクロマチンを細胞外に放出するが、好酸球も同様である。Uekiらは好酸球のETosisについて精力的に検討を行い⁴⁶⁾、好酸球が放出するextracellular trapは好中球のNETsより凝集した構造をとり、粘稠度が高いことを示している。好酸球はアスペルギルス胞子によってETosisをおこすこと、ABPA患者の好酸球性粘液栓に細胞外DNAとシトルリン化ヒストンがみられることが確認されており、ABPM気道における粘稠好酸球性粘液栓の形成にETosisが関与していることが示唆される⁴⁷⁾。

日本人ABPAの臨床像

原因真菌が異なれば臨床像が異なることはありうるが、同じアスペルギルスが原因のABPAで比較してみても、日本人や韓国などの東アジア圏でみられるABPAは従来考えられていたABPAや多くの文献があるインド人のABPAと比較して臨床像にいくつか明白な違いがある⁴⁸⁻⁵⁵⁾ (表2)。最も大きな違いはABPA患者の年齢である。インドのABPA患者の年齢中央値は30歳台であるが^{48-50, 54)}、日本、韓国のABPA患者の年齢中央値は50-60

歳台である^{51, 53, 55)}。これはABPAの発症年齢の違いによって生じており、日本では50歳以降でABPAを発症した症例が全体の2/3を占める⁵³⁾。インドにおいては気候・衛生状態から環境真菌への暴露量が多く、そのためより早期にABPAを発症するのかもしれない。また、日本の症例では先行病態としての喘息の発症自体が40歳前後と遅いことが、喘息を小児期に発症し成人後比較的早期にABPAを発症するインドと比べ、ABPAの発症を遅らせている可能性も考えられる。

表2. 東アジア(日本、韓国)と南アジア(インド)のABPAの臨床像

	日本・韓国の ABPA (文献 51-53, 55)	インドの ABPA (文献 48-50, 54)
年齢	57~64 歳	31~47 歳
女性の割合	20~57%	36~60%
喘息合併率	67~100%	80~100%
喘息発症後の年数	14~31 年	6~12 年
末梢血好酸球数、/ μ L	580~1,198	847~1,271
血清総 IgE 値、IU/mL	927~1,913	5,015~10,450
総 IgE>1,000 IU/mL	50~81%	100%
沈降抗体陽性率	73~77%	50~100%
真菌培養陽性率	59~60%	63~69%
浸潤影	20~100%	43~95%
中枢性気管支拡張	80~98%	69~100%

2つめの違いは背景疾患である。欧米でABPAの背景疾患として多い嚢胞性線維症が稀であることは言うまでもないが、さらに日本人のABPAでは喘息も合併していない症例を約20%に認めた⁵³⁾。病理学的に診断したABPM症例では17例中7例(41%)で喘息、嚢胞性線維症のいずれも合併していなかったとの報告もある⁵¹⁾。

3つめの違いは血清総IgE値である。ABPM患者では特異的IgEが陽性となるだけでなく、総IgE値も高値となることが知られ、真菌感作重症喘息よりもその上昇が顕著である。さらに診断のみならず、病勢の把握にも血清総IgE値は有用なバイオマーカーとなる。ただ、わが国には血清総IgE値が比較的低いABPM症例が多く、本邦におけるABPM

症例の33%では、血清総IgE値は国際真菌学会ISHAM (International society for human animal mycology) のABPA診断基準³⁷⁾でカットオフ値としている1,000IU/mLを下回る⁵³⁾。

4つめの違いは原因真菌である。アスペルギルス属が検出される頻度は60%-70%と海外とはほぼ同じであるが、日本のABPAの特徴として喀痰からスエヒロタケも検出される場合が10%前後ある⁵³⁾。

ABPMの診断

本疾患の診断基準としては、1977年に発表されたRosenbergらの診断基準が長年用いられてきた⁵⁶⁾。これはABPAが疑われた20症例を基に提案された基準であり、①喘息、②末梢血好酸球増多、③アスペルギルス抗原に対する即時型皮膚反応陽性、④アスペルギルス抗原に対する沈降抗体陽性、⑤血清総

IgE値上昇、⑥肺浸潤影の既往、⑦中枢性気管支拡張、からなり、7項目全てを確実例、①～⑥の6項目を満たす場合をほぼ確実例とする診断基準である。特異度は高いが、先に述べたように喘息や血清総IgE値上昇などを伴わない症例があることから、感度がかなり低く、日本の専門医がABPMあるいはその疑いと考える症例の半数以下しか該当しない(未発表データ)。2013年には、前述のISHAMが新しい診断基準を提案した³⁷⁾。喘息あるいは嚢胞線維症を有する症例で、①アスペルギルス抗原に対する即時型皮膚反応陽性あるいは特異的IgE陽性、②1,000IU/mL以上の高IgE血症を必須項目とし、さらに③アスペルギルスに対する沈降抗体あるいは特異的IgG陽性、④ABPAに合致する画像所見、⑤末梢血好酸球増多、の3項目中2項目を満たす場合にABPAと診断する。この基準では感度は80%台まで上昇するが、特異度は低

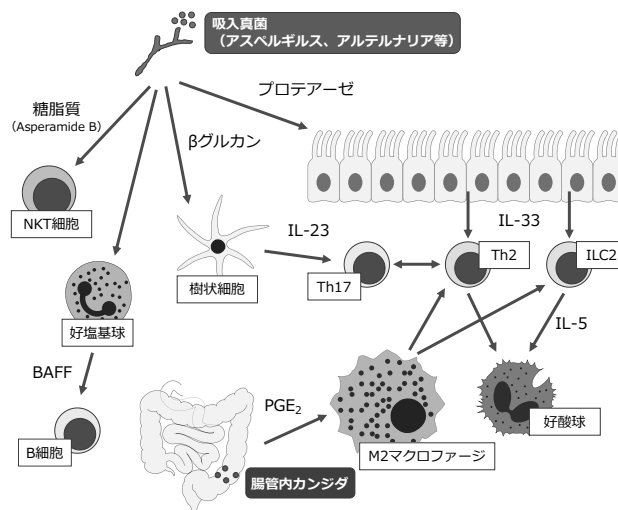


図2. 真菌による喘息重症化機序(文献57より引用)

真菌孢子・菌糸はプロテアーゼやβグルカンなどのPAMP(pathogen-associated molecular pattern)を発現しているため、気道内に吸入されると気道上皮細胞や樹状細胞を活性化する。これによってTh2細胞、2型自然リンパ球(ILC2)、Th17細胞が活性化され、好酸球性気道炎症の悪化をきたす。アスペルギルスにおいてはAsperamide Bという糖脂質が活性化したNKT細胞によっても気道過敏性亢進がもたらされる。一方、腸管内のカンジダなどの真菌はプロスタグランジンE2産生を介してM2マクロファージへの分化を誘導することで、Th2/ILC2細胞の分化・活性化を誘導する。

下する。また、これらはアスペルギルスフミガータスによるABPAに特化した診断基準であるため、日本医療研究開発機構 (AMED) のABPM調査研究班では、他の真菌によるABPMにも当てはめることが可能で、本邦での全国調査の結果を踏まえて感度・特異度もより向上した新・診断基準を準備中である。

おわりに

屋外、屋内環境に加え、体内環境にも多くの真菌が生息しており、ヒトはそれらの真菌菌体との接触を繰り返してきた中で生体防御機構としての抗真菌免疫応答を発達させてきたと考えられる。近年のアレルギー疾患増加をきたしている生活環境の変化は環境真菌に対する免疫応答も変化させ、真菌関連アレルギー性気道疾患は今後さらに増加すると予測される。このような中で、体内外の環境真菌を評価し、制御する手法を明らかにしていくことが、今後の重要な課題であると考えられる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：日本医療研究開発機構 (AMED) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業より研究助成 (19ek0410055) を得た。

引用文献

- 1) 齋藤 明美, 高鳥 美奈子, 高鳥 浩介, 谷口 正実. 1993年から2013年まで20年間の相模原地区における空中飛散真菌の推移. アレルギー 2015; 64: 1313-22.
- 2) Twaroch TE, Curin M, Valenta R, et al. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. Allergy Asthma Immunol Res 2015; 7: 205-20.
- 3) Gravesen S, Nielsen PA, Iversen R, et al. Microfungal contamination of damp buildings--examples of risk constructions and risk materials. Environ Health Perspect 1999; 107 Suppl 3: 505-8.
- 4) Meng J, Barnes CS, Rosenwasser LJ, et al. Identity of the fungal species present in the homes of asthmatic children. Clin Exp Allergy 2012; 42: 1448-58.
- 5) Fraczek MG, Chishimba L, Niven RM, et al. Corticosteroid treatment is associated with increased filamentous fungal burden in allergic fungal disease. J Allergy Clin Immunol 2017.
- 6) Farrant J, Brice H, Fowler S, et al. Fungal sensitisation in severe asthma is associated with the identification of *Aspergillus fumigatus* in sputum. J Asthma 2016; 53: 732-5.
- 7) Araujo R, Rodrigues AG. Variability of germinative potential among pathogenic species of *Aspergillus*. J Clin Microbiol 2004; 42: 4335-7.
- 8) Imtiaj A, Jayasinghe C, Lee GW, et al. Physicochemical Requirement for the Vegetative Growth of *Schizophyllum commune* Collected from Different Ecological Origins. Mycobiology 2008; 36: 34-9.
- 9) Medrek SK, Kao CC, Yang DH, et al. Fungal Sensitization Is Associated with Increased Risk of Life-Threatening Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1025-31 e2.
- 10) O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. BMC Pulm Med 2005; 5: 4.
- 11) Arbes SJ, Jr., Gergen PJ, Elliott L, et al. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 377-83.
- 12) Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. Allergol Int 2015; 64: 321-31.
- 13) Tanaka A, Fujiwara A, Uchida Y, et al. Evaluation of the association between sensitization to common inhalant fungi and poor asthma control. Ann Allergy Asthma Immunol 2016; 117: 163-8 e1.

- 14) Masaki K, Fukunaga K, Matsusaka M, et al. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 253-7.
- 15) Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, et al. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e47526.
- 16) Behbod B, Sordillo JE, Hoffman EB, et al. Asthma and allergy development: contrasting influences of yeasts and other fungal exposures. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 154-63.
- 17) Tischer C, Weigl F, Probst AJ, et al. Urban Dust Microbiome: Impact on Later Atopy and Wheezing. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1919-23.
- 18) Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, et al. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 6-20.
- 19) Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, et al. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 748-56.
- 20) Goh KJ, Yii ACA, Lapperre TS, et al. Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy* 2017; 10: 131-40.
- 21) Tham R, Vicendese D, Dharmage SC, et al. Associations between outdoor fungal spores and childhood and adolescent asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1140-7 e4.
- 22) Pongracic JA, O'Connor GT, Muilenberg ML, et al. Differential effects of outdoor versus indoor fungal spores on asthma morbidity in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 593-9.
- 23) Sauni R, Verbeek JH, Uitti J, et al. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD007897.
- 24) Vincent M, Percier P, De Prins S, et al. Investigation of inflammatory and allergic responses to common mold species: Results from in vitro experiments, from a mouse model of asthma, and from a group of asthmatic patients. *Indoor Air* 2017; 27: 933-45.
- 25) Castanhinha S, Sherburn R, Walker S, et al. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 312-22 e7.
- 26) Doherty TA, Khorram N, Chang JE, et al. STAT6 regulates natural helper cell proliferation during lung inflammation initiated by *Alternaria*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: L577-88.
- 27) Kouzaki H, Iijima K, Kobayashi T, et al. The danger signal, extracellular ATP, is a sensor for an airborne allergen and triggers IL-33 release and innate Th2-type responses. *J Immunol* 2011; 186: 4375-87.
- 28) Snelgrove RJ, Gregory LG, Peiro T, et al. *Alternaria*-derived serine protease activity drives IL-33-mediated asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 583-92 e6.
- 29) Namvar S, Warn P, Farnell E, et al. *Aspergillus fumigatus* proteases, Asp f 5 and Asp f 13, are essential for airway inflammation and remodelling in a murine inhalation model. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 982-93.
- 30) Albacker LA, Chaudhary V, Chang YJ, et al. Invariant natural killer T cells recognize a fungal glycosphingolipid that can induce airway hyperreactivity. *Nat Med* 2013; 19: 1297-304.
- 31) Boita M, Heffler E, Pizzimenti S, et al. Regulation of B-cell-activating factor expression on the basophil membrane of allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 208-12.

- 32) Zhang Z, Biagini Myers JM, Brandt EB, et al. beta-Glucan exacerbates allergic asthma independent of fungal sensitization and promotes steroid-resistant TH2/TH17 responses. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 54-65 e8.
- 33) Ito T, Hirose K, Norimoto A, et al. Dectin-1 Plays an Important Role in House Dust Mite-Induced Allergic Airway Inflammation through the Activation of CD11b+ Dendritic Cells. *J Immunol* 2017; 198: 61-70.
- 34) Noverr MC, Noggle RM, Toews GB, et al. Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses. *Infect Immun* 2004; 72: 4996-5003.
- 35) Kim YG, Udayanga KG, Totsuka N, et al. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE(2). *Cell Host Microbe* 2014; 15: 95-102.
- 36) Wheeler ML, Limon JJ, Bar AS, et al. Immunological Consequences of Intestinal Fungal Dysbiosis. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 865-73.
- 37) Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 850-73.
- 38) Asano K, Kamei K, Hebisawa A. Allergic bronchopulmonary mycosis-pathophysiology, histology, diagnosis, and treatment. *Asia Pac Allergy* 2018; 8: e24.
- 39) Chetty A. Pathology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front Biosci* 2003; 8: e110-4.
- 40) Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7: 317-33.
- 41) Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: a global overview. *Crit Rev Microbiol* 2014; 40: 30-48.
- 42) Katzenstein AL, Liebow AA, Friedman PJ. Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction, and hypersensitivity reactions to fungi. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 497-537.
- 43) Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA, et al. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 216-22.
- 44) Hebisawa A, Tamura A, Kurashima A, et al. [Pathologic reconsideration on allergic bronchopulmonary aspergillosis and mycosis]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998; 36: 330-7.
- 45) Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-5.
- 46) Ueki S, Konno Y, Takeda M, et al. Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: Their presence in secretions and functional attributes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 258-67.
- 47) Muniz VS, Silva JC, Braga YAV, et al. Eosinophils release extracellular DNA traps in response to *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 571-85 e7.
- 48) Agarwal R, Khan A, Gupta D, et al. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. *PLoS One* 2010; 5: e15346.
- 49) Behera D, Guleria R, Jindal SK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a retrospective study of 35 cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1994; 36: 173-9.
- 50) Chakrabarti A, Sethi S, Raman DS, et al. Eight-year study of allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Indian teaching hospital. *Mycoses* 2002; 45: 295-9.
- 51) Ishiguro T, Takayanagi N, Kagiya N, et al. Clinical characteristics of biopsy-proven allergic bronchopulmonary mycosis: variety in causative fungi and laboratory findings. *Intern Med* 2014; 53: 1407-11.
- 52) Kim JH, Jin HJ, Nam YH, et al. Clinical features of allergic bronchopulmonary aspergillosis in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 305-8.
- 53) Oguma T, Taniguchi M, Shimoda T, et al.

- Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Japan: A nationwide survey. *Allergol Int* 2018; 67: 79-84.
- 54) Prasad R, Garg R, Sanjay, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review of 42 patients from a tertiary care center in India. *Lung India* 2009; 26: 38-40.
- 55) Tanimoto H, Fukutomi Y, Yasueda H, et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 381.
- 56) Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14.
- 57) 浅野浩一郎 真菌関連喘息とその重症化機構
医学のあゆみ 2018; 255: 827-31.

Environmental fungi and allergic airway diseases

Koichiro Asano

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine
Tokai University School of Medicine

Abstract

Among environmental fungi, outdoor airborne fungi such as *Alternaria* and *Cladosporium* spp., as well as indoor fungi such as *Penicillium* and *Aspergillus* spp. are important allergens for the pathology of allergic airway diseases such as asthma. In addition, commensal fungi in the gastrointestinal tracts and/or the skin such as *Candida*, *Malassezia*, and *Trichophyton* spp. can also act as allergens. These fungi have some impact on the onset and severity of asthma, not only by IgE-dependent mechanisms but also with inflammation induced by their pathogen-associated molecules such as proteases and β -glucan. Furthermore, some filamentous fungi colonized in the airways can induce not only Type I but also Type III allergic reactions, cause extracellular trap cell death (ETosis) of eosinophils and the formation of viscous mucous plugs in the airway lumen, resulting in the development of allergic bronchopulmonary mycosis. Evaluation and control of environmental fungi would be important for the prevention and control of allergic airway diseases.

Keywords:

Fungi; Severe asthma; Allergic bronchopulmonary mycosis; Aspergillus; Pathogen-associated molecular pattern

総 説

花粉飛散測定の現状と課題、ならびに花粉による全身への影響の検討

岡本美孝

千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

要 旨

依然として花粉症の患者数が増加している。当然、症状の強さは花粉飛散数に大きな影響を受ける。国内ではスギ花粉が大きな原因アレルゲンとなっているが、空中花粉濃度の測定にはいくつかの方法がある。ダーラム法は重力法でワセリンを塗布したプレパラートを24時間屋外に放置し、落下した花粉を顕微鏡下に目視でカウントする。測定単位は「個/cm²」で示される。設置が容易で費用負担も少なく、国内では従来から広く用いられているが、測定には一定の修練が必要である。

これまで、花粉飛散量と花粉症患者の鼻症状の強さとの関連については十分に検討されてこなかった。花粉飛散が始まると当然、治療介入があり、直接関連を検討することは困難である。最近、スギ花粉症に対する舌下免疫療法について国内で開発のために複数の臨床試験が実施された。その試験の参加者は原則、他の花粉症治療薬の使用が禁止されている。そこで、実施された舌下免疫療法の臨床試験にプラセボ群として参加した患者の鼻症状と花粉飛散数との関連をretrospectiveに検討した。2007年から2012年までのスギ花粉飛散6シーズンの検討では、年により花粉飛散量、花粉飛散パターンは大きく異なり、症状の強さにも大きな違いが認められた。舌下免疫療法の6試験を解析したところ、いずれのシーズンも花粉飛散初期には、花粉飛散量と鼻症状には有意な関連が認められたが、花粉飛散ピーク期は飛散量の多少に関わらず、鼻症状スコアは大きな変動を示さず、飛散量との関連は明らかではなかった。一方、舌下免疫療法の実薬群では花粉飛散初期はプラセボ群と鼻症状の強さに違いは認められず、飛散ピーク時には有意な症状の改善が認められていた。

その他、自動花粉測定器の有用性と課題、自動花粉測定機によるリアルタイムモニターを利用したシーズン中の花粉曝露量のlife styleによる違いの検討、また、花粉飛散室を用いたスギ花粉による下気道も含めた全身への影響について知見をまとめた。

キーワード：スギ花粉、花粉症、バーカード法、花粉飛散測定、花粉飛散室

〒260-8670

千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学大学院医学研究院

耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

岡本 美孝

TEL : 043-222-7171 (代)

e-mail : yokamoto@faculty.chiba-u.jp

○緒言

花粉症患者の増加が国内外で指摘されているが、背景には世界的な地球温暖化の存在も指摘されている。国内では患者数が多いのは何と言ってもスギ花粉による花粉症である。症状の強さは花粉飛散数に大きな影響を受け

るが、国内での花粉飛散測定は従来、ボランティアに頼っていた部分が大きく、今後、どのように測定態勢を整えていくのかは大きな課題である。これまで、行ってきた様々な検討から、花粉飛散数と症状との関連、花粉飛散測定の課題、花粉曝露が下気道に与える影響についての結果を報告する。

○ダーラム法による花粉飛散の測定

空中花粉飛散の測定には、国内では通常ダーラム法と呼ばれる方法が用いられている。重力法とも言われ、ワセリンを塗ったスライドガラスを図1のような円盤に挟まれたところに24時間設置し、その後に回収してスライドガラス上の花粉を染色後に検鏡してカウントする(図1)。1平方cm当たりのカウント数が前日の花粉飛散数として表現され、シーズンに初めて1個以上/cm²花粉飛散が続いた日の最初の日を飛散開始日とし、0個の測定が3日続いた日の前日を花粉飛散終了日として定義されている。

○スギ花粉飛散数と鼻症状

花粉飛散数と出現する花粉症の症状の強さの関連については明らかにはなっていない。症状が出現すれば当然治療介入があることか

ら検討そのものが容易ではない。ただ、近年国内でも治療法の開発にはプラセボ対照比較試験が行われ、プラセボ群には原則として救済薬の投与以外には治療は行われていない。言うまでもなく、プラセボというのは薬効の無いもので、検証したい薬剤と色や形態などが識別できないように作られている。千葉大学で行ったスギ花粉舌下免疫療法の有効性を検討する比較試験、あるいはその後の製薬企業による臨床第3相治験では、シーズンを通しての詳細な鼻症状が記録されている²⁾。これらの試験では、実際には救済薬はほとんど使用されていなかった。プラセボ効果を見逃すことは出来ないものの、日ごとのプラセボ群の患者の鼻症状の強さと花粉飛散数の関連を検討することでシーズンに亘る花粉飛散数と花粉症の鼻症状の強さの関連を明らかに出来るものと考えられた¹⁾。図2には2007年から2012年までに千葉大学医学部の屋上で測定したスギ花粉飛散数と、プラセボ投与群で見られた鼻症状との関連を示している。年によって飛散する花粉数、飛散パターンは大きく異なり、花粉飛散が多い年は強い症状を示す患者が多く、軽症者が減って中等症、重症症例が増えている。一方、花粉飛散開始日は矢印で示しているが、いずれの年もこの日

Durham法:国内における一般的花粉測定方法

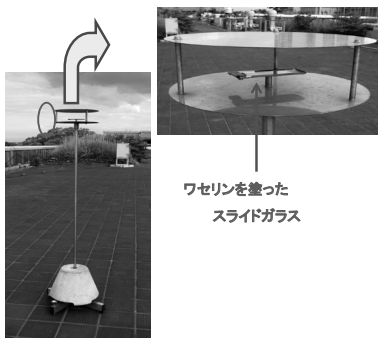
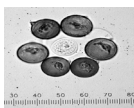
採取方法:ダーラム型花粉捕集器を用いたスライド落下法.

Burkard法:体積法
(volumetric; grains/m³.hr)

Durham法:重力法
(gravimetric; grains/cm²/day)

花粉の算定:顕微鏡による目視.
計測単位:1cm²あたりの花粉の個数

花粉飛散量の評価:
「少ない」1cm²あたり10個未満
「やや多い」同10~30個未満
「多い」同30~50個未満
「非常に多い」同50個以上



ワセリンを塗った
スライドガラス

図1

ダーラム花粉捕集器とスギ花粉

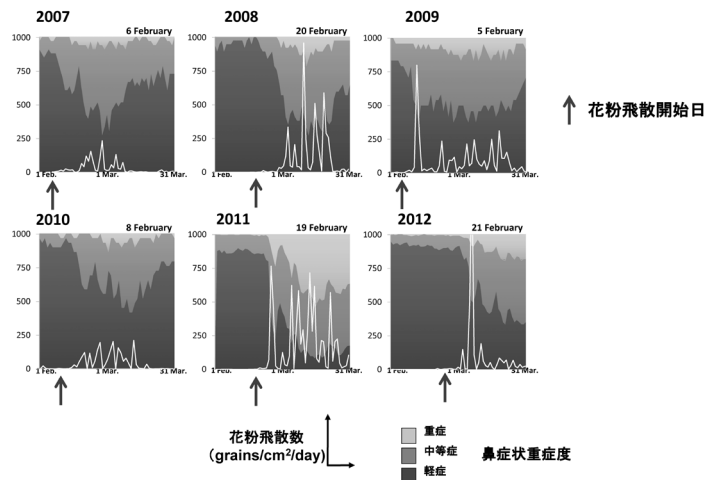


図2

2007年から2012年の千葉市でのスギ花粉飛散期の花粉飛散パターンと免疫療法の臨床試験にプラセボ群として参加したスギ花粉症患者の鼻症状の強さ。青は軽症患者、オレンジは中等症患者、灰色は重症患者の割合を示す。(文献1から改変)

以前から一定の症状を示す患者がみられる。通年性アレルギー性鼻炎患者は試験から除外されているので、これは、少量のスギ花粉飛散がすでにあつて、そのために敏感な患者で誘発された症状とも考えられるものの、図には示していないが、症状の記録を始める1月から同じ程度の症状がずっと続いており、スギ花粉症による症状というよりむしろ寒さや乾燥などによる非特異的な鼻症状と考えられる。鼻の病気がない健常者でもくしゃみや鼻水が出たりすることはままある。

興味深いことにいずれの年でも花粉飛散開始日を境に症状の悪化（軽症例の減少、中等症・重症例の増加）がみられており、この時から有効な花粉症の治療開始が必要であると考えられる。症状が軽い時から開始する初期療法をおこなうことで、花粉飛散ピーク時の症状の改善にも高い有効性がガイドラインに記載されている。即効性が高い抗ヒスタミン薬などが推奨されており、ダースラム法により規定される花粉飛散開始日は治療が必要になる日を示しており有効なものと考えられる。

図3は1日当たりの花粉飛散量を横軸に取

り、縦軸に鼻症状について中等症ならびに重症者を合わせた割合を示したもののだが、同じ花粉量を浴びた日でも中等症以上の患者が出現する割合は同じではなく日によって異なっていることがわかる。一方で、この花粉飛散量と中等症以上の患者が出現する割合との間にはある程度一定の関連もみられた。1日100個のスギ花粉飛散がみられた日には約5割の患者が中等度以上の症状を呈する傾向がみられた。花粉飛散が特に少なかった2010年を除いて、飛散開始後1日100個の花粉飛散がみられるまでには累積としておよそ1000個の飛散がみられている。そこで、飛散開始後はじめて1日に100個飛散するまでを飛散初期、その後シーズンの最後に1日100個飛散するまでを飛散中期、その後飛散終了までを飛散後期として鼻症状の強さとの関連を検討した。図4は2008年のスギ花粉飛散期の結果を示しているが、青丸は舌下免疫療法の臨床試験のプラセボ群を示している。興味深いことに飛散初期は鼻症状の強さと花粉飛散数には高い相関を認めたが、飛散中期、後期には関連は認められなかった。特

花粉飛散数と鼻症状の関連

図3

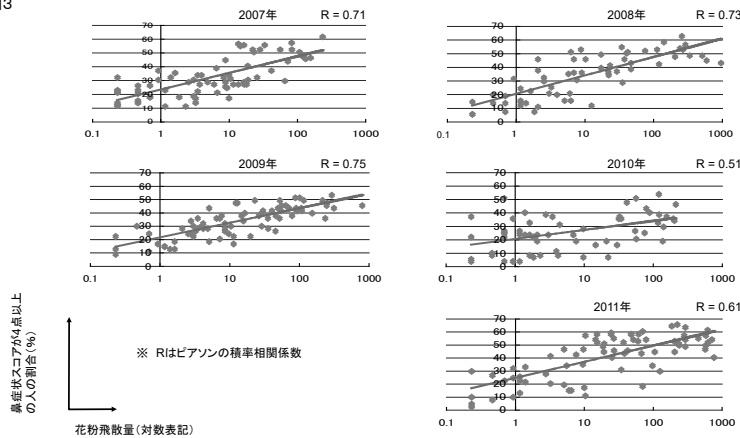


図3

花粉飛散量と症状の関連。横軸は花粉飛散量/day、縦軸は中等症・重症患者の割合(%)を示す。(文献1から改変)

図4

花粉飛散と症状との関連: 舌下免疫療法の効果の特徴の検討

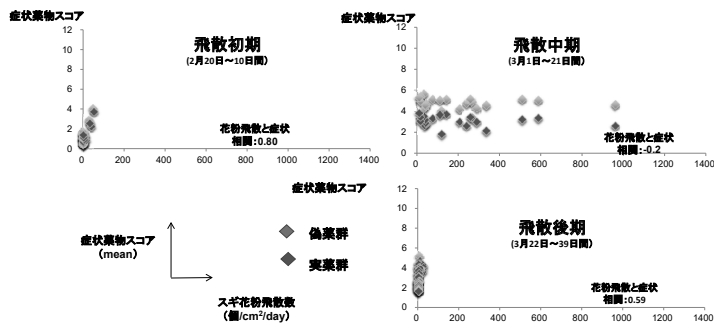


図4

2008年のスギ花粉飛散期の花粉飛散数/dayと鼻症状スコアの関連。シーズンで最初に100個/day飛散するまでを飛散初期、その後シーズン最後に100個/day飛散するまでを飛散中期、それ以降終息までを飛散後期とした。2008年のスギ花粉飛散シーズンの舌下免疫療法実薬群(赤○)とプラセボ群(青○)の鼻症状スコアを示す。(文献1から改変)

に飛散ピークとなる飛散中期には飛散量の多少に関わらず症状の強さに大きな変動はみられなかった。さらに、舌下免疫療法の実薬群の症状を赤丸で示しているが、飛散初期は青丸で示すプラセボ投与群と症状の強さには全く違いはなかった。飛散中期には実薬投与群はプラセボ投与群と比較して症状スコアは有意に低値を示した。図4は2008年の解析結

果を示しているが、2007年、2009年、2010年、2011年のいずれの花粉飛散期の検討でも同様の結果を示している(図5)。このことは花粉飛散開始初期には花粉飛散の量に相関した症状の増悪がみられるが、飛散量が増えてくると飛散量に関わらず症状はある程度一定してくるといった結果であった。また、舌下免疫療法は、少なくとも開始1年目、2年

目では飛散初期に効果は強く出現せず、いわゆる初期療法の併用が望ましい。初期療法で症状スコアの上昇を抑制しておけば、飛散中期の症状をさらに軽く抑えられる可能性があると考えられる。

○ライフスタイルによる花粉曝露量の違い

同じ地域に住んでいても生活様式により一人ひとりが受ける花粉の曝露量には大きな違いがあると考えられる。花粉測定は前述したダーラム法ではリアルタイムでの花粉測定は困難だが、自動花粉測定器は、自動的に一定の大気を吸い込んで、レーザー照射などを利用して30ミクロン前後の大きさで表面が平滑で球形のものを花粉として、他の空中に浮遊する粒子と識別する機器が国内では数機種開発されている。ただ、いずれも空中浮遊粒子との識別に問題があり、その使用、結果の評価については慎重に行う必要があり、国際的には評価されていない^{3, 4, 5)}。我々は以前、Shinyei (神栄) という自動測定機器の花粉誤認率を計算して測定精度を向上させる手段を開発した⁶⁾。設置した場所ごとにその設定を時間をかけて行う必要があり手間がかかる欠点があるが、補正をすることで精度の向上が

期待できた。これを関東地域に約500台設置してその地域内で2キロ四方毎にリアルタイムで詳細な花粉飛散測定を行った(図6)。そして、ボランティアのスギ花粉症の患者25名から同意を得た上で、自分の位置情報を示すglobal positioning system (GPS) 機能を有する専用の携帯電話の常時携帯を依頼した。そして、花粉飛散期に日々の移動地域、その地域での花粉曝露量を解析して個々の患者が花粉飛散期に毎日の移動の中で受けた花粉曝露量の検討を行った。GPSで30分以上移動が認められない場合には屋内にいると判定した。その結果、個々の患者でのシーズンの花粉曝露量は、最大で10倍の差が認められ、室内での勤務が多い方、屋外での勤務、作業が多い方でそれぞれ大きな違いが認められた(図7)。すなわち、同じ地域に住んでいる患者でも、花粉の曝露量は同じではなく、ライフスタイルにより大きく異なるという結果であった。

○スギ花粉飛散の下気道への影響

スギ花粉による喘息は極めて稀といわれており、花粉の粒子径が大きいので下気道に侵入しないためと考えられている。しかし、ス

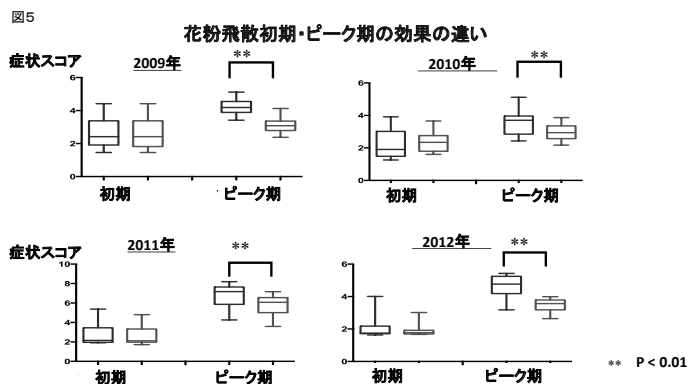


図5

2009年から2012年までのスギ花粉飛散早期(初期)と飛散後期(中期)の舌下免疫療法実薬群とプラセボ群の鼻症状の違い。(文献1から改変)

花粉飛散数と鼻症状の関連

図6

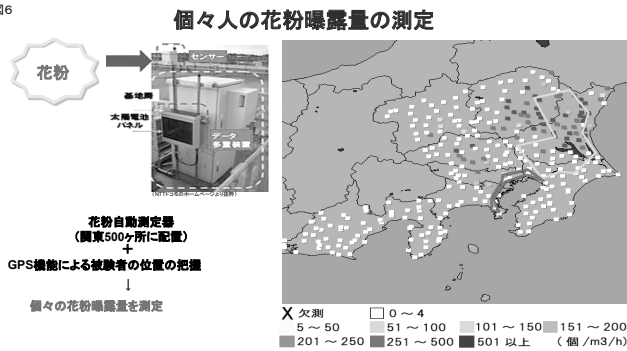


図6

関東での多数の自動花粉測定器の設置とリアルタイムでの花粉飛散測定。横軸は参加患者の番号を示す。赤線は測定日の患者の移動した経路示す。時間帯、その時間の花粉飛散数から当日の花粉曝露量を計算出来る。30分以上、GPSで移動が確認出来なかった場合には屋内に居ると判断した。

図7

被験者によって異なる花粉曝露量

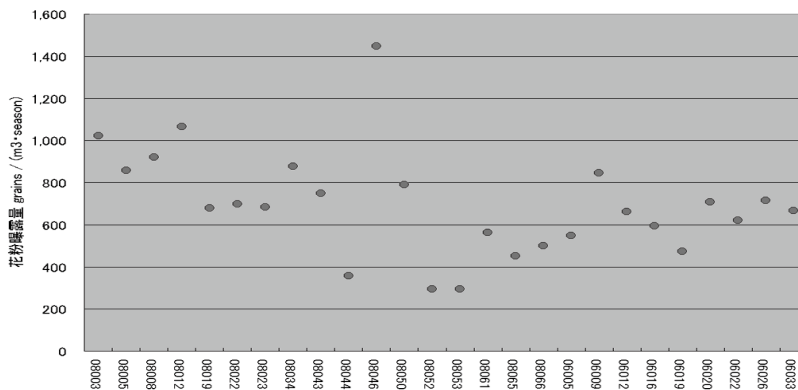


図7

リアルタイム花粉測定を利用したシーズン中の花粉曝露量の患者毎による違い。縦軸にはシーズン全体の花粉飛散量を、横軸は参加患者の番号を示す。患者毎に大きな違いがみられる。

花粉飛散室



- ・自然花粉曝露時の重症度と関連
- ・高い精度で花粉曝露と症状の解析が可能

図8 千葉大に設置されている花粉飛散室

ギ花粉が原因となっていない多くの喘息患者でも、スギ花粉症の合併があるとスギ花粉飛散期には喘息症状の悪化がみられやすいことが知られている。千葉大学には花粉飛散室という、高い精度で一定量の花粉曝露を行う治療の評価に有効な施設がある⁷⁾(図8)。喘息の合併がないスギ花粉症の患者に花粉飛散室でスギ花粉の曝露試験を行い、鼻症状だけではなく咳などの下気道の症状の評価、さらに花粉曝露前後の呼吸機能、呼気中の一酸化窒素(NO)について比較検討を行った。その結果、花粉曝露前に呼気NOが高いスギ花粉症患者ではスギ花粉曝露後に1秒率の低下、呼気NOの更なる増加がみられた。呼気NOは下気道の炎症反応を反映していると考えられるので、この検討結果はすでに喘息を含め下気道に炎症を合併していると、花粉曝露によって下気道の炎症反応の増強が生じてしまうことを示している。その悪化の機序としては、鼻での花粉症による鼻閉の影響、あるいは鼻で産生された花粉症によるメディエーターが直接、または血液を介して下気道に影響する可能性が考えられた。

○おわりに

空中スギ花粉飛散量測定におけるダーラム法の有効性、花粉飛散量と鼻症状の強さの関連、自動花粉測定器の有効性と課題、花粉飛散室を用いたスギ花粉による下気道も含めた全身への影響について知見を報告した。今後、更なる詳細な解析が期待されると同時に、空中花粉飛散の測定法も含め測定態勢の構築についての検討が急がれる。

利益相反に関する開示：講演料：鳥居薬品(株)

文献

- 1) Sakurai T, Yonekura S, Inuma T, et al. The Relationship of Pollen Dispersal with Allergy Symptoms and Immunotherapy: Allergen Immunotherapy Improves Symptoms in the Late Period of Japanese Cedar Pollen Dispersal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018; 177: 245-254.
- 2) 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.* 166: 177-188. 2015.
- 3) 岡本美孝、自動花粉測定器を用いたリアルタイム花粉測定とその問題点 臨床免疫・アレルギー科 49, 408-414, 2008
- 4) Delaunay J., Yokota M, Okamoto Y. Side-by-side comparison of automatic pollen counters for use in pollen information systems. *Annals of Allergy Asthma and Immunology.* 98: 553-558, 2007.
- 5) 岡本美孝、花粉飛散情報の問題点 治療 93, 361-364, 2011
- 6) Muradil M, Okamoto Y, Yonekura S, et al. Reevaluation of pollen quantitation by an automatic pollen counter. *Allergy and Asthma Proceedings.* 31: 422-427, 2010.
- 7) Suzuki T, Okamoto Y, Yonekura S, et al. Characteristics of laryngeal symptoms induced in patients with allergic rhinitis in an environmental challenge chamber *Ann Allergy Asthma Immunol.* 116: 491-6, 2016.

Present situation and issues of pollen quantitation, and influence of pollen exposure on lower airway

Yoshitaka Okamoto MD,

Department of Otorhinolaryngology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Abstract

In Japan, Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen is the major causal allergen of pollen-induced allergic rhinitis. Although the timing of the pollen seasons varies slightly from year to year according to the climate, cedar pollen dispersal begins in early to mid-February and peaks between late February and early March. Cedar pollen can travel distances of more than 100 km and easily reaches major cities, including Tokyo and Osaka, thereby causing widespread pollen-induced allergic rhinitis. Monitoring of airborne pollen is useful because it allows selection of medication by physicians and allergen avoidance and self-care by patients through provision of pollen alerts based on specific pollen counts. The quantitation of pollen counts is commonly performed using the gravimetric Durham sampler in Japan.

However, it is difficult to examine the relationship between the pattern of cedar pollen dispersal and nasal symptoms because patients usually begin treating symptoms after the start of the pollen dispersal season. In previous placebo-controlled comparative studies that we have conducted to develop sublingual immunotherapy (SLIT) with cedar pollen extracts, the participants were asked to refrain from taking rescue drugs as much as possible. We put the 4 studies together and examined the relationship between the daily amount of pollen dispersed and the nasal allergy symptoms of patients in the placebo group. The participants lived in or around Chiba, Japan. In addition, we examined the efficacy and agendas of the cedar pollen extract in terms of the relationship described above. We found that a logarithmic function-like form of relationship between the integrated pollen count and symptom severity throughout the dispersal season symptoms were affected by the time at which pollen exposure occurred within the dispersal season and the symptoms of rhinitis rapidly worsened after the start of pollen dispersion. A correlation was found between the amount of pollen dispersed and the severity of symptoms in the early but not peak period of pollen dispersal. Treatment with SLIT significantly improved symptom severity in the peak but not early period. For patients with Japanese cedar pollen-induced allergic rhinitis, the fluctuation of daily pollen dispersal had a minimal effect on the severity of symptoms during the late period. SLIT was remarkably effective in alleviating symptoms during this period but not in the early period.

We also discussed the development of automatic pollen monitoring using pollen counters that discriminate among pollens by size and shape with a laser beam, and the influence cedar pollen exposure on the lower airway using the pollen exposing chamber at Chiba University.

Keywords:

Japanese cedar pollen, Pollinosis, Burkard method, Pollen count, Pollen exposure chamber

総 説

COPDのフレイルとサルコペニアとその対策

塩谷隆信

秋田大学名誉教授／介護老人保健施設ニコニコ苑 施設長

要 旨

フレイルは高齢者に多く、身体予備能力の低下とストレスに対する脆弱性の増加が特徴である。フレイルは慢性疾患であるCOPDなどの予後や治療方法に大きく影響する。従来、COPDとフレイルの関係についてのシステマティックレビューの報告はみられなかった。最近のシステマティックレビューでは、COPD患者とブレフレイルの合併は56%、フレイルの合併は20%と報告されている。COPD患者はフレイルを2倍合併しやすい。3つの縦断的研究によると、COPDとフレイルには双方向性の関係にあり、COPD患者にはブレフレイル、フレイルが多く合併し、高齢COPDでは2倍の合併頻度となる。このようなことから、臨床的にCOPD患者ではフレイルの評価が必須であり、サルコペニアなどの合併症の評価も必要になってくる。今後、フレイルの発症予防や治療のためにCOPDとフレイルの合併の関連性について詳細に検討する必要がある。

年齢に伴う筋肉の喪失であるサルコペニアは、多くの因子に関連する臨床症候群である。EWGSOPの診断基準では、筋肉量の減少と筋力低下がサルコペニアの診断に必須である。COPDにおいては筋肉量の減少と筋力低下が存在するが、通常、下肢において多く研究されている。COPDにおいて、サルコペニアの有病率は14.5%であり、年齢およびGOLD分類とともに増加するが、性別あるいは大腿四頭筋の脆弱性とは関連しない。サルコペニアを有するCOPD患者は、サルコペニアのない患者に比べて運動耐容能、身体活動性、健康関連QOLが低下しているが、呼吸リハビリテーション(呼吸リハ)に良く反応し、43人中12人では、呼吸リハ後にサルコペニアが消失したという報告もある。安定期COPD患者の15%がサルコペニアに罹患し、心身機能と健康が障害されている。サルコペニアの合併は、COPD患者の様々な症状を解消する呼吸リハの効果には影響しない。

呼吸リハはCOPDにおいて身体活動性を亢進させる効果的な治療法として確立されている。呼吸リハの長期的な目標は、より活動的なライフスタイルを通じて、体力などを維持することである。呼吸リハにおいて最も重要な種目は栄養療法と運動療法であり、自己効力の向上を通して行動変容を起こすことが目標である。栄養療法と低強度運動療法の併用は非常に大切であり、両者の併用は、フレイルとサルコペニアを合併するCOPD患者の運動耐容能と健康関連QOLを改善する。以上、栄養療法と低強度運動療法の併用療法は、フレイルとサルコペニアを合併するCOPD患者において新しい治療手段となることが期待される。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患(COPD)、フレイル、サルコペニア、呼吸リハビリテーション、栄養療法、運動療法

〒010-0146

秋田市下新城中野字琵琶沼138-1

介護老人保健施設ニコニコ苑内

塩谷 隆信

TEL : 018-873-2525 内線2220

FAX : 018-873-5825

E-mail : shioya@hos.akita-u.ac.jp

1. はじめに

フレイルは高齢期に生理学的予備能の低下により、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転機に陥りやすい状態で、筋力低下のような身体的問題のみならず、認知機能障害やうつなどの精神・心理问题、独居や困窮など

の社会的問題を含む概念である¹⁾²⁾³⁾。一方、サルコペニアは、加齢に伴う筋肉量の減少ならびに筋力・身体機能の低下状態で、フレイルと密接な関係が報告されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。フレイルとサルコペニアの代表的な診断基準をそれぞれ表1と図1に示す(表1²⁾、図1⁷⁾)。

現在、世界では、65歳以上の男性では9.6%、女性では7.7%がサルコペニアと報告され、全世界で5,000万人以上のサルコペニアは、2040年には2億人を超えると予測されている³⁾⁶⁾。一方、日本では、65歳以上の高齢者におけるサルコペニアの有病者数は、男性約132万人、女性139万人、フレイル患者の有病者数は、男性83万人、女性288万人(合計371万人)と推定され(総務省日本人口統計, 2014)、2040年にはフレイルは、600万人以上に増加すると推計されている³⁾⁶⁾。

慢性呼吸器疾患であるCOPDにおいては、フレイルおよびサルコペニアの有病率が高く、本症の予後を規定する重要な因子として、近年、非常に注目されている⁸⁾。本稿では、

COPDにおけるフレイルおよびサルコペニアの合併についての現況を述べるとともに、その対策について概説する。

2. COPDにおけるフレイルとサルコペニア

フレイルの理解のためには、多側面からの包括的な評価が望まれるが、それらの評価指標や判定方法が確立している状況には至っていない。フレイルは身体的 (physical)、認知的 (cognitive)、社会的 (social) な側面からの把握が重要となる³⁾。3つの中で、身体的フレイルに関する基本的な概念は国際的に概ね共通した理解が図られており、身体的フレイルでは、加齢による骨格筋量の減少や食欲不振による慢性的な低栄養などが相互に影響しあっている。結果として、これらの悪循環が心身機能の低下を大きく加速させると考えられ、これはフレイル・サイクルと呼ばれている(図2)³⁾。

このようなフレイル・サイクルの中心となるのがサルコペニアである。サルコペニアの成因としては、不活動によるホルモン分泌やアミノ酸減少による筋肉内のタンパク合成の低下と炎症性サイトカインであるTNF α やIL-6の分泌亢進によるタンパク分解増強の2つのメカニズムが提唱されている(図3)⁹⁾。

表1 フレイルの診断基準(文献3)より引用)

項目	指標の例
1. Weight Loss (体重減少)	意図しない半年間で2-3 kg以上の減少
2. Exhaustion (疲労感)	(この2週間に) わけもなく疲れた感じがある
3. Low Activity (活動量の低下)	散歩などの運動を週一回以上していない
4. Slowness (歩行速度の遅延)	以前に比べて歩く速度がおそくなってきたと思う
5. Weakness (筋力低下)	握力測定 (男<26 kg, 女<18 kg)

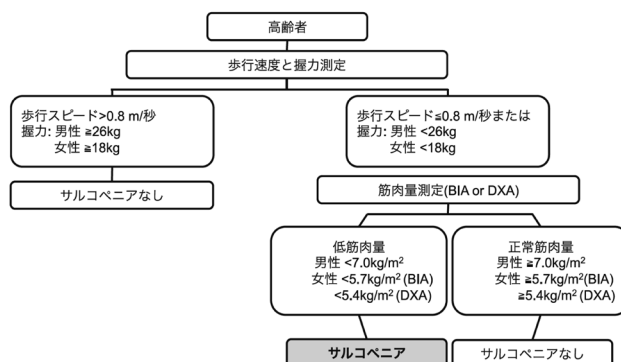


図1 サルコペニアの診断基準(文献7)より引用)

International European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) criterias

最近の大規模臨床研究 27 例のメタアナリシスでは, COPDにおいて56%がプレフレイル (95% CI, 52-60; I2=80.8%) ; 20%がフレイル (95% CI, 15-24; I2=94.4%) であり, 高齢COPDはフレイルの合併が約2倍になると報告されている (図4)⁸⁾. 一方, COPDにおけるサルコペニアの有病率も年齢が増加するほどまた, 臨床病期が進むほど高く, さらに, 外来患者COPD患者の14.5%にサルコペニアの合併を認めると報告されている (図5)¹⁰⁾. 体格指数 (BMI) とサルコペニアの関係も報告されており, BMI<20のCOPDでは, 男性で約40%, 女性で約70%がサルコペニアを合併し, さらに, 正常体重や過体重例において

も腹部肥満型サルコペニアとして存在することも注目されている (図6)¹¹⁾.

3. COPDのフレイルに対する対策

COPDのフレイルに対する対策は, 図2に示すフレイルの悪循環を断ち切ることが最も大切である. その方策としては, 包括的呼吸リハビリテーション (呼吸リハ) における運動療法と栄養療法が中心となる (図7)^{12) 13)}.

1) 栄養療法

大規模臨床研究メタアナリシス (Cochrane; 2012) では, やせ型のCOPDでは栄養補給療法により, 対照群に比較して体重および除脂肪体重の増加に有意な効果があるとその評価

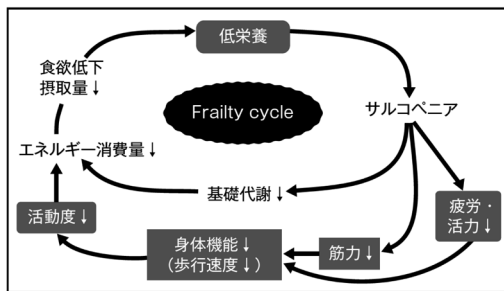


図2 フレイルの悪循環 (フレイル・サイクル)
(文献3) より引用)

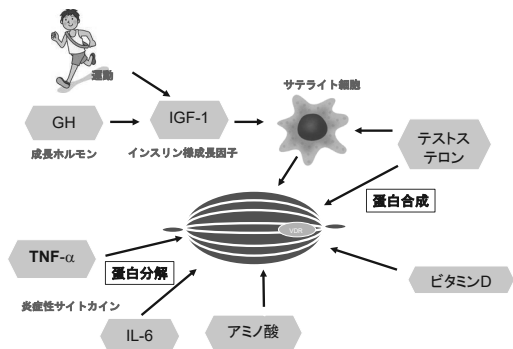


図3 サルコペニアのメカニズム (文献9) より改変)

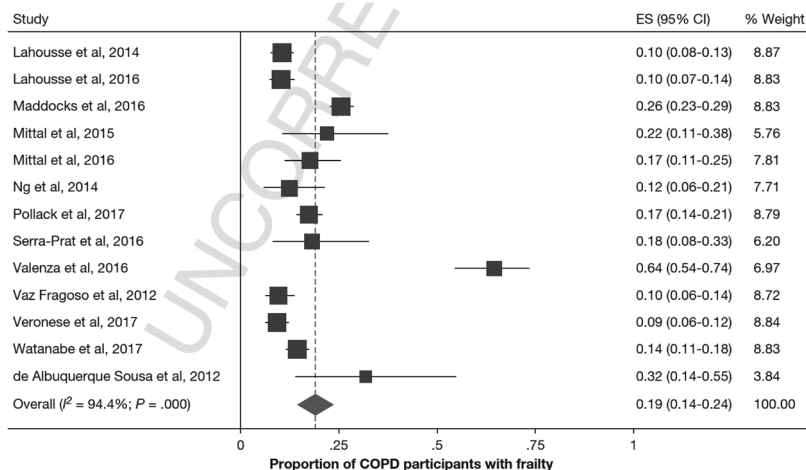


図4 COPDにおけるフレイルの頻度 (文献8) より引用)

が大きく見直された(表2)¹⁴⁾。

栄養療法は、高エネルギー、分枝鎖アミノ酸 (branched-chain amino acid: BCAA) を多く含む高蛋白を基本とする^{15) 16) 17)}。COPD 患者では、元来食事量が少ないので、1回の食事量を減らし回数を増やしたり、栄養補助食品を利用したり工夫する必要がある¹⁸⁾。この中で、分枝鎖アミノ酸 (branched-chain amino acid: BCAA) は、骨格筋の維持や増量においてもっとも重要な役割を担い、骨格筋を主たる代謝の場としている。また、BCAA は、筋肉でエネルギーとして使われた糖を再び糖として利用するためのグルコース・アラ

ニンサイクルを構成しており、長時間運動で消費された筋肉や肝臓のグリコーゲンを再構成する作用があり、長時間運動時の血糖の維持に重要な働きを持っている¹⁵⁾。

COPD患者においては、BCAAと芳香族アミノ酸 (Aromatic Amino Acid: AAA) の比率であるフィッシャー比の低下、すなわちアミノ酸インバランスが報告され、身体計測と相関することが報告されている^{15) 17)}。我々は、COPD患者においてBCAA含有補助食品を用いた栄養リハを施行し、栄養障害と身体組成の改善、運動耐容能の向上を報告した¹⁹⁾。COPDでは全身性炎症が基礎にあるた

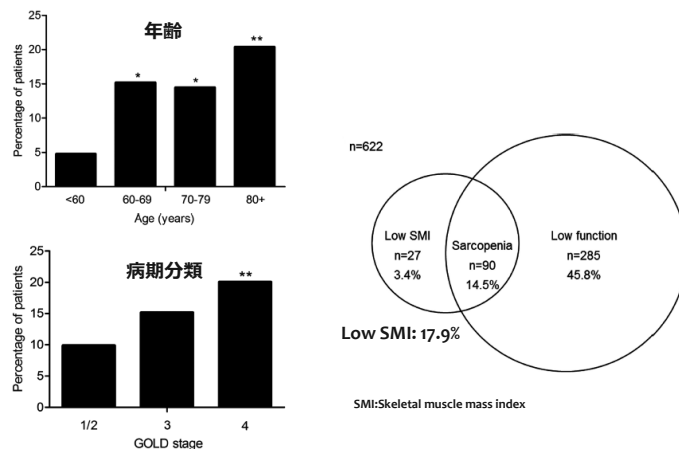


図5 COPDにおけるサルコペニアの有病率(文献10)より引用)

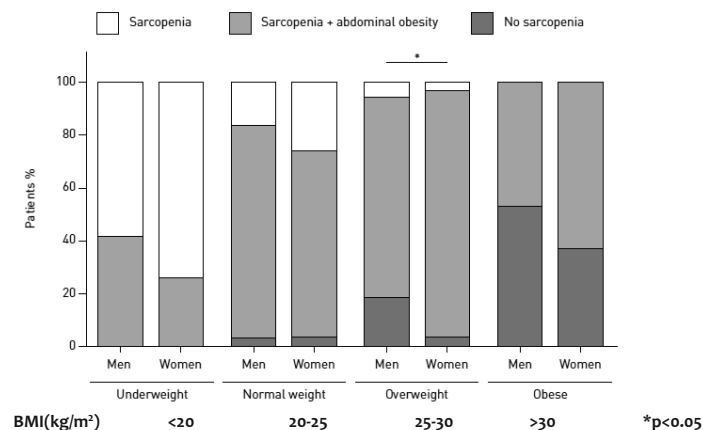


図6 体格指数(BMI)とサルコペニアの有病率の関係(文献11)より引用)



図7 COPDの運動療法(文献12)より引用)

表2 栄養療法の体重増加(kg)に及ぼす効果(メタアナリシス)(文献14)より引用)

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Experimental Total	Control Total	Weight	Mean Difference M, Random, 95% CI	Mean Difference M, Random, 95% CI
1.7.1 Undernourished							
DeLetter 1991 (1)	1.2	0.4123	18	17	18.0%	1.20 [0.39, 2.01]	
Enthimou 1988 (2)	4.1	1.5071	7	7	1.3%	4.10 [1.15, 7.05]	
Fuenzalida 1990 (3)	1.22	1.4284	5	4	1.5%	1.22 [-1.58, 4.02]	
Lewis 1987 (4)	1.2	0.442	10	11	15.7%	1.20 [0.33, 2.07]	
Ote 1989	1.36	0.4579	13	15	14.6%	1.36 [0.46, 2.26]	
Rogers 1992	2.8	1.8243	15	12	0.9%	2.80 [-0.78, 6.38]	
Schols 1995 (5)	2.4	0.5967	39	25	8.6%	2.40 [1.23, 3.57]	
Sugawara 2010 (5)	1.91	0.7184	17	14	5.9%	1.91 [0.50, 3.32]	
van Wetering 2010	2.8	0.9745	16	14	3.2%	2.80 [0.89, 4.71]	
Weekes 2009	2.1	1.607	30	25	1.2%	2.10 [-1.05, 5.25]	
Whitaker 1990	3	0.8944	6	4	3.8%	3.00 [1.25, 4.75]	
Subtotal (95% CI)			176	148	74.8%	1.73 [1.29, 2.17]	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.06$; $\chi^2 = 11.21$, $df = 10$ ($P = 0.34$); $I^2 = 11\%$							
Test for overall effect: $Z = 7.70$ ($P < 0.00001$)							
1.7.2 Nourished							
Schols 1995	1.5	0.8061	33	38	4.7%	1.50 [-0.08, 3.08]	
Subtotal (95% CI)			33	38	4.7%	1.50 [-0.08, 3.08]	
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: $Z = 1.86$ ($P = 0.06$)							
1.7.3 Combined population of undernourished and nourished							
Knowles 1988 (7)	2.05	3.1791	13	12	0.3%	2.05 [-4.18, 8.28]	
Steiner 2003	1.21	0.779	25	35	5.0%	1.21 [-0.32, 2.74]	
Sugawara 2012	1.5	0.4486	17	14	15.2%	1.50 [0.62, 2.38]	
Subtotal (95% CI)			55	61	20.5%	1.44 [0.58, 2.19]	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.14$, $df = 2$ ($P = 0.93$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 3.72$ ($P = 0.0002$)							
Total (95% CI)			264	247	100.0%	1.62 [1.27, 1.96]	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 11.66$, $df = 14$ ($P = 0.63$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 9.24$ ($P < 0.00001$)							
Test for subgroup differences: $\chi^2 = 0.45$, $df = 2$ ($P = 0.80$), $I^2 = 0\%$							

めに抗炎症効果を有する栄養補助食品の効果が期待されている^{13) 20)}。

2) 運動療法

運動療法には、高強度 (high-intensity) 負荷法と低強度 (low-intensity) 負荷法がある^{13) 20)}。高強度負荷法は、最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2max}$) の60～80%の負荷強度で行われ、同じ運動負荷に対して高い運動能力の改善がみられるために生理学的効果は高い。しかしながら、高強度であるためにリスクが高く監視が必要であり、また、重症例では実施できない欠点がある。一方、低強度負荷法は、 $\dot{V}O_{2max}$ の40～60%の負荷強度で行われるため、リスクは小さく、抑うつや不安感の改善効果が大きいとされる。さらに、在宅で継続しやすく高度な呼吸困難症例にも適応となるが、運動効果の発現には長期間を有する^{13) 20)}。

実際の歩行の処方に際しては、トレッドミル、エルゴメータによる運動負荷試験や、フィールド歩行テストにより $\dot{V}O_{2max}$ 測定あるいは推測を行って運動強度を決める歩行スピードは、シャトル歩行から $\dot{V}O_{2max}$ を予想し適切なスピードを体得させ運動時間を設定し、自宅周辺の地図を参照して決定する。しかしながら、このような運動強度の設定は、

日常診療が多忙すぎる一般臨床の現場では実施が不可能なことが多い¹³⁾。

Mahlerら²¹⁾は、呼吸リハビリの現場では歩行スピードの体得は難しいので、呼吸困難を指標に運動強度を決定する運動療法 (TDR; Target Dyspnea Rating; 目標呼吸困難スコア) を推奨している。本法は、運動時の $\dot{V}O_2$ と呼吸困難 (ボルグスケール) が比例関連することを応用し、運動強度をボルグスケール5で行うというものである²¹⁾。著者らは、より低いボルグスケール2のTDRで行う「椅子に座って行う体操」を考案し、その有用性と呼吸リハビリの実施率の向上を報告した (図8)^{22) 23)}。TDRは簡単でより実用的な低強度運動プログラムであり、高齢COPD患者においても容易に実施可能であることから、今後、こうした低強度運動療法がリハビリの臨床現場において普及することが期待される。

3) 栄養療法と低強度運動療法の併用

COPDにおいては、上述の栄養療法と運動療法の併用は、栄養補給療法による身体組成の改善に加え、全身性炎症の改善効果が骨格筋機能を回復させることが報告されている (図9)¹²⁾。今後、栄養療法と運動療法の併用とその普及がCOPDのフレイルとサルコペニア対策に最も重要であると考えられる。

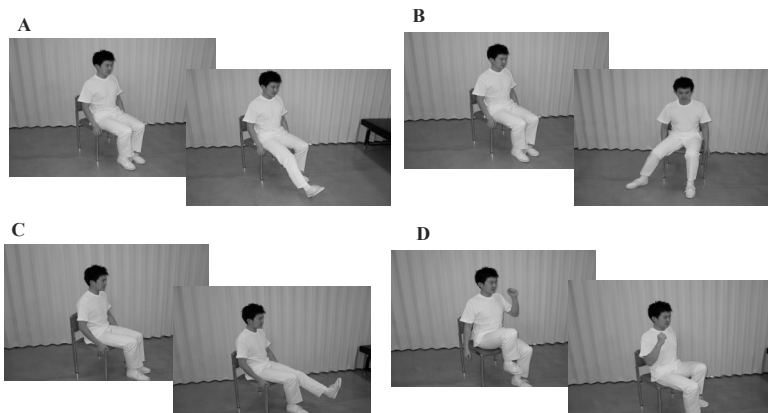


図8 座って行うCOPD体操(文献23)より引用)

A: 下肢の前方ステップ B: 左右の開脚 C: 下腿の伸展 D: 椅子歩行

・栄養療法

- ・外来通院時の栄養指導の徹底
(1回/月を2回/月へ増加)
- ・食事記録表(栄養補助食品含む)のチェック
- ・食事摂取方法に対する具体的なアドバイス
- ・摂取量は1pack200kcal栄養補助食品
2 pack/日を摂取



・低強度運動療法

パンフレットを再配布し、2回/月通院時に再指導を徹底

- ・呼吸体操/呼吸筋強化
- ・歩行練習
- ・上下肢筋力強化
- ・座ってできるCOPD体操



図9 栄養療法と低強度運動療法の併用(文献24)より引用)

謝辞

本論文の要旨については、第49回日本職業・環境アレルギー学会総会(中村陽一会長)の教育講演9「COPDのフレイルとサルコペニアとその対策」で発表した。中村陽一会長並びに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。

引用文献

- Walston J, Hardley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2006; 54(6): 991-1001.
- Bergman H, Ferrucci I, Guralink J, et al. Frailty; an emerging research and clinical paradigm issues and controversies. J Gerontol A Biol Sci. 2007; 62: 732-737.
- 牧迫飛雄馬. 老化とフレイル - 早期発見と効果的介入をデータから考える - 理学療法の歩み. 2017; 28 (1) : 3-10.
- Donaldson AV, Maddocks M, Martolinui D, et al. Muscle function in COPD: a complex interplay. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 523-535.
- Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other disease. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 819-829.
- 葛谷雅文. サルコペニアの診断・病態・治療. 日老医誌 2015; 52: 343-349.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010; 39: 412-423.
- Marengoni, A, Vetrano, DL, Manes-Gravina, E, et al. The relationship between COPD and frailty. A systemtic review and meta-analysis of observational studies. Chest, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.014>
- 井上愛子, 成憲武, 五藤大貴, 葛谷雅文. サルコペニアの分子メカニズム. 日老医誌. 2018; 55: 13-24.
- Jones, SE, Maddocks, M, Kon SSC, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. Thorax 2015; 70: 213-218.
- Coby van de Bool, Rutten, EPA, Franssen FME, et al. Antagonistic implications of sarcopenia and abdominal obesity on physical performance in COPD. Eur Respir J

- 2015; 46: 336-345.
- 12) Shioya, T, Iwakura, M, Kawagoshi, A, et al. Recent advances in pulmonary rehabilitation for patients with COPD. *Pulm Res Respir Med Open J*; 2017; SE(2) : S7-S19. Doi: 10.17140/PRRMOJ-SE-2-102.
- 13) 塩谷隆信. 呼吸リハビリテーションの潮流 – エビデンス, 実践, 普及 – *日呼ケアリハ学誌* 2017; 27 (1) : 1-10.
- 14) Ferreira, IM, Brooks, D, White, J, et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD0009998.DOI: 10/14651858. CD000998. pub3.
- 15) Schols, AMWJ, Buurman, WA, del Brekel, AJS, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819-824.
- 16) Broekhuizen, R, Wouters, EFM, Creutzberg, EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
- 17) Yoneda, T, Yoshikawa, M, Tsukaguchi, K, et al. Plasma level of amino acid and hypermetabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2001; 17: 95-99.
- 18) 吉川雅則, 木村弘. 栄養障害. *日内会誌*. 2012; 101: 258-270.
- 19) 渡邊暢, 高橋仁美, 菅原慶勇, 他. 慢性閉塞性肺疾患患者における呼吸リハビリテーションと栄養療法の併用効果 – 分岐鎖網アミノ酸強化経口栄養剤を用いて – *総合リハ* 2010; 8 (4) : 361-367.
- 20) American Thoracic Society, European Respiratory Society. An official ATS/ERS statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13-e64.
- 21) Mahler, DA, 福地義之助. COPD患者に対する運動療法の実際 – 呼吸困難感を指標とした運動療法 – *COPD FRONTIER* 2004; 3 (3) : 51-62.
- 22) 高橋仁美, 菅原慶勇, 笠井千景, 他. 包括的呼吸リハビリテーションの普及・啓発活動 – 低強度運動療法と栄養療法を中心に – *日呼ケアリハ学誌* 2014; 24 (1) : 1-6.
- 23) Takahashi, H, Sugawara, K, Satake, M, et al. Effects of low-intensity exercise training (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Sitting Calisthenics) in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn J Compr Rehabil Sci* 2011; 2: 5-12.
- 24) Sugawara, K, Takahashi, H, Kasai, C, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients COPD. *Respir Med* 2010; 104(2) : 1183-1189.
- 25) Sugawara, K, Takahashi, H, Kashiwagura, T, et al. Effects of anti-inflammatory nutritional supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients COPD. *Respir Med* 2012; 106(2) : 1526-1534.

Frailty and Sarcopenia and it's treatment in patients with COPD

Takanobu Shioya, M.D., Ph.D

Emeritus Professor of Akita University and Director of Geriatric Health Facility Nikoniko-en

Abstract

Frailty is common in seniors and is characterized by diminished physiological reserves and increased vulnerability to stressors. Frailty can change the prognosis and treatment approach of several chronic diseases such as COPD. The association between frailty and COPD has not been systematically reviewed. The pooled prevalence of pre-frailty in individuals with COPD was 56% it was 20% for frailty. Patients with COPD had a two-fold increased odds of frailty. Three longitudinal studies suggested a bidirectional association between COPD and frailty. Frailty and pre-frailty are common in individuals with COPD. Older subjects with COPD have a two-fold increased odds of frailty. These results may have clinical implications, as they identify the need to assess frailty in individuals with COPD and to further investigate any potential negative effects associated with the co-occurrence of these conditions. Longitudinal research that examines temporal associations between COPD and frailty are needed to further clarify this relationship and to assess if treatment of COPD may prevent the onset of frailty.

Age-related loss of muscle, sarcopenia, is recognized as a clinical syndrome with multiple contributing factors. International European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) criteria require generalized loss of muscle mass and reduced function to diagnose sarcopenia. Both are common in COPD but are usually studied in the lower limbs. Prevalence of sarcopenia was 14.5%, which increased with age and GOLD stage, but did not differ by gender or the presence of quadriceps weakness. Patients with sarcopenia had reduced exercise capacity, functional performance, physical activity and health status compared with patients without sarcopenia, but responded similarly following pulmonary rehabilitation (PR) 12/43 patients were no longer classified as sarcopenic following PR. Sarcopenia affects 15% of patients with stable COPD and impairs function and health status. Sarcopenia does not impact on response to PR, which can lead to a reversal of the symptom in COPD patients.

PR has been established as an effective treatment for enhancing performance in COPD. The long-term aim of PR is the maintenance of physical fitness through a more active lifestyle. The cornerstones of PR are nutritional treatment and exercise training, which are aimed at behavior change through promoting self-efficacy. It is suggested that a potential role for the combination of nutritional treatment and low-intensity exercise may be important, and that this combination may improve the outcomes of exercise tolerance and health-related QOL in COPD patients with frailty and sarcopenia. Thus a combination of nutritional treatment and low-intensity exercise may be expected to provide a new therapeutic approach for COPD patients with frailty and sarcopenia.

Keywords:

COPD, Frailty, Sarcopenia, Pulmonary rehabilitation, Nutritional therapy, Exercise therapy

総 説

環境アレルゲンに対する免疫療法の現状と展望

永田 真^{1) 2)}、四宮 俊^{1) 2)}、相馬真智香^{1) 2)}

1) 埼玉医科大学呼吸器内科

2) 埼玉医科大学アレルギーセンター

要 旨

アレルゲン免疫療法はアレルギー疾患の病態史に介入して自然経過を修飾することが可能な、現存する唯一の治療手段である。我が国においては、室塵ダニならびにスギ花粉が代表的な環境アレルゲンであり、本療法の重要な治療標的となる、アレルゲン免疫療法はIgE依存性アレルギー反応に対する遮断活性を発現する特異的IgG4産生を含め、全身的な免疫学的変化をもたらす、その結果喘息あるいはアレルギー性鼻炎を含めたアレルギー疾患に包括的に治療効果を発揮する。コルチコステロイドを含んだ現在の薬物療法は優れた対症療法であるが、アレルギー疾患の自然経過を修飾することは困難であり、まして根治をもたらすものではない。一方でアレルゲン免疫療法はアレルギー疾患の背景に構造的に存在する免疫学的因子を治療標的とするゆえ、アレルギー疾患の長期予後を改善すること、ときに寛解をもたらすことが重要である。包括的アレルギー診療の実践、あるいはとくにアレルギー疾患の自然経過を修飾する点などに於いて、我が国においてもアレルゲン免疫療法のポジショニングがより確立されていくことが望まれる。

キーワード：気管支喘息、アレルギー性鼻炎、家塵ダニ、スギ花粉、アレルゲン免疫療法

はじめに

近年の生活環境等の大きな変化により、環境アレルゲンに起因するアレルギー疾患は増加して社会的な問題ともなっている。特に室内塵中のダニや、スギ花粉については、我が

国の気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎の重要な病因アレルゲンとなっており、その対策の重要性が叫ばれて久しい。

アレルゲン免疫療法は、アレルギー疾患の病因アレルゲンを生体に投与していくことにより免疫応答性を能動的に修飾し、臨床効果を得る治療法である。アレルギー疾患における原因療法であって、アレルギー疾患の自然経過を修飾できる唯一の治療法である。我が国では諸外国と比較して本療法の普及が著しく遅れてきたものの、近年になりようやく、上述の家塵ダニならびにスギ花粉について標

〒350-0495

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

埼玉医科大学呼吸器内科

埼玉医科大学アレルギーセンター

永田 真

TEL : 049-276-1319

E-mail : favre4mn@saitama-med.ac.jp

準化されたアレルゲンによる免疫療法が施行可能となっている。そして日本アレルギー学会から、筆頭著者が代表として作成を担当させていただいた、ダニアレルギーおよびスギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の公式手引書が各々発刊されている¹⁾²⁾。本稿ではこれらの現状と、そして今後の課題等について概説することとしたい。

環境アレルゲンに対するアレルゲン免疫療法の選択と実際

ダニおよびスギアレルゲンについて、現在臨床に供されているアレルゲン免疫療法には皮下注射法 (subcutaneous immunotherapy, 以下SCIT) と舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy, SLIT) が各々存在する。この両者には、臨床効果、副作用の頻度や内容、また保険適応等において差異がある。ダニアレルゲンの場合、SCITは気管支喘息ならびにアレルギー性鼻炎の両者に保険適用があるが、ダニSLITは現時点の日本ではアレルギー性鼻炎のみに適用がある。ダニを含むSCITは、米国喘息ガイドライン (EPR3) において、軽症持続型から中等症持続型相当において、考慮することと組み込まれている³⁾。アレルゲン免疫療法についての国際コンセンサス報告¹⁴⁾ においては、アレルギー性喘息では軽症から中等症であってアレルギー性鼻炎合併例で効果が高いとされている⁴⁾。

喘息におけるダニSLITについては、デンマークALK社製ダニSLIT製剤 (ミティキュア®) が14歳以上の軽症～中等症喘息での大規模臨床研究において、ICSの使用量減少と喘息コントロールの改善をもたらすことが報告されており、さらに急性増悪の抑制効果を示すことも報告されている⁵⁾⁶⁾。そこで国際喘息ガイドライン (Global Initiative For asthma: GINA) 2017においては、ダニに感作された%FEV1が70%以上の喘息患者のうち、鼻炎合併例でICSのみでのコントロール

が不十分な症例では、ダニSLITを考慮することとされている⁷⁾。

ダニアレルギー喘息においては、SCITはSLITと比較してより臨床効果が高いことが報告されている⁸⁾⁹⁾。一方で、安全性についてはSLITのほうが投与部位の局所反応の頻度は高いものの、重篤な副反応が少ないことが知られている。

なおSCIT、SLITのいずれについてもアレルギー性結膜炎に対する保険適用はないが、喘息あるいは鼻炎に合併する場合に免疫療法を行えば、同結膜炎に対する効果も期待しえる。

通常法のSCITの施行法は、通常各アレルゲンの皮内反応閾値濃度の10分の1の濃度のアレルゲン0.05ml程度で開始し、外来で週に1～2回、投与量を増やしつつ皮下注射を反復していく。毎回の即時型皮膚反応を計測して次回量を設定していく。維持量到達後には、はじめは2週ごと、次いで4週ごとに維持注射を最低3年以上継続する。継続期間についてWHOのアレルゲン免疫療法見解書では3年～5年が目安とされている¹⁰⁾が、実際にはより長期に継続することも多い。当科がおこなっている標準的な導入プロトコルを表1に示す¹⁾。

表1 ダニアレルゲン免疫療法：通常法の導入療法の1例

(100%増量法; 皮内反応閾値 1JAU/mL、維持量300JAUの場合)

	回	濃度 (JAU/mL)	投与量(mL)		回	濃度 (JAU/mL)	投与量(mL)
週1-2回	1	0.1	0.05		11	10	0.2
	2	0.1	0.1		12	10	0.3
	3	0.1	0.2		13	100	0.05
	4	0.1	0.3		14	100	0.1
	5	1	0.05		15	100	0.2
	6	1	0.1		16	100	0.3
	7	1	0.2		17	1000	0.05
	8	1	0.3		18	1000	0.1
	9	10	0.05		19	1000	0.2
	10	10	0.1		20	1000	0.3

かかる標準法のSCITでは治療効果が発現する維持量に到達するまで、患者は頻回に受

診する必要がある。その間の臨床効果は期待できず、また帰宅後に遅発型反応による副作用が現れるリスクもある。そこで即効性・完遂性を得られる手法として、投与アレルギーの増量過程を、入院管理下で数日内に達成させる急速導入法も、筆者らの施設を含めた専門施設では行われている(表2)。

表2 急速法のスケジュール例(皮内反応閾値が1JAU/mlの場合)

Day 1	1:00	PM	0.1	JAU/ml x	0.1	ml
	3:00	PM	0.1	JAU/ml x	0.3	ml
Day 2	11:00	AM	1	JAU/ml x	0.1	ml
	1:00	PM	1	JAU/ml x	0.3	ml
	3:00	PM	10	JAU/ml x	0.1	ml
Day 3	9:00	AM	10	JAU/ml x	0.3	ml
	11:00	AM	100	JAU/ml x	0.1	ml
	1:00	PM	100	JAU/ml x	0.3	ml
	3:00	PM	100	JAU/ml x	0.5	ml
Day 4	9:00	AM	1000	JAU/ml x	0.1	ml
	11:00	AM	1000	JAU/ml x	0.2	ml
	1:00	PM	1000	JAU/ml x	0.3	ml
Day 5	9:00	AM	1000	JAU/ml x	0.3	ml

5cm以上の腫脹が見られる場合は、同量を反復。このケースでの維持量は300JAUとしている。

急速導入法では治療の完遂性、入院管理下で行うための安全性の確保、そして即効性のほかに、通常法と比較して高度なIgGクラス抗体の産生亢進など、免疫療法のより強力な免疫学的効果をもたらすことが確認されている¹¹⁾。

SLITの場合は、例えば前述のミティキュア®の場合、低用量錠剤を1週間は連日投与したのちに、2週目以降に高用量錠剤に切り替えて3年以上連日投与する。これらの施行の詳細については、日本アレルギー学会の公式手引書¹⁾²⁾をご参照いただきたい。

アレルギー免疫療法の作用メカニズム

アレルギー免疫療法の作用は、効果発現が

期待できる維持投与量に達したのち、数週のレベルで発現する。アレルギー免疫療法は、おそらく日本でのみ、いまなお“減感作療法”などと呼ばれることがあるようだが科学的にこれは相応しくない。感作状態を示すアレルギー特異的IgE抗体は本療法の開始後にむしろ増加し、その状態が1~2年は持続することが通常である。本療法のすべての作用が発現しきったのちの、開始3年以上においてはベースラインより多少低下してくるが、これは臨床効果が表現されつくしたあとのことであって、作用機序との関係は極めて希薄である。それ故に、国際社会では“減感作”などという呼称は20年以上前からもちいられていない¹⁰⁾。

アレルギー免疫療法の主たる作用メカニズムとは、ダニあるいはスギ花粉などの環境アレルギーに対するTh2免疫反応の抑制と、制御性T細胞の誘導、さらにそれと関連するアレルギー特異的IgG4抗体の産生である(図1)¹⁾²⁾。

Th2免疫反応の抑制を介して、好酸球性気道炎症成立の諸段階に対する抑制的な効果がみられる。例えば筆者らの検討では、ダニアレルギー喘息においてダニSCITを施行された患者では、単核球培養上清中のダニ刺激特異的な好酸球接着反応誘導活性や好酸球の血管内皮細胞間隙遊走活性の発現がブロックされた¹²⁾¹³⁾。これらの効果は吸入ステロイド(Inhalational corticosteroid、以下ICS)と異なり、基本的にアレルギー特異的である。また制御性T細胞の誘導とこれに関連するアレルギー特異的IgG4抗体の産生は、免疫療法に特徴的な作用メカニズムである。これはステロイドでは発現しない効果であって、免疫療法の長期予後の改善作用などに貢献する可能性が考えられる。IgG4抗体はIgEと競合してマスト細胞等からの化学伝達物質遊離を阻害するなど、I型アレルギーの遮断抗体活性が含有される。例えば筆者らのダニアレルギー

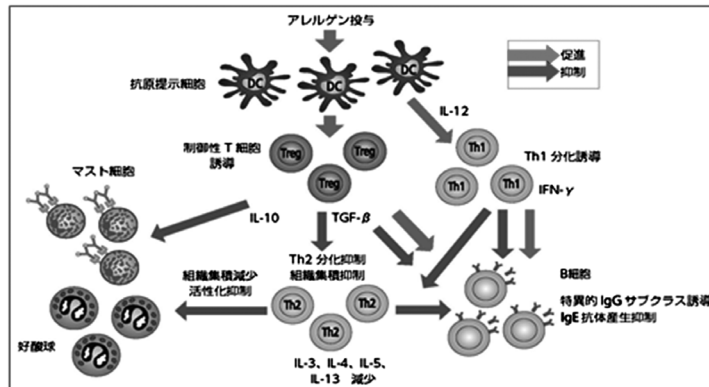


図1 アレルゲン免疫療法の機序

IL：インターロイキン、TGF- β ：トランスフォーミング増殖因子 β 、
Th：T helper、IFN- γ ：インターフェロン γ

（文献1）2）より引用）

ギー成人喘息患者におけるSCIT急速療法での検討では、SCITは薬物療法のための群とは全く異なり速やかでかつ強力なダニ特異的IgG4抗体の産生が発現し、そのレベルはアレルゲン吸入誘発閾値の改善レベルと関連した¹⁴⁾。

アレルゲン免疫療法の臨床的恩恵

アレルゲン免疫療法は、アレルギー疾患の自然経過を修飾する唯一の治療法である¹⁰⁾。すなわち、アレルゲン免疫療法の意義は局所ステロイド療法に代表される薬物療法とは全く異なったものであって、個々のアレルギー病態に介入してその自然経過の修飾効果をもたらすことが主眼である。

環境アレルゲンによって生じる疾患の代表として、ダニアレルギー喘息についてみると、喘息の基礎的対症療法薬である吸入ステロイドは小児喘息でも寛解を誘導するものでないことが明確化されている¹⁵⁾。成人ダニアレルギー喘息患者を対象とした筆者らの成績でも、喘息寛解状態を維持できた最終維持量の低用量ICSを中止すると、速やかに喀痰中Th2サイトカイン濃度と好酸球比率が上昇することが確認されている¹⁶⁾。一方でダニ

アレルギー性鼻炎・喘息小児患者に4～5年間にわたってダニSLITを施行すると、薬物療法群と比較して喘息寛解は明確に促進されてSLITの中止後5年後でも維持されていた¹⁷⁾。かかる小児喘息の寛解促進効果はダニSCITによっても確認されている¹⁸⁾。アレルゲン免疫療法はまた、ダニ単独感作の段階でダニSLITを3年以上施行するとその後の新規アレルゲン感作が10年にわたり予防できること¹⁹⁾、花粉症の段階で施行するとその後の喘息発症リスクを軽減すること²⁰⁾、などが明らかとされている。アレルゲン免疫療法はさらに、例えばダニアレルギー喘息を治療標的として行った場合にも、合併するアレルギー性鼻炎や結膜炎に治療効果を発揮すること²¹⁾も大きな利点であろう。

環境アレルゲンに対する免疫療法の課題

SCITは我が国では一部の専門的施設でのみ施行されており、必ずしも充分には普及していない現状がある。喘息での保険適用は基本的にSCITのみであるため、SCITが施行できる専門医の育成は急務である。また我が国の喘息予防・管理ガイドラインの長期管理（喘息治療ステップ）の表でのポジショニング

グの明記、さらに主な喘息治療薬の一覧への掲載自体が喫緊の課題である。

前述のように国際社会では、抗喘息作用が明らかとされたALK社ダニSLIT製剤については喘息ガイドラインでも推奨された治療法である。我が国でも鼻炎合併喘息患者において、ダニSLITを喘息の長期予後改善効果を期待して積極的に応用していくことは重要である。そして長期的にはこれは鼻炎を合併していない気管支喘息でも使用可能とできるよう、保険適用化をすすめていくことも必要であろう。

スギ花粉症患者ではしばしば、スギ花粉飛散時期に喘息の増悪が発現するが、スギのSCITあるいはSLITを花粉症随伴喘息抑制のために応用していくことも重要である。スギ花粉症合併の喘息患者における花粉飛散時期の喘息増悪が、スギSLIT施行患者では抑制されることが観察されているからである。

アレルギー免疫療法の真の意義は、アレルギー疾患に対する現存する唯一の原因特異的治療であって、早期に行うことで疾患の自然経過を修飾しうることである。我が国でも特にダニあるいはスギなどの環境アレルギーによるアレルギー疾患の管理におけるアレルギー免疫療法のさらなる普及が望まれる。

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

文献

- 1) 日本アレルギー学会. ダニアレルギーにおけるアレルギー免疫療法の手引き (改訂版). メディカルレビュー社. 東京. 2018
- 2) 日本アレルギー学会. スギ花粉症におけるアレルギー免疫療法の手引き (改訂版). メディカルレビュー社. 東京. 2018
- 3) U.S. Department of Health and Human Services: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007.
- 4) Jutel M, Agache I, Bonini S, et al: International consensus on allergy immunotherapy; See comment in PubMed Commons below J Allergy Clin Immunol. 2015; 136: 556-68
- 5) de Blay F, Kuna P, Prieto L, et al: SQ HDM SLIT -tablet(ALK) in treatment of asthma--post hoc results from a randomised trial; Respir Med. 2014; 108(10): 1430-7.
- 6) Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al: Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial; JAMA. 2016; 315(16): 1715-25.
- 7) Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al: Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary; Eur Respir J. 2008; 31(1): 143-78.
- 8) Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, et al: Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study; Int Arch Allergy Immunol. 2012; 157(3): 288-98.
- 9) Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, et al: Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review; J Allergy Clin Immunol Pract. 2013; 1(4): 361-9.
- 10) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper: J Allergy Clin Immunol. 1998; 102(4Pt1): 558-62.
- 11) Bousquet J, Calvayrac P, Guérin B, et al: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. I. In vivo and in vitro parameters after a short course of treatment; J Allergy Clin Immunol. 1985; 76(5): 734-44.
- 12) Nagata M, Tabe K, Hong Choo J, et al:

- Effect of immunotherapy on the production of eosinophil adhesion-inducing activity from mononuclear cells in house-dust-mite-sensitive bronchial asthma; *Int Arch Allergy Immunol.* 1998; 117 Suppl 1: 20-3.
- 13) Nagata M, Saito K, Kikuchi I et al: Immunotherapy attenuates eosinophil transendothelial migration induced by the supernatants of antigen-stimulated mononuclear cells from atopic asthmatics; *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 134 Suppl 1: 21-4.
 - 14) Nagata M, Yamamoto H, Tabe K, et al: Effect of rush immunotherapy in house-dust-mite(HDM) -sensitive adult bronchial asthma: changes in in vivo and in vitro responses to HDM; *Intern Med.* 1993; 32(9) : 702-9.
 - 15) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al: Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma; *N Engl J Med.* 2006; 354(19) : 1985-97.
 - 16) Takaku Y1, Nakagome K, Kobayashi T, et al: Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma; *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 152 Suppl 1: 41-6.
 - 17) Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al: Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study; *Clin Exp Allergy.* 2003; 33(2) : 206-10.
 - 18) Stelmach I, Sobocińska A, Majak P., et al. Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109: 274-8
 - 19) 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(5) : 969-75.
 - 20) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis(the PAT-study) ; *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(2) : 251-6.
 - 21) García-Robaina JC, Sánchez I, de la Torre F, et al: Successful management of mite -allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study; *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(5) : 1026-32.

Immunotherapy for environmental allergens : Current status and future perspective

Makoto Nagata^{1) 2)}, Shun Shinomiya^{1) 2)}, Machika Souma^{1) 2)}

1) Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

2) Allergy Center, Saitama Medical University

Abstract

Allergen immunotherapy is the only causal treatment which can modify natural courses of allergic diseases. Allergen immunotherapy mainly targets house-dust mite and Japanese cedar pollen, both are important environmental allergens in Japan. Allergen immunotherapy results in beneficial immunological changes to allergen including generation of the allergen-specific IgG4 antibody which acts as a blocking antibody in IgE-dependent immunity and thereby provides clinical benefits in a variety of allergic diseases including asthma and rhinitis. Current pharmacotherapy including corticosteroids provides anti-symptomatic benefit, however, does not cure or modify natural courses of allergic diseases. Since allergen immunotherapy targets immunological background constitutively exists in allergic diseases, it is expected to be a treatment approach for long term amelioration or even remission of the diseases. The positioning of allergen immunotherapy as a treatment to comprehensively manage total allergy symptoms in allergic individuals and to modify the natural history of diseases should be further established.

Key words:

Bronchial asthma, Allergic rhinitis, house-dust-mite, Cedar pollen, Allergen immunotherapy

原 著

パンケーキ症候群診断における飽和食塩水浮遊法による ダニ検出の有用性の検討

小島 薫¹⁾、岸川禮子^{1) 2)}、児塔栄子³⁾、小田真紀子¹⁾、岡部公樹^{2) 4)}
福嶋健人²⁾、齋藤明美⁵⁾、福富友馬⁵⁾、本莊 哲^{1) 4)}、岩永知秋⁶⁾

1) 国立病院機構福岡病院臨床研究部

2) 国立病院機構福岡病院アレルギー科

3) 日本アレルギー協会九州支部

4) 国立病院機構福岡病院小児科

5) 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

6) 国立病院機構福岡病院呼吸器内科

要 旨

パンケーキ症候群とはダニで汚染された小麦粉類で調理した食品を食べることによりダニ抗体陽性者が重度なアレルギー症状を呈することをいう。パンケーキ症候群の診断には患者が食した食品の材料に含まれるダニ及び、ダニ抗原を確認することが望まれる。今回我々は診断に有用な方法を検討するために、基礎的研究を行った。

方法) 2人のボランティアの各住居において室温に放置した小麦粉とホットケーキミックス中のダニ数を飽和食塩水浮遊法で、ヒョウヒダニ (*Dermatophagoides*) 抗原量 (Der 1) を Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) 法で測定し、パンケーキ症候群の診断に関して2つのダニ定量法を比較検討した。さらに、室温や湿度変化とダニ数および抗原数の関係について調べた。

結果) 飽和食塩水浮遊法で得られるダニの虫体数および卵数はDer 1と有意な正の相関関係を有した。Der 1、ダニ卵数、虫体数は粉を配置して3.5カ月の平均湿度が70%を超えるころから増加した。室温が20℃を下回るとダニ数は減少したが、Der 1は増加したままであった。

結論) パンケーキ症候群の診断において、要因が疑われる食品の材料中に混入するダニ等を飽和食塩水浮遊法で検出することは簡便だけでなく、ELISAと同様に日常検査に有用である。

キーワード: パンケーキ症候群、ダニ、飽和食塩水浮遊法、アナフィラキシー

〒811-1394

福岡市南区屋形原4-39-1

国立病院機構福岡病院臨床研究部

小島 薫

TEL: (092) 565-5534

FAX: (092) 566-0702

E-Mail: kojima.kaoru.yn@mail.hosp.go.jp

緒言

1993年Erbenらが、ダニで汚染された小麦粉で調理した食品を食べることで重度なアレルギー症状を発症することを最初に報告した¹⁾。欧米ではパンケーキは最も頻繁に関与する食品であることから2001年に「パ

ンケーキ症候群」の名が提案され²⁾、2009年に世界アレルギー機関 (World Allergy Organization) による報告で、「パンケーキ症候群 (Pancake syndrome)」またはダニの経口摂取によるアナフィラキシー (Oral mite anaphylaxis: OMA) と認識された³⁾。日本では小麦粉に鰹節、エビ等が混ぜられたお好み焼き粉、たこ焼き粉の例が多く報告されている⁴⁻⁸⁾。

ダニの種類はチリダニ科のコナヒョウヒダニやヤケヒョウヒダニ、コナダニ科のケナガコナダニが報告されており、高温多湿下でよく繁殖する。また、ダニが発生した粉材は加熱で発症を防止できないと言われている⁹⁾。OMAとNonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) との潜在的関係も報告されており、異なるダニ間でも交差反応によりアレルギーが起こると言われている¹⁰⁾。

パンケーキ症候群の症状は呼吸困難、浮腫、気道狭窄、咳、蕁麻疹、結膜炎、鼻漏、嚥下障害などである¹¹⁾。診断基準は以下の内容とされている。小麦粉製品で調理した食品の摂取後に症状が起こる。アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎および食物アレルギーの既往歴がある。ダニアレルゲンに対するIgE感作がin vivoまたはin vitroで証明されている。疑わしい小麦粉抽出物を用いたプリックテストが陽性である。小麦および汚染されていない小麦抽出物の抽出物に対するプリックテストは陰性である。汚染されていない小麦で作られた食品では症状が誘発されない。疑わしい小麦粉中のダニ虫体等を顕微鏡的に同定し、小麦粉中にダニ抗原が血清学的に検出される。⁹⁾ このうち、アナフィラキシーの原因が疑われる小麦粉および小麦粉製品中のダニを確認する手段として、Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 法によるダニ抗原量の測定、ダニ虫体の同定等があげられる。

今回我々は、ダニの同定および定量に飽

和食塩水浮遊法を選択した。温度と湿度の条件が異なる2つのボランティアの住居において、小麦粉およびホットケーキミックスを6か月間放置し、時間経過に伴う粉中のダニの推移について調べた。ダニ虫体および卵量を飽和食塩水浮遊法で、ヒョウヒダニ飼育により得られるダニ抗原量 (Der 1) (コナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae* : Der f 1)、ヤケヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus* : Der p 1)) をELISA法で測定し両者を比較することで飽和食塩水浮遊法の日常検査への有用性を検討した。

材料と方法

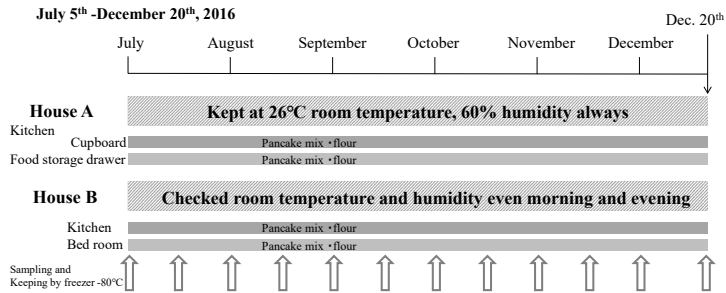
検体採取

陰性コントロールとして検査前に新品開封時のホットケーキミックスと小麦粉を1g程度採取し、-80℃にて保存した。検体採取は2つのボランティア住居にて行った。一日中エアコンを使用している住居Aと在宅時のみエアコンを使用している住居Bにてそれぞれ2ヶ所にシャーレ7分目ぐらい入れたホットケーキミックスと小麦粉を7月5日から12月20日まで5か月半放置して、2週間おきにそれぞれの粉を15mlのコニカルチューブに1g程度採取した。採取した小麦粉およびホットケーキミックスはフリーザー (-80℃) にて保存した。住居Aはエアコン温度26℃、湿度60%でほぼ一定に保っていた。住居Bは粉を住居に放置している期間の朝と晩に室温および湿度を測定し記録した。(図1)

採取したホットケーキミックスおよび小麦粉中のダニの虫体数および卵数を飽和食塩水浮遊法にて、ダニ抗原量をELISA法にて検出した。

この研究は国立病院機構福岡病院の倫理委員会の承認を受け、検体提供者の文書同意のもとで行なった。

1. Sampling



2. Mite and eggs in the sample were counted with saturated sodium chloride solution for isolating

3. The amount of Der 1 antigen in the sample was measured by ELISA

図1. 方法

検体採取：コントロールとして開封直後の小麦粉とホットケーキミックス粉を採取しフリーザーに保存した。平成28年7月5日から12月20日までの期間エアコンの使用頻度の異なる2住居それぞれ2か所にシャーレにホットケーキミックス粉と小麦粉を入れ放置し、2週間おきにそれぞれの粉を1g程度採取しフリーザーに保存した。住居Aは常時エアコンを使用し、室温26℃、湿度60%を保っていた。住居Bでは在宅時のみエアコンを使用しており、設置期間の室温および部屋の湿度を記録した。測定：採取した粉中のダニ抗原量(Der 1)をELISA法にて、採取した粉中のダニおよび卵を飽和食塩水浮遊法にて測定した。

飽和食塩水浮遊法

試料を0.5g秤量し試験管に入れ、飽和食塩水を試験管半分程度加え攪拌した。市販の中性洗剤を数滴加えた後、飽和食塩水を試験管口まで加え30分放置した。すべての浮遊物を数回に分けてスライドグラス上にとりカウントした。また、数が多い場合は上澄みを2ml採取し、攪拌した液を0.02mlカウントし、試料1g当たりの数を計算して求めた。(図2)¹²⁻¹⁴⁾

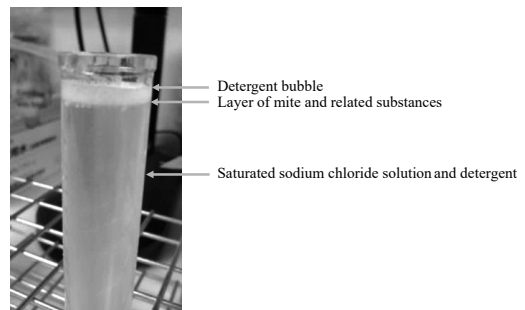


図2. 飽和食塩水浮遊法

上から、中性洗剤の泡の層、ダニおよびその他浮遊物の層(ここを抽出)、飽和食塩水と中性洗剤の層。

ELISA

Der f 1 と Der p 1 は蛍光ELISA法にて定量した。ポリスチレンマイクロプレート (Fluoro Nunc White Maxisorp Plates 437796, Nalge Nunc International, Tokyo, Japan) に0.1mol/l carbonate-bicarbonate buffer (pH 9.6) に37℃30分溶解した200 ngの抗Der p 1抗体 (P1A03) もしくは、500ngの抗Der f 1抗体 (FIA05) を100 μl入れ、4

℃に静置し一晩反応した。プレートを0.1% Tween 20を含むPBS (PBS-T) で3回洗浄し、0.2% Tween 20, 0.2%ウシ血清アルブミン及び0.05% NaN₃を含むリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-T-BSA) で希釈した標準液とサンプル液をduplicateで加え、25℃5時間反応した。プレートをPBS-Tで3回洗浄

し、5 ngのウサギ抗Der p 1または抗Der f 1 γ -globulin抗体を入れ25℃で1晩反応した。PBS-T でプレートを5回洗浄した後、PBS-T-BSAにて1: 40000希釈したstreptavidin- β -D-galactopyranoside conjugate (Roche Diagnostics, Mannheim, German) 100 μ lを加え25℃2時間反応し、さらに0.1 mol/L NaCl, 1 mmol/L MgCl₂, 0.2% BSAおよび0.05% NaN₃を含む0.02 mol/Lリン酸ナトリウム液(pH 7.2)で溶解した4-methylumbelliferyl- β -D-galactopyranosideを添加し、37℃で60分間反応した。0.1 mmol/L glycine-NaOH (pH 10.4) 100 mlで酵素反応を停止させた後、マイクロプレート蛍光リーダー (Spectra Fluor) を用いて、励起波長360 nm、発光波長465 nmで蛍光強度を測定した。標準アレルゲン溶液の連続希釈による対照曲線から値を得、別々にアッセイしたDer p 1およびDer f 1の合計値をDer 1レベルとみなした。アレルゲン量の測定結果は、ng/g powderにて表記した¹⁵⁾。

統計解析

Der f 1、Der p 1、およびDer f 1とDer p 1の合計 (Der 1) と室温、湿度との相関関係をSpearmanの順位相関係数 (ρ) で求めた。統計解析はStata ((株) ライトストーン) を使用した。

結果

環境、粉の種類によるDer 1比較

常時エアコンを使用している住居AではDer 1の上昇はなかった。一方、在宅時のみエアコンを使用している住居Bのエアコンを設置している寝室ではDer 1がホットケーキミックスのみ上昇、エアコンを設置していない台所ではホットケーキと小麦粉のどちらも上昇した。住居BにおいてDer 1は台所の方が寝室よりも高値であった。また、小麦粉よりもホットケーキミックスのほうが高値であった。(図3)

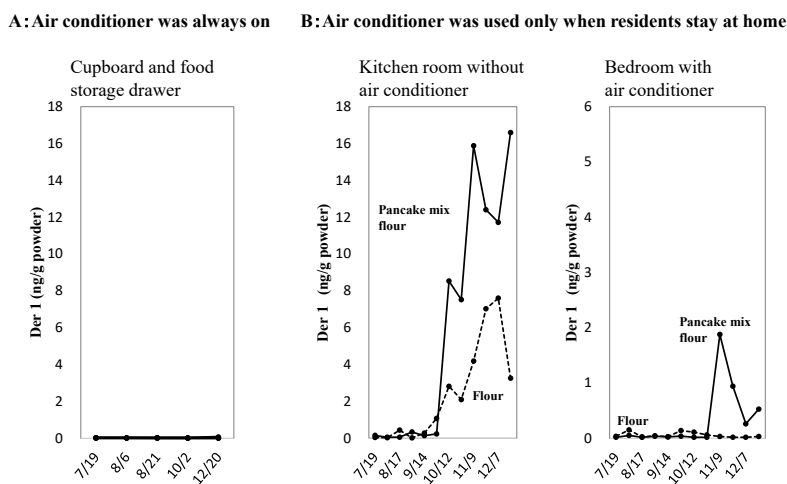


図3. 環境、粉の種類によるDer 1の比較

エアコンを常時使用した住居Aと在宅時のみエアコンを使用した住居Bの比較した結果および住居Bにおけるホットケーキミックスと小麦粉中のDer 1の比較を示す。住居AではDer 1は上昇しなかった。住居Bではホットケーキミックスと小麦粉どちらもDer 1が上昇し、ホットケーキミックスのほうが小麦粉より大きく上昇した。

Der f 1 と Der p 1 の比較

住居 B では Der p 1 の増加は見られず、Der f 1 の増加が見られた。(図 4)

ダニ抗原量 (ELISA) 及びダニ成虫と卵数の経過と気温、湿度との関係

開始から 2 カ月半後の 9 月半ば湿度 70% を超えるところから湿度と並行して Der 1、ダニの卵や虫体量が増加した。12 月に入って、気温が 20℃ を下回ると気温と並行して虫体数と卵数が低下した。(図 5)

室温 20℃ 以上では Der 1 はホットケーキミックスと小麦粉のどちらも湿度と有意な正の相関関係があった。(ホットケーキミックス $R=0.65$, $p=0.043$ 、小麦粉 $R=0.77$, $p=0.009$) また、ダニ卵数、虫体数は小麦粉では有意差はなかったが、ホットケーキミックスでは卵数に有意な正の相関関係 ($R=0.85$, $p=0.002$)、虫体数に相関傾向を示した。(図 6)

ELISA 法による Der 1 と飽和食塩水浮遊法による虫体、卵量の相関関係

ホットケーキミックスではダニ虫体数および卵数と Der 1 と有意な相関関係を示した。($R=0.74$, $p=0.006$) (表 1)

飽和食塩水浮遊法で検出したダニ

コナヒョウヒダニと卵、わずかなコナダニを検出した。(図 7)

考察

今回我々は、ELISA と飽和食塩水浮遊法の両方で温度と湿度の条件が異なる場所でホットケーキミックスと小麦粉中のダニ、卵等の増殖が異なることを確認した。

ダニは一般的に気温 20-30℃、湿度 60-80% で増殖するといわれているが、今回の研究でも常時エアコンを使用し、室温 26℃ 湿度 60% の住居ではヒョウヒダニおよびその抗原である Der 1 の上昇は見られなかった。一方

で、在宅時のみエアコンを利用する住居では粉を配置してから 3.5 カ月 (9 月中旬) の平均湿度が 70% を超えるところから Der 1 の上昇、ダニ卵数の増加がみられ、その後成虫量の増加が見られた。湿度と Der 1 および卵数は有意な相関関係、虫体は相関傾向があり湿度が上がると産卵数が増加し、室温が 20℃ を下回るとダニの数は減少した。また、小麦粉のほかに糖、油脂、大豆由来の乳化剤が入っているホットケーキミックスのほうが小麦粉よりもダニの繁殖力が強かった。ホットケーキミックスでは室温が低下しダニの虫体数や卵数は減っても Der 1 は高値のままであった。この結果より、ダニの糞や死骸などがホットケーキミックス中に含まれていることが考えられる。室温の低下に伴いダニ虫体数は減少してもダニの死骸や糞は粉に残り続けるため、それを食すとアナフィラキシー等のアレルギーを引き起こすことが危惧される。

チリダニ科ヒョウヒダニ属のコナヒョウヒダニとヤケヒョウヒダニは気管支喘息やアトピー性皮膚炎などの因子として知られており、排泄物由来アレルゲン (Der 1) や虫体由来アレルゲン (Der 2) はアレルギー疾患と関連が強いと言われている。我々は Der 1 のみ指標とした。その結果、コナヒョウヒダニ由来の Der f 1 は上昇したが、ヤケヒョウヒダニ由来の Der p 1 は上昇しなかった。飽和食塩水浮遊法ではヒョウヒダニの虫体と卵、糞を検出した (今回は糞のカウントなし)。また、わずかではあるがコナダニも確認した。ダニの有無および種類は住居環境により異なるため、小麦粉製品中のダニ抗原を確認するためにはアレルゲンである数種類のダニ抗原を確認しないといけない。しかしながら、鏡検による検査では、原因と疑われるダニを確認することができる。

パンケーキ症候群の診断には、小麦アレルギー¹⁶⁾ によるものではないことを証明したうえで、疑わしい小麦粉製品中のダニを顕微鏡

パンケーキ症候群診断における飽和食塩水浮遊法によるダニ検出の有用性の検討

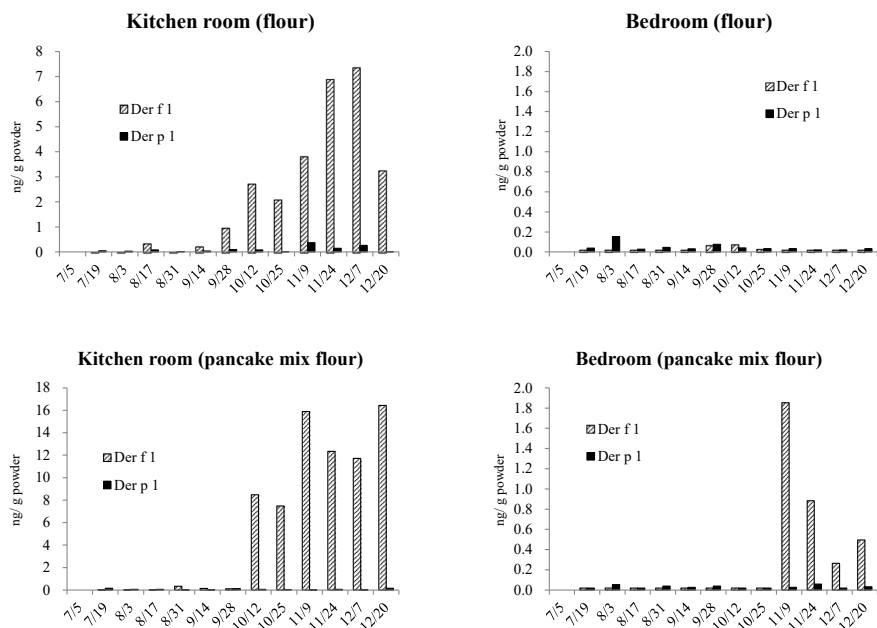


図4. Der f 1とDer p 1の比較
Der f 1は上昇したが、Der p 1は低値であった。

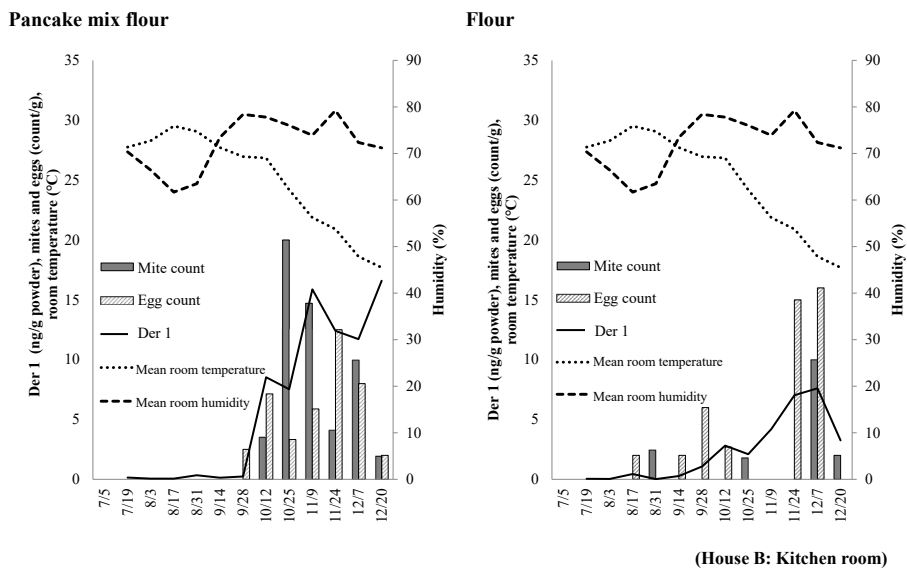


図5. Der 1、ダニの虫体数と卵数の経過と温度・湿度の関係

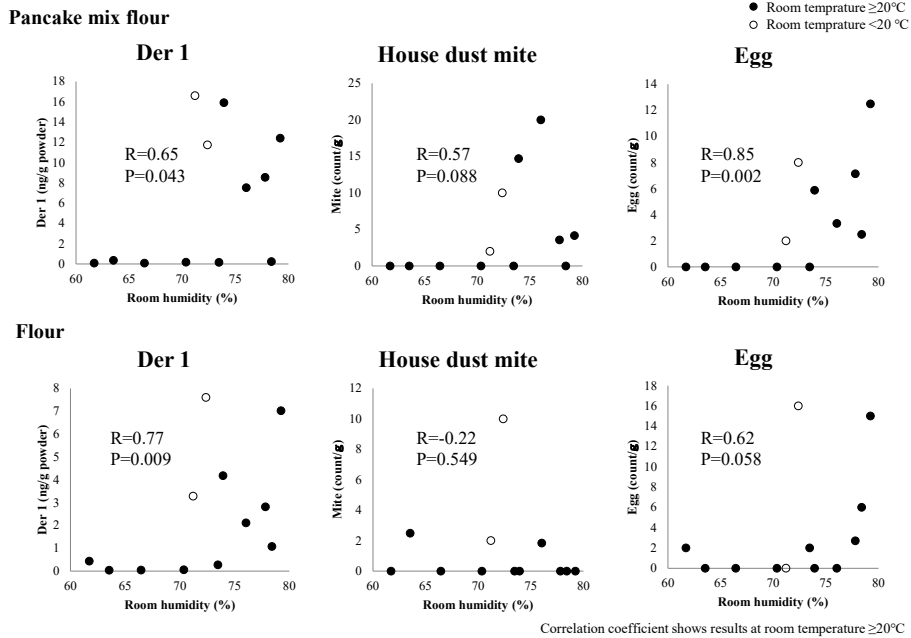


図6. Der 1と湿度との相関

Der 1はホットケーキミックス、小麦粉のどちらも湿度と有意に相関した。ホットケーキミックスにおいてダニ卵は湿度と有意に相関した。



図7. 飽和食塩水浮遊法で検出されたダニ虫体と卵
コナヒョウヒダニと卵、わずかなコナダニが検出された。

表1. Der 1と虫体、卵との相関

		ホットケーキミックス				小麦粉			
		虫体		卵		虫体		卵	
	n	R	p	R	p	R	p	R	p
Der 1	12	0.74	0.006	0.74	0.006	0.18	0.578	0.52	0.083
Der 1 (室温 $>20^{\circ}\text{C}$)	10	0.81	0.005	0.86	0.001	-0.31	0.381	0.52	0.124

同定、もしくは小麦粉製品中のダニアレルゲンの存在確認が必須である。今回、飽和食塩水浮遊法によるダニの虫体及び卵数とELISAによるDer 1をダニの繁殖経過を追って比較した結果、繁殖量が多いホットケーキミックス中のダニ虫体数および卵数はDer 1値と有意な正の相関関係を示した。アレルギー患者の感作基準値はDer p 1が1-2 mg/g、ダニ数が500匹/g、患者の発作基準値は10mg/gと報告されている⁹⁾¹⁷⁾。今回の結果では、ピーク時で虫体数は15匹/g、卵は7個/g、Der 1は17ng/g powderでアナフィラキシーを起こす量には満たなかった。一方で臨床ではアナフィラキシーを起こし当院に来院した患者が食べた賞味期限2年前のホットケーキミックス中のダニは虫体3500匹/g、1000個/g、10.5 mg/g powderであった。放置が長期間にわたると膨大な数、抗原量になることが確認された。ELISA法は結果を得るまでの手間と時間を要するうえ、コストがかかる。それに比べ飽和食塩水浮遊法によるダニの検出は光学顕微鏡があれば、簡単でどこでも行うことができ、検体提出から1時間以内の報告が可能で、コストパフォーマンスの上でもよい。

今後は、食塩水浮遊法によるダニの糞量とダニ抗原量との相関関係を示すこと、パンケーキ症候群の患者が食した小麦粉製品中のダニ数とダニ抗原量を比較し飽和食塩水浮遊法の基準値を示すことなどを課題としている。

結論

パンケーキ症候群の診断において、原因と疑われる食品の材料中に混入するダニ等を飽和食塩水浮遊法で検出することは簡便だけでなく、ELISAと同様に日常検査に有用である。

この研究はH27年度「成人食物アレルギーの多様性の解明と臨床亜型別長期予後に関する研究」(班長 福富友馬)の研究費による。

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。

文献

- 1) Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, et al. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 92(6) : 846-9.
- 2) Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Suárez-Chacón R, et al. Oral anaphylaxis from mite ingestion. *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org*. 200; 2: 33-35.
- 3) Mario Sánchez-Borges, Raúl Suárez-Chacon, Arnaldo Capriles-Hulett, et al. Pancake Syndrome (Oral Mite Anaphylaxis) *World Allergy Organ J*. 2009; 2(5) : 91-96
- 4) Matsumoto T, Goto Y, Miike T. Anaphylaxis to mite-contaminated flour. *Allergy* 2010; 65: 1345-7
- 5) 西谷奈生, 藤原規広, 木村彰宏, ほか. ダニ混入お好み焼き経口摂取によるアナフィラキシーの2例. *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会誌* 2008; 2(2) : 123-129
- 6) 稲葉弥寿子, 白井秀治, 矢上晶子, ほか. お好み焼き粉に繁殖したダニによる即時型アレルギーの2例 -Inhibition immunoblot法による原因抗原の検討と粉の種類によるダニ数およびダニ抗原増加の検討-. *日本皮膚科学会雑誌* 2010; 120(9) : 1893-1900,
- 7) 橋本知幸, 琴基天, 東直行. お好み焼き粉から見つかったヒョウヒダニの一種 *Dermatophagoides siboney* Med. Entomol. Zool. 2017; 68(3) : 113-117
- 8) 琴基天, 東直行, 橋本知幸. お好み焼き摂取によるパンケーキ症候群の一例. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology* 2016; 10(4) : 446-446
- 9) Sánchez-Borges M, Suárez Chacón R, Capriles-Hulett A, et al. Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(1) : 31-5
- 10) Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Capriles-Hulett A, et al. Mite-induced inflammation: More than allergy. *Allergy*

- Rhinol (Providence) . 2012; 3(1) : e25-e29.
- 11) Sánchez-Borges M, Suárez-Chacon R, Capriles-Hulett A, et al. Pancake Syndrome (Oral Mite Anaphylaxis) /World Allergy Organ J. 2009; 2(5) : 91-96.
 - 12) 高岡正敏. 特集PCOにとってのダニ, 室内ダニ検査の進め方と方法. Pest Control TOKYO No.66
 - 13) 佐々学, 松本克彦, 三浦昭子, ほか. 食品や薬品に繁殖する粉ダニ類の飽和食塩水浮遊法による検出. 食品衛生研究 11(9) : 3-5
 - 14) 森谷清樹. 室内塵からのダニ検出方法および単純で効率の高い方法の紹介. ペストロジー研究会誌 3(1) : 1-8(1988)
 - 15) Yasueda H, Saito A, Nishioka K, et al. Measurement of Dermatophagoides mite allergens on bedding and human skin surfaces. Clin Exp Allergy. 2003; 33(12) : 1654-8.
 - 16) Fujita H, Osuna H, Kanbara T, Inomata N, et al. Wheat anaphylaxis enhanced by administration of acetylsalicylic acid or by exercise. Jpn J Allergol. 2005; 2: 1203-1207.
 - 17) International workshop report. Dust mite allergens and asthma. A worldwide problem. Bull. WHO. 1988; 66(6) : 769-780

Performance of detection of mites isolated by saturated sodium chloride solution in comparison in usefulness for diagnosis of pancake syndrome with ELISA for house mite allergens

Kaoru Kojima¹⁾, Reiko Kishikawa^{1) 2)}, Eiko Koto³⁾, Makiko Oda¹⁾
Koki Okabe^{2) 4)}, Takehito Fukushima²⁾, Akemi Saito⁵⁾
Yuma Fukutomi⁵⁾, Satoshi Honjo^{1) 4)}, Tomoaki Iwanaga⁶⁾

- 1) Department of Clinical Research, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital
- 2) Department of Allergology, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital
- 3) Kyushu Branch of Japan Allergy Foundation
- 4) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital
- 5) Clinical Research Center, National Hospital Organization Sagami National Hospital
- 6) Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

Abstract

Background) Pancake syndrome is a condition characterized by allergic reactions that develop in a person sensitized to house mite after eating food containing mite-contaminated wheat flour. For the diagnosis of this syndrome, it is desirable to confirm the house dust mites and house dust mite allergens in the food material that the patient has eaten.

Method) Both of wheat flour and pancake mix flour were left at room temperature for 168 days in a room with an air conditioner operating all day long and in a room with an air conditioner operating when residents were staying inside, respectively. Number of house dust mites and of mite eggs in the wheat flour and in the pancake mix flour in the two different room conditions were measured by saturated sodium chloride solution for isolating, while the amount of Dermatophagoides antigen (Der 1) was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We compared detection performance between the counting mites and eggs isolated by saturated sodium chloride solution and the quantification of Der 1 by the ELISA. We also investigated a trend in the numbers of mites and antigens in relation to changes in room temperature and humidity according to the different operation time of air conditioners.

Results) The numbers of mites and mite eggs obtained by saturated sodium chloride solution for isolating had a significant positive correlation with the amount of Der 1. Both of Der 1 and the numbers of mite and mite eggs increased from the time when the average humidity of the past 3.5 months exceeded 70%. The number of mites in the pancake mix flour started to decrease when the room temperature fell below 20°C., while Der 1 did not.

Conclusion) Determination of mites isolated by saturated sodium chloride solution is comparable in detection of mites in flour to ELISA.

Keywords:

Pancake syndrome, mite, Method with Isolation using saturated sodium chloride solution for isolating, anaphylaxis

原 著

天ぷら粉に混入したダニを原因とする アナフィラキシーの家族内発症例

竹下裕理¹⁾、小林このみ¹⁾、小泉佑太¹⁾、三好昭暉¹⁾、杉本直也¹⁾
倉持美知雄¹⁾、新井秀宜¹⁾、玉井大地²⁾、立澤直子²⁾、佐川俊世²⁾
長瀬洋之¹⁾、山口正雄¹⁾、大田 健^{1, 3)}

1) 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

2) 同 救急医学講座

3) 公益財団法人結核予防会 複十字病院

要 旨

症例は10代後半の兄妹。一度開封して室温で2~3ヶ月保管していた天ぷら粉を用いて揚げた天ぷらを夕食で家族で摂取したところ、妹が目の痒み、顔面腫脹、鼻閉、呼吸困難を発症し当院ERに搬送された。またこのことを知らずに深夜帰宅した兄も残っていた天ぷらを摂取し、同様の症状を認め当院ERへ搬送。兄妹ともアナフィラキシーと診断され、アドレナリン等の治療で改善した。後日、内科の検査にて兄妹は血清中のダニ特異的IgE抗体価陽性を呈した。また食べ残しの天ぷらを顕微鏡で観察したところ衣にダニを認めたため、天ぷら粉中のダニがアナフィラキシーの原因と判断した。使いかけの粉を室温で保存する間にダニが侵入して増殖するため、冷蔵保存するよう袋に表示されているが、現実にはしばしば常温保存されることが発症の背景となっている。調理粉の残りは冷蔵保管が望ましいことを更に周知する必要がある。

キーワード：経口ダニアナフィラキシー、パンケーキ症候群、家族内発症、ダニ特異的IgE抗体

緒言

近年、小麦粉製品などに混入し増殖したダニの経口摂取によるアナフィラキシー症例の報告が散見される¹⁻³⁾。ダニの増殖には一般的に暖かく多湿な環境や栄養源が必要であるが、特に台所は上記条件を満たす絶好の環境となっている。一般にダニの経口摂取によるアナフィラキシーは気道症状が多くみられ、一度に大量の抗原を摂取するため、重篤とな

〒173-8605
東京都板橋区加賀2-11-1
帝京大学医学部内科学講座
呼吸器・アレルギー学
竹下 裕理
Tel: 03-3964-1211
FAX: 03-3964-1291
e-mail: yu-ri0720@med.teikyo-u.ac.jp

る危険がある。今回我々は一度開封後に2-3ヶ月室温保存されていた天ぷら粉を用いたために、兄妹で同日発症に至った経口ダニアナフィラキシーの症例を経験したので報告する。

症例

患者：兄（18歳）および妹（16歳）

主訴：目の痒み、顔面腫脹、鼻閉、呼吸困難

既往歴：兄妹ともに喘息なし、食物アレルギーなし、アトピー性皮膚炎なし。兄は5歳時鼻炎症状で特異的IgE抗体検査を受けブタクサ陽性、ダニ陰性であった。妹も同時期に特異的IgE抗体検査を受けブタクサ陰性、ダニ陰性であった。

常用薬：兄妹ともになし

喫煙：兄妹ともになし

現病歴：市販の天ぷら粉を開封して使用した後、室温で2〜3ヶ月保管していた残りの粉を用いて、2018年3月に自宅で天ぷらを揚げて家族で夕食を摂ったところ、1時間後より妹が目の痒みに続いて顔面腫脹、鼻閉、呼吸困難を発症し当院ERに搬送された。またこのことを知らずに深夜帰宅した兄が残りの天ぷらを食べ始めた直後に、同様の症状を発症したため、電話で当院に来ていた家族に連絡し、自身で救急要請して、当院ERへ搬送された。なお同じ夕食を摂取した両親には症状は生じなかった。

天ぷらの具材は、兄はかぼちゃ、オクラ、タマネギ、ニンジン、妹はかぼちゃ、まいたけ、オクラ、ピーマン、タマネギ、ニンジンを摂取した。また妹は天ぷらの他に、海苔巻き（カニカマ、卵焼き）、わかめの味噌汁、クラッカーを摂取した。

兄のER受診時身体所見：身長178cm、体重74kg。BT 36.7℃、PR 66/min、BP 133/75mmHg、SpO₂ 99%（室内気）、RR 17/min。意識清明、呼吸困難の訴えあり。

顔面から頸部にかけ発赤、腫脹あり。鼻汁と咽頭違和感あり。腹部に発疹を認めた。消化器症状なし。血液検査所見：血算、生化学に特記すべき異常を認めず。

妹のER受診時身体所見：身長164cm、体重57kg。BT 36.3℃、PR 82/min、BP 121/75mmHg、SpO₂ 100%（室内気）、RR 15/min。意識清明、鼻閉、呼吸困難の訴えあり。顔面から頸部にかけ発赤、腫脹あり。腹部に発疹を認めた。腹部の自発痛、嘔吐、下痢症状を認めた。血液検査所見：白血球20300/ μ lと増加し、白血球分画で好中球の増加（Neut 89%、Ly 10%、Mono 1%、Eos 0%、Bas 0%）を認めた他は特記すべき異常なし。

臨床経過とその後の精査：兄妹ともに皮膚症状に加え呼吸器症状を呈したほか、妹は消化器症状も伴っており、アナフィラキシーと診断。ERでアドレナリン0.3mgの筋注、ヒドロコルチゾンリン酸エステル 200mgの点滴静注、d-クロルフェニラミンマレイン酸 5mgの点滴静注を行い症状の改善を認め、オロパタジンなど処方の上帰宅となった。

後日、当院内科に受診し、血清中の総IgEおよび特異的IgE抗体検査を行ったところ、兄妹ともにダニ特異的IgE抗体は陽性であった（表1）。また、天ぷら粉の原料である小麦および、小麦アレルゲンコンポーネントであるグルテン、 ω -5グリアジンの特異的IgE抗体は陰性、具材のニンジン、カボチャ等の特異的IgE抗体も陰性であった。天ぷら粉は残っていなかったが、食べ残しの天ぷらを家族が冷凍保管していたため提供して頂き顕微鏡で観察したところ、衣にダニの虫体や糞と思われる微細な粒が多数確認された（図1）。これらの結果に基づき、天ぷら粉中のダニがアナフィラキシーの原因と判断した。

表1 総IgEおよび特異的IgE抗体の測定結果

	兄 妹		
IgE	105	154	IU/ml
ダニ1	15.2	25.5	IUa/ml
ダニ2	34.0	28.9	IUa/ml
スギ	7.54	11.9	IUa/ml
ヨモギ	<0.10	<0.10	Ua/ml
ピーナッツ	<0.10	<0.10	Ua/ml
カニ	<0.10	<0.10	IUa/ml
ニンジン	<0.10	<0.10	Ua/ml
カボチャ	<0.10	<0.10	Ua/ml
小麦	<0.10	<0.10	IUa/ml
グルテン	<0.10	<0.10	Ua/ml
ω-5グリアジン	<0.10	<0.10	Ua/ml

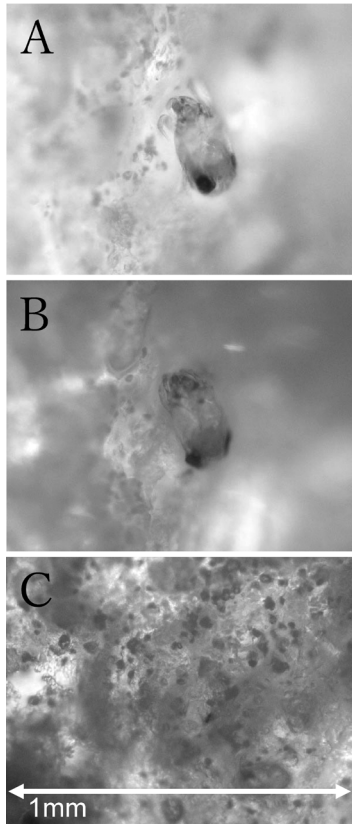


図1 顕微鏡で観察した、食べ残しの天ぷら衣(対物レンズ4倍で撮影)。

A, B: ダニの虫体を認めた。

C: 衣全体に微細な粒が多数散在しており、ダニの糞と考えられた(新品の粉を用いた天ぷらには、このような粒はみられない)。

考察

食物に混入したダニの経口摂取によるアナフィラキシーとしては、1993年に米国でErbenらによりコナヒョウヒダニ(*Dermatophagoides farinae*)が混入した調理粉を使った揚げパン (beignet) によるアナフィラキシー例が報告されたのが最初であり¹⁾、以降はパンケーキ症候群とも称される。わが国では松本らがお好み焼き粉およびホットケーキミックスで発症した2例を報告したのが最初である²⁾。小麦製品を摂取して発症することが多いため、小麦アレルギーとの鑑別が問題となる。本邦における30例以上のまとめを2013年に原田が、2014年に高橋らが報告しており、お好み焼きの報告が最も多く、その他ホットケーキやたこ焼き等の調理粉も原因となっていた^{3, 4)}。本症例のアナフィラキシーの原因食材は天ぷら粉であったが、天ぷら粉もまた小麦粉のみならず、ベーキングパウダーや卵黄粉等も含む調理粉となっており、近年少数例が報告されている^{5, 6)}。小麦粉自体にはダニを入れても繁殖せず⁷⁾、小麦粉単体が原因となって経口ダニアナフィラキシーを起こしたとの報告は見当たらない。お好み焼き粉やたこ焼き粉については動物由来の成分を含みダニが繁殖しやすいアミノ酸組成と考えられることに加えて、粉の使用目的が限定されていて使いかけの粉を再使用するまで時間が空きやすいこと、販売が1980年代中頃以降開始されたことが、近年本疾患が注目される背景となっている⁸⁾。

原因のダニについては、欧米で貯蔵ダニ(storage mite) (ケナガコナダニ *Tyrophagus putrescentiae* など) が有名なのに対し、本邦では室内塵ダニ (house dust mite) (コナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* やヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus*) が多い²⁻⁴⁾。また、お好み焼きを食べてアナフィラキシーを発症した症例がきっかけとなって、お好み焼き粉と自宅環境の室内塵中に本邦初

のダニを認めたとの報告もある⁹⁾。

本疾患はアトピー素因、特に喘息や鼻炎などの既往のある患者に多く報告され、摂取直後から1時間以内にアナフィラキシー症状が生じることが多い。ダニに感作されている個体でのみ発症し、特異的IgE抗体検査ではダニ間で交差反応が見られる。喘息患者が多く含まれることを反映して、通常のアナフィラキシーと比べて喘鳴や呼吸困難などの気道症状が多いのが特徴である^{2, 3, 8)}。家族内発症については、親子および姉妹での発症例が報告されていて、同じ食事を摂取した他の家族は発症していない^{7, 10)}。今回の兄妹例では、まず妹、次いで兄が数時間の差で発症したことが印象的であった。

天ぷら粉を揚げる際に油の温度は一般に160-180℃であるが、本症例ではこのような高熱の加熱にもかかわらず、ダニアレルゲンは失活せず経口摂取によるアナフィラキシーを発症したことになる。ダニの主要アレルゲンはDer 1、Der 2が知られているが、Der 1は加熱に対し不安定であり容易に変性するのにに対し、虫体由来のDer 2は加熱でも失活しないと報告されている。また200℃に設定したホットプレート上でコナヒョウヒダニの繁殖したお好み焼粉を加熱してもDer 2が減少しなかったとの報告もあり¹¹⁾、今回のアナフィラキシーの原因アレルゲンとしては、Der 2あるいはその他の耐熱性のアレルゲンの関与が推測される。

ダニは温度20～30℃、湿度60～80%の温暖多湿な条件を好む。使いかけ調理粉は家庭で室温保存する間にダニが侵入して増殖しやすいため、冷蔵保存するよう市販品の袋には記載されているが、本疾患の認知度が低く、しばしば常温保存されることが発症の背景となっている。調理粉の残りは冷蔵保管し早めに使い切るのが望ましいことを更に周知していく必要がある。

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

参考文献

- 1) Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, et al. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 846-9.
- 2) Matsumoto T, Hisano T, Hamaguchi M, et al. Systemic anaphylaxis after eating storage-mite-contaminated food. Int Arch Allergy Immunol 1996; 109: 197-200.
- 3) Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, et al. Oral mite anaphylaxis caused by mite-contaminated okonomiyaki/pancake-mix in Japan; 8 case reports and a review of 28 reported cases. Allergol Int 2014; 63: 51-6.
- 4) 原田 晋, 白井秀治, 坂口雅弘. お好み焼き粉、タコ焼き粉に混入したダニアレルギーによる眼瞼血管性浮腫の1例. 皮膚科の臨床 2013; 55: 1127-33.
- 5) 馬屋原孝恒, 橋爪秀夫, 川上祐司. 天ぷらの摂食によるパンケーキ症候群. 日皮会誌 2014; 124: 1164.
- 6) 石井朋之, 森山あいさ, 山本 慧, ほか. 天ぷら粉に混入したダニが原因と考えられたアナフィラキシーの2例. 日小児会誌 2017; 121: 1749.
- 7) 神崎美玲, 真壁 郁, 飯島茂子, ほか. お好み焼きに混入したコナヒョウヒダニによるアナフィラキシーの母娘例. 皮膚科の臨床 2015; 57: 1559-63.
- 8) 伊勢美咲, 小幡祥子, 木花いづみ, ほか. 小麦粉含有製品内で増殖したダニによるアナフィラキシーの3例. 臨床皮膚科 2015; 69: 19-24.
- 9) 橋本知幸, 琴 基天, 東 直行. お好み焼き粉から見つかったヒョウヒダニの一種. 衛生動物 2017; 68: 113-7.
- 10) 続木康伸, 成田光生. お好み焼き粉に発生したダニによるアナフィラキシーの双子例. 日内会誌 2015; 104: 986-90.
- 11) 橋本知幸. お好み焼き粉中のヒョウヒダニ抗原に対する加熱の影響. 衛生動物 2015; 66: 50.

Two members of a family developed oral mite anaphylaxis caused by mite-contaminated tempura flour

Yuri Takeshita¹⁾, Konomi Kobayashi¹⁾, Yuta Koizumi¹⁾
Shoki Miyoshi¹⁾, Naoya Sugimoto¹⁾, Michio Kuramochi¹⁾
Hidenori Arai¹⁾, Daichi Tamai²⁾, Naoko Tachizawa²⁾
Toshio Sagawa²⁾, Hiroyuki Nagase¹⁾, Masao Yamaguchi¹⁾, Ken Ohta^{1,3)}

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

2) Department of Emergency Medicine, Teikyo University School of Medicine

3) Japan Anti-Tuberculosis Association Fukujiji Hospital

Abstract

The patients were teenage girl and her elder brother. When the girl ate a tempura dinner at home with her parents, she developed itchy eyes, facial swelling, nasal congestion and dyspnea. She was brought to the emergency room (ER) of our hospital. A few hours later, her brother returned home, started eating tempura from the same batch, and developed similar symptoms. He then called his parents and learned of his sister's condition. He was also brought to our ER. Both of them were diagnosed with anaphylaxis and treated with intramuscular adrenaline. The tempura flour that had been used was not new, and the partially used bag had been stored in the kitchen at room temperature for two or three months. Blood tests showed both patients to be positive for mite-specific IgE antibodies. The remaining tempura was inspected with a microscope, and the batter of tempura was seen to be infested with mites. The mites in the tempura flour were surmised to be the cause of their anaphylaxis. Once-opened bags of tempura flour should be stored in a refrigerator in order to avoid contamination with mites that might cause oral mite anaphylaxis.

Keywords:

oral mite anaphylaxis, pancake syndrome, development in family members, mite-specific IgE antibody

原 著

システアミン塩酸塩とパラフェニレンジアミンによる 職業性接触皮膚炎の1例

杉浦真理子、杉浦啓二

第一クリニック皮膚科・アレルギー科

要 旨

23歳、女性、美容師。就業年数2.5年。初診1年前から、ヘアダイ作業を行うと、両手にそう痒を伴う、紅斑、浸潤がみられたため、作業時にはゴム手袋で防御していた。初診2カ月前から両手に皮疹が再び出現し、1カ月前から悪化した。作業内容、作業量に変化はなかった。主な作業はパーマ担当で、その他はヘアダイ、シャンプー、セットを担当した。

近医で「手荒れ」として、内服薬、外用薬の処方を受けたが、改善しないため精査目的で受診した。仕事で使用しているパーマ液のオープンテストを施行した。またシャンプー、トリートメント、クレンジング、ゴム手袋、クリニックの美容師シリーズ、パッチテストパネルSの48時間クローズドパッチテストを施行した。判定はICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) 基準に従って48時間、72時間、1週間後に行った。パーマ液1剤as is数種、システアミン塩酸塩0.5%pet、1% pet、パラフェニレンジアミンにアレルギー反応を認めた。アレルギー反応を認めたパーマ液にはシステアミン塩酸塩が配合されていた。副腎皮質ステロイド薬内服、外用、抗アレルギー薬内服により皮疹は軽快し、使用していたゴム手袋を使い捨てにしよう指導し、しっかり手の防御をすることで、継続して従事することが可能であった。

キーワード：職業性接触皮膚炎、美容師、システアミン塩酸塩、パラフェニレンジアミン、パーマ液

緒言

美容師による皮膚障害は、継続して仕事に従事できるかどうか、大きな問題となる。美

容師のヘアダイやゴム手袋による皮膚アレルギーはよく知られているが、近年、パーマ液による皮膚アレルギーも問題となる症例があり、美容師の皮膚炎を診察した際には、作業内容、作業環境を十分に問診し、原因と考えられる物質について、漏れなく検査を行い、診断、治療、仕事を継続するための生活指導が重要である。今回、ヘアダイによる接触皮膚炎の既往があり、ヘアダイ作業は十分注意して行なっていたが、両手に皮膚炎を生じ、

〒460-0008

名古屋市中区栄2-1-1

日土地名古屋ビル2階

第一クリニック皮膚科・アレルギー科

杉浦真理子

電話：052-204-0835

E-mail：msugiura@daiichiclinic.jp

改善しないため受診した症例を経験したので報告する。

症例

23歳、女性、美容師。就業年数2.5年。初診2カ月前から両手に皮疹が出現し、1カ月前から悪化した。作業内容、作業量に変化はなかった。パーマが主な作業で、その他はヘアダイ、シャンプー、セットを担当していた。

初診の1年前から、ヘアダイ作業を行うと、両手にそう痒を伴う、紅斑、浸潤がみられたため、作業時にはゴム手袋で防御していた。

近医で「手荒れ」として、内服薬、外用薬の処方を受けたが、改善しないため精査目的で受診した。

初診時、手背にはそう痒を伴う、紅斑、浸

潤、落屑、手掌側前腕には紅斑、色素沈着がみられた(図1、2)。

検査

問診より、仕事で使用しているヘアダイ、パーマ液、シャンプー、トリートメント、クレンジング、ゴム手袋が皮疹の原因である可能性が高いと考え、皮膚テストを施行した。

パーマ液は、オープンテストを、シャンプー、トリートメント、クレンジング、ゴム手袋は、48時間クローズドパッチテストを行った。同時にクリニックの美容師シリーズ(表1)、パッチテストパネルS(ジャパニーズスタンダードシリーズ、佐藤製薬株式会社、表2、3)の48時間クローズドパッチテストを行った。



図1. 初診時臨床症状(手背)

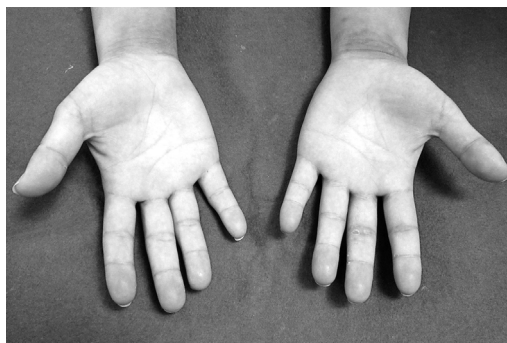


図2. 初診時臨床症状(手掌、前腕)

表1. 美容師シリーズアレルゲン一覧

試験試料	濃度	用途
1 パラフェニレンジアミン	1% pet	染毛剤
2 2,5-ジアミノトルエン	1% pet	染毛剤
3 2,2'-(4-アミノフェニル)イミノビスエタノール・硫酸塩	1% pet	染毛剤
4 パラアミノフェノール	1% pet	染毛剤
5 メタアミノフェノール	1% pet	染毛剤
6 オルトアミノフェノール	0.5% pet	染毛剤
7 オルトアミノフェノール	1% pet	染毛剤
8 4-(メチルアミノ)フェノール硫酸塩	0.5% pet	染毛剤
9 4-(メチルアミノ)フェノール硫酸塩	1% pet	染毛剤
10 レゾルシノール	1% pet	染毛剤
11 2,6-ジアミノピリジン	1% pet	染毛剤
12 2,4-ジアミノフェノキシエタノール塩酸塩	1% pet	染毛剤
13 m-フェニレンジアミン・塩酸塩	1% pet	染毛剤
14 5-アミノ-o-クレゾール	1% pet	染毛剤
15 ピクラミン酸	1% pet	染毛剤
16 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン	1% pet	染毛剤
17 ニトロ-p-フェニレンジアミン	1% pet	染毛剤
18 バンドロスキーベース	1% pet	染毛剤
19 過硫酸アンモニウム	2.5% pet	ブリーチ剤
20 システアミン塩酸塩	0.5% pet	パーマ液
21 システアミン塩酸塩	1% pet	パーマ液

Pet: 白色ワセリン

表2. パッチテストパネルS(パネル1)アレルゲン一覧

アレルゲン	種類	用途
1 硫酸ニッケル	金属	歯科用合金、染料、時計、塗料
2 ラノリンアルコール	油脂	つや出し、化粧品、外用薬
3 フラジオマイシン硫酸塩	抗菌薬	外用薬
4 重クロム酸カリウム	金属	セメント、なめし剤、歯科用合金、革製品
5 カインミックス	局所麻酔薬	外用薬
6 香料ミックス	香料	化粧品、外用薬、キャンドル、香水
7 ロジン	樹脂	インク、ニス、塗料、ワックス、化粧品
8 パラベンミックス	防腐剤	化粧品、外用薬
9 陰性対照		
10 ベルーパーサルサム	樹脂	香料、外用薬、化粧品、ソフトドリンク
11 金チオ硫酸ナトリウム	金属	貴金属、電子部品、歯科用金属
12 塩化コバルト	金属	セメント、インク、絵具、歯科用合金

オープンテストは、パーマ液as isを背部に塗布し、判定はICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) 基準に従って48時間、72時間、1週間後に行った。48時間クローズドパッチテストは、フィンチャンバーを用いて、シャンプー 1%aq、トリートメント 1%aq、クレンジング 1%aq、ゴム手袋as is、美容師シリーズを背部に貼布し、パッチテストパネルSはそのまま背部に貼布し、判定はICDRG基準に従って48時間、72時間、1週間後に行った。

表3. パッチテストパネルS (パネル2) アレルゲン一覧

アレルゲン	種類	用途
13 P-tert-ブチルフェノール ホルムアルデヒド樹脂	樹脂	ゴム革製品のベルト、接着剤
14 エポキシ樹脂	樹脂	接着剤、コーティング剤
15 カルバミックス	ゴム硬化剤	ゴム製品
16 黒ゴムミックス	ゴム老化防止剤	黒色のゴム製品
17 イソチアゾリノンミックス	防腐剤	外国製化粧品、トイレタリー
18 陰性対照		
19 メルカプトベンゾチアゾール	ゴム硬化剤	ゴム製品
20 パラフェニレンジアミン	染料	毛染め、ヘナタウ、織物
21 ホルムアルデヒド	防腐剤	衣類仕上げ剤、防腐剤
22 メルカプトミックス	ゴム硬化剤	ゴム製品
23 チメロサル	水銀化合物	ワタチン、点眼薬
24 チウラムミックス	ゴム硬化剤	ゴム製品

結果

オープンテストでは、パーマB1剤、パーマC1剤、パーマE1剤、ストレートパーマB1剤、デジタルパーマA1剤、デジタルパーマB1剤、デジタルパーマE1剤、デジタルパーマF1剤にアレルギー反応を認めた(表4、図3、4)。

48時間クローズドパッチテストでは、シャンプー、トリートメント、クレンジング、ゴム手袋は全て陰性(表5)、美容師シリーズでは、パラフェニレンジアミン1% pet、過硫酸アンモニウム2.5% pet、システアミン塩酸塩1% pet、0.5% petにアレルギー反応を呈し

表4. パーマ液のオープンテスト結果

試験試料	濃度	48時間	72時間	1週間
1 パーマA1剤	as is	-	-	-
2 パーマB1剤	as is	+	++	+
3 パーマC1剤	as is	+	++	+
4 パーマD1剤	as is	-	-	-
5 パーマA2剤	as is	-	-	-
6 パーマE1剤	as is	+	+	+
7 ストレートパーマA1剤	as is	-	-	-
8 ストレートパーマB1剤	as is	+	+	+
9 ストレートパーマA2剤	as is	-	-	-
10 ストレートパーマC1剤	as is	-	-	-
11 ストレートパーマD1剤	as is	-	-	-
12 ストレートパーマB2剤	as is	-	-	-
13 デジタルパーマA1剤	as is	+	+	+
14 デジタルパーマB1剤	as is	+	+	+
15 デジタルパーマC1剤	as is	-	-	-
16 デジタルパーマA2剤	as is	-	-	-
17 デジタルパーマD1剤	as is	-	-	-
18 デジタルパーマE1剤	as is	+	+	+
19 デジタルパーマF1剤	as is	+	+	+
20 白色ワセリン	as is	-	-	-

ICDRG基準



図3. オープンテスト72時間判定：パーマB1剤(2)とパーマC1剤(3)の陽性反応

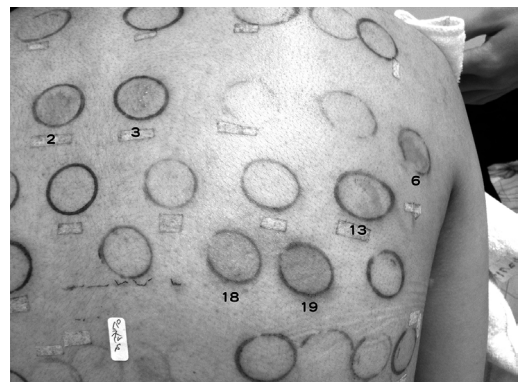


図4. オープンテスト72時間判定：パーマB1剤(2)、パーマC1剤(3)、パーマE1剤(6)、デジタルパーマA1剤(13)、デジタルパーマE1剤(18)、デジタルパーマF1剤(19)の陽性反応

(表6、図5)、パッチテストパネルSでは、硫酸ニッケル0.16mg、金チオ硫酸ナトリウム0.061mg、パラフェニレンジアミン0.065mgにアレルギー反応がみられた(表7、8、図6)。

考察

今回、難治性の手の皮疹に対し、職業性接触皮膚炎を疑い検査を行った。陽性反応を呈した物質は、パーマ1剤3種、ストレートパーマ1剤1種、デジタルパーマ1剤4種、パラフェニレンジアミン、過硫酸アンモニウム、システアミン塩酸塩、硫酸ニッケル、金チオ硫酸ナトリウムであった。陽性であったパーマ液には全てシステアミン塩酸塩が配合されていた。受診1年前から、患者がヘアダイ作業後に、手に皮疹が出現すると感じていたため、その原因はパラフェニレンジアミンであると考えた。患者は現在、ブリーチ作業には従事していないとのことであったが、過去には作業していたことがあり、過硫酸アンモニウムは過去に感作されていたアレルゲンと考えた。道具のはさみ類はステンレス製であり、ニッケルが含有されていることもあるが、道具の接触部位のみに皮疹がみられるわけではなかったため、ニッケルが主な原因ではないと判断した。

美容師の手の皮疹の原因として、ヘアダイ、特にパラフェニレンジアミンが原因であることはよく知られている¹⁻³⁾。しかし、近年、美容師の職業製接触皮膚炎の原因としてパーマ液中のシステアミン塩酸塩も取り上げられている。デンマーク接触皮膚炎グループは、2002年から2011年に美容師399例のパッチテストを施行し、パラフェニレンジアミンのパッチテスト陽性率は9.0% (36/399)であった〔コントロールの陽性率は1.2% (24/1993)〕。システアミン塩酸塩のパッチテスト施行症例数は12例と少ないが、陽性率は8.3% (1/12)であった。そして、今後、手に皮膚症状を有する美容師は全員システア

表5. 患者持参品の48時間クローズドパッチテスト結果

試験試料	濃度	48時間	72時間	1週間
1 シャンプーA	1%aq	-	-	-
2 トリートメントA	1%aq	-	-	-
3 シャンプーB	1%aq	-	-	-
4 トリートメントB	1%aq	-	-	-
5 シャンプーC	1%aq	-	-	-
6 トリートメントC	1%aq	-	-	-
7 トリートメントD	1%aq	-	-	-
8 クレンジング	1%aq	-	-	-
9 ゴム手袋表	as is	-	-	-
10 ゴム手袋裏	as is	-	-	-
11 蒸留水	as is	-	-	-
12 白色ワセリン	as is	-	-	-

ICDRG基準 aq: 蒸留水

表6. 美容師シリーズの48時間クローズドパッチテスト結果

試験試料	濃度	48時間	72時間	1週間
1 パラフェニレンジアミン	1% pet	-	+	+
2 2,5-ジアミノトルエン	1% pet	-	-	-
3 2,2'-(4-アミノフェニル)イミノビスエタノール・硫酸塩	1% pet	-	-	-
4 パラアミノフェノール	1% pet	-	-	-
5 メタアミノフェノール	1% pet	-	-	-
6 オルトアミノフェノール	0.5% pet	-	-	-
7 オルトアミノフェノール	1% pet	-	-	-
8 4-(メチルアミノ)フェノール硫酸塩	0.5% pet	-	-	-
9 4-(メチルアミノ)フェノール硫酸塩	1% pet	-	-	-
10 レゾルシノール	1% pet	-	-	-
11 2,6-ジアミノピリジン	1% pet	-	-	-
12 2,4-ジアミノフェノキシエタノール塩酸塩	1% pet	-	-	-
13 m-フェニレンジアミン・塩酸塩	1% pet	-	-	-
14 5-アミノクレゾール	1% pet	-	-	-
15 ビクラミン酸	1% pet	-	-	-
16 4-ニトロ-φ-フェニレンジアミン	1% pet	-	-	-
17 ニトロ-φ-フェニレンジアミン	1% pet	-	-	-
18 ハンドロスキーベース	1% pet	-	-	-
19 過硫酸アンモニウム	2.5% pet	+	+	+
20 システアミン塩酸塩	0.5% pet	+	+	+
21 システアミン塩酸塩	1% pet	+	++	+

ICDRG基準 pet: 白色ワセリン

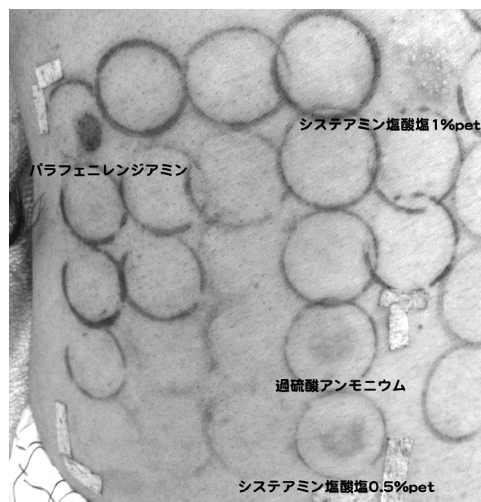


図5. 48時間クローズドパッチテスト美容師シリーズ72時間判定: パラフェニレンジアミン1% pet、過硫酸アンモニウム2.5% pet、システアミン塩酸塩1% pet、0.5% petの陽性反応

表7. パッチテストパネルS (パネル1) の48時間クローズドパッチテスト結果

アレルギー	濃度mg	48時間	72時間	1週間
1 硫酸ニッケル	0.16	+	+	+
2 ラノリンアルコール	0.81	-	-	-
3 フラジオマイシン硫酸塩	0.49	-	-	-
4 重クロム酸カリウム	0.044	-	-	-
5 カインミックス	0.51	-	-	-
6 香料ミックス	0.412	-	-	-
7 ロジン	0.97	-	-	-
8 パラベンミックス	0.80	-	-	-
9 陰性対照	-	-	-	-
10 ベルーバルサム	0.65	-	-	-
11 金チオ硫酸ナトリウム	0.061	+	+	+
12 塩化コバルト	0.016	-	-	-

ICDRG基準

表8. パッチテストパネルS (パネル2) の48時間クローズドパッチテスト結果

アレルギー	濃度mg	48時間	72時間	1週間
13 P-tert-ブチルフェノール	0.036	-	-	-
ホルムアルデヒド樹脂	-	-	-	-
14 エポキシ樹脂	0.041	-	-	-
15 カルバミックス	0.204	-	-	-
16 黒ゴムミックス	0.060	-	-	-
17 イソシアゾリノンミックス	0.0032	-	-	-
18 陰性対照	-	-	-	-
19 メルカプトベンゾチアゾール	0.061	-	-	-
20 パラフェニレンジアミン	0.065	+	+	+
21 ホルムアルデヒド	0.150	-	-	-
22 メルカプトミックス	0.060	-	-	-
23 チメロサル	0.0057	-	-	-
24 チウラムミックス	0.022	-	-	-

ICDRG基準

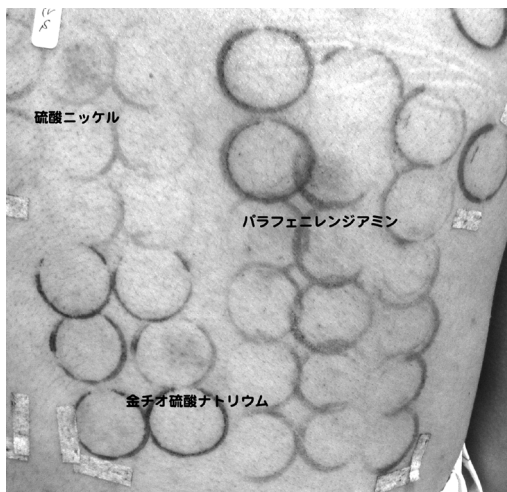


図6. 48時間クローズドパッチテストパッチテストパネルS 72時間判定: 硫酸ニッケル0.16mg、金チオ硫酸ナトリウム0.061mg、パラフェニレンジアミン0.065mgの陽性反応

ミン塩酸塩を検査すべきであると述べている⁴⁾。Uterは、ヨーロッパ19カ国のデータで、パーマ液中のシステアミン塩酸塩配合濃度は5%から12%であり、1994年から2004年に行った、システアミン塩酸塩0.5% petのパッチテストは、美容師1347例中16例(1.2%)が陽性であったと報告し、接触皮膚炎を疑い、パッチテストを行う際には、パーマ液はヘアケア商品シリーズに入れ、検査すべきであると述べている⁵⁾。日本では、西岡がシステアミン塩酸塩にパッチテスト陽性を示した美容師の4例を報告した⁶⁾。

システアミン塩酸塩は、パーマ液の新しい原因アレルゲンとして注意する必要があると述べている⁷⁾。

我々は2015年12月から2018年4月までの間に、美容師・理容師の手に皮疹がみられる症例、頭皮に何らかの症状がみられ、美容院へ行ったあとに症状が悪化する症例43例について、当院の美容師シリーズの48時間クローズドパッチテストを施行し、システアミン塩酸塩陽性例は1例(陽性率2.3%)、本症例のみであった。パラフェニレンジアミン陽性例は8例(陽性率18.6%)であり、パラフェニレンジアミンの陽性率の方が高いが、システアミン塩酸塩も引き続き検討する必要がある。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、日本パーマウェーブ液工業組合が行ったアンケート調査結果では、国内で少なくとも220品目以上のシステアミン塩酸塩を配合した化粧品パーマ液の販売が確認され、国内の化粧品パーマ液に使用されているシステアミン塩酸塩の最大濃度は8.5% (システアミンとして5.8%相当) であると2013年に報告している(システアミン塩酸塩を配合した洗い流すヘアセット料の安全性に関する調査結果報告書、2013年12月3日)。化粧品に配合できない成分や配合量が制限されている成分については、化粧品基準により定められてい

るが、システアミン塩酸塩は、配合禁止物質ではなく、配合量の制限もされていない。米国及び欧州でも、システアミン塩酸塩は、配合禁止物質ではなく、配合量の制限もされていない。海外では、パーマ液だけでなく、シェービング用品、脱毛剤、ヘアケア製品にも、システアミン塩酸塩が配合された製品があると独立行政法人医薬品医療機器総合機構は報告した。

厚生労働省は、2013年に、化粧品中のシステアミン又はその塩類の配合量は、チオグリコール酸換算で7.0%（システアミンとして5.86%）以下とすること、システアミン又はその塩類を含有する化粧品パーマ液について、既に記載がされている場合を除き、顔面、首筋等にパーマ液がつかないように注意し、タオル、保護クリーム等で保護すること、パーマ液が皮膚についた場合は、直ちに水又はぬるま湯で洗い落とし、ぬれたタオル等でこすらずに軽くたたくようにふき取ること、操作中や操作後には、手指の保護のために、パーマ液が手についた場合はよく洗い落とし、また、かぶれ、手荒れのある場合は手袋をするなど、パーマ液が直接接触しないよう、できるだけ速やかに、容器又は外箱等に、記載するよう発表した（薬食審査発1218第1号、薬食安発1218第1号）。

本症例は、ヘアダイ作業時にはゴム手袋で手の防護を行っていたが、パーマ作業は素手で行っていたため、ゴム手袋での防護を徹底するよう指導した。またゴム手袋は使い捨てとし、手袋にパーマ液が付いている状態のものを誤って使用しないように、また、使い終わった手袋を放置しないよう指導した。皮膚症状の原因を特定できたことで、患者が、工作中、何に注意すべきか把握し、手を十分に防護することで、継続して仕事に従事することができた。

職業性接触皮膚炎を疑った場合は、問診をしっかりと行い、問題点を見つけ、検査、診

断、治療を行い、その後、離職することなく、作業継続できるような環境を整えることが重要である。

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

文献

- 1) Armstrong DKB, Jones AB, Smith HR et al. Occupational sensitization to PPD. A 17-year review. *Contact Dermatitis* 1999; 41; 348-349
- 2) Lodi A, Mancini LL, Ambonati M et al. Epidemiology of occupational contact dermatitis in a North Italian population. *Eur J Dermatol* 2000; 10; 128-132
- 3) Shah M, Lewis F M, Gawkrödger D J. Occupational dermatitis in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1996; 35; 364
- 4) Schwensen FJ, Johansen DJ, Veien KN et al. Occupational contact dermatitis in hairdressers: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group, 2002-2011. *Contact Dermatitis* 2013; 70; 233-237
- 5) Uter W, Bensefa-Colas L, Frosch P et al. Patch testing with hair cosmetic series in Europe: a critical review and recommendation. *Contact Dermatitis* 2015; 73; 69-81
- 6) 西岡和恵、小泉明子、瀧田祐子。塩酸システアミン (Cysteamine HCl) にパッチテスト陽性を示した美容師の4例。 *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2016; 10; 442
- 7) Landers CM, Law S, Storrs JF. Permanent-Wave Dermatitis: Contact Allergy to Cysteamine Hydrochloride. *American Journal of Contact Dermatitis* 2003; 14; 157-160

A case of occupational contact dermatitis due to cysteamine HCl and p-phenylenediamine

Mariko Sugiura, Keiji Sugiura

Environmental Dermatology & Allergology, Daiichiclinic

Abstract

A 23-year-old female is a hairdresser whose duration of experience in hairdresser is 2.5 years. She suffered from hand eczema a year ago. She found the cause of her symptoms was hair dyes that she used during her working. She prevented her hands from hair dyes using gloves, after that her symptoms was improved. She had hand eczema again in 2 months when she came our clinic. She took some topical medicaments, but her symptoms were not cured.

Our first diagnosis of her symptoms was occupational contact dermatitis with some products that she used while at work.

Open test using perm solutions were applied to the upper back, and 48-hour closed patch test using shampoos, conditioners, a cleansing, gloves, hairdresser series in our clinic and Parch Test Pannel (S) were applied the middle of the back. The readings of them were day 2, day 3 and day 7 according to ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) recommendation.

The positive reactions of open test were perm solutions, which were included cysteamine HCl. The positive reactions of 48-hour closed patch test were cysteamine HCl and p-phenylenediamine.

She did not wear gloves she used perm solutions, which were included cysteamine HCl; therefore her symptoms became worse. We informed that she needed to wear single-use gloves during working. After prevention of perm solution exposures, her symptoms were improved, and she could continue her work.

Keywords:

occupational contact dermatitis, hairdresser, cysteamine HCl, p-phenylenediamine, perm solution

原 著

川崎市内におけるPM2.5／光化学オキシダントと 小児気管支喘息有病率の経年的変化の関連性

高柳良太、坂元 昇

川崎市立看護短期大学

要 旨

長期的に見た場合に、大気汚染が改善しているにもかかわらず、気管支喘息の有病率や有症率は上昇していることはよく知られている。今回、川崎市における過去9年間のPM2.5と光化学オキシダントといった大気汚染物質濃度の経年推移と小児(0～14歳)の気管支喘息(以下、小児喘息)の有病率(以下、小児喘息有病率)の経年推移との関係性について、臨港部重工業地帯という後背地域を有し多くの幹線道路が走る川崎市川崎区とそこから12km離れている郊外型の住宅地域である川崎市高津区との間での比較研究を行った。川崎区と高津区におけるPM2.5濃度と光化学オキシダント濃度の経年推移は高い相関関係が認められる。一方川崎区と高津区の間には小児喘息有病率の増減の傾向に関連性は見いだせず、相関係数も統計的に有意な値とは言い難い。川崎区と高津区それぞれの小児喘息有病率とそれぞれのPM2.5濃度については、統計的に有意な相関関係は確認できない。また光化学オキシダントについても同様な結果である。また小児のうち学童についても上記と同様な傾向が認められた。以上からPM2.5と光化学オキシダント濃度と小児喘息有病率との間に関連性は認められないと推測できる。

キーワード：小児、気管支喘息、PM2.5、光化学オキシダント、川崎市

I はじめに

数十年以上にわたる長期的な期間で眺めた場合、大気汚染が改善傾向にあるにもかかわらず、気管支喘息の有病率は上昇しているこ

とはよく知られている^{1), 2), 3), 4)}。しかしながら大気汚染の喘息への影響については、新たな発症と一旦発症した喘息の増悪という二つの側面から考えてみることができる。後者に関してはPM2.5や光化学オキシダントといった大気汚染物質と喘息の増悪との関連を示唆する報告は多く^{5), 6), 7), 8)}、特に高濃度汚染時の短期的な暴露による喘息増悪により救急搬送件数が増えることなどはよく知られている事実である^{9), 10), 11)}。一方、これらの大気汚染物質が喘息そのものの主要な発症原因とな

〒212-0054

川崎市立看護短期大学

神奈川県川崎市幸区小倉4-30-1

高柳 良太

Tel : 044-587-3500

Fax : 044-587-3506

Email : r-taka@kawasaki-nursing-c.ac.jp

るかについては研究者、また汚染の程度にもより議論の多いとことである^{7), 8), 9), 12)}。わが国唯一の世界的な疫学研究である「SORAプロジェクト」によると、児童においてはPM2.5の一種とされる元素状炭素と喘息発症との間には有意差が認められるもののその程度の大きさについては不明としているものである⁷⁾。環境基準をおおむね満たしている現時点での汚染レベルの下で「SORAプロジェクト」のような莫大な予算を要する長期間にわたる大規模な疫学研究を再び行うことは難しいものと思われる。また大気汚染の小児喘息にあたえる長期的な影響について考えてみると、欧米諸国における研究では、PM2.5が高濃度の地域に居住している人は気管支喘息の有症率や発症率が高いことが報告されている^{14), 15), 16), 17)}。しかしながら環境基準に近い汚染レベル下での一定の限られた人口集団における小児喘息有病率とPM2.5と光化学オキシダントとの長期的な相関を調べた調査研究はほとんど知られていない。

今回は川崎市における小児喘息の有病率とPM2.5や光化学オキシダントとの経年変化を比較することから小児喘息発症との関係についての考察を試みたものである。

今回、川崎市と川崎市医師会が共同で1965年から現在に至るまで毎年実施している川崎市内の医療機関を受診した気管支喘息患者の調査結果（川崎市における気管支喘息患者実態調査報告、以下医師会調査）¹⁸⁾の中から小児喘息の経年推移と川崎市が2009年から実施しているPM2.5と光化学オキシダントの測定結果¹³⁾の経年推移との相関関係を見ることにより両者の関連性について調べてみた。

Ⅱ 川崎市におけるPM2.5と光化学オキシダント濃度と小児喘息有病率の調査

1 調査対象機関

2009年から2017年の各年10月1日現在、

川崎市医師会所属の医療機関のうち気管支喘息患者の取り扱いのある医療機関（表1）

表1 「川崎市における気管支ぜん息患者実態調査」

調査対象	川崎区				高津区			
	依頼数	回収数	回答率	依頼数	回収数	回答率		
・各年10月1日現在、川崎市医師会所属の医療機関のうち気管支喘息患者の取り扱いのある医療機関	2009	85	66	77.6%	46	33	71.7%	
・対象疾病	2010	84	77	91.7%	46	39	84.8%	
・上記医療機関が取り扱った気管支喘息患者を対象として、喘息性気管支炎、肺気腫、慢性気管支炎を除外	2011	81	79	97.5%	48	42	87.5%	
・調査時期および期間	2012	81	74	91.4%	50	41	82.0%	
・10/1～10/31の1カ月間に気管支ぜん息で受診した患者で、2回以上受診した者でも1人とした。	2013	79	69	87.3%	51	45	88.2%	
	2014	75	70	93.3%	51	46	90.2%	
	2015	75	72	96.0%	49	44	89.8%	
	2016	72	66	91.7%	48	47	97.9%	
	2017	72	65	90.3%	48	46	95.8%	

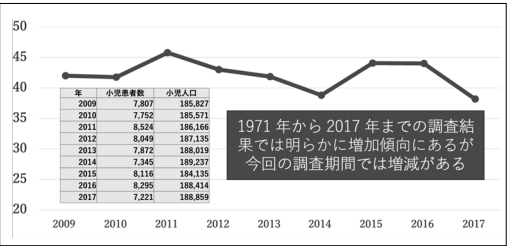
2 対象疾病

上記医療機関が取り扱った気管支喘息患者を対象として、喘息性気管支炎、肺気腫、慢性気管支炎を除外した。

3 調査時期および期間

2009年から2017年までの毎年10/1～10/31の1カ月間に気管支喘息で川崎市内の医療機関を受診した患者で、2回以上受診した者でも1人とした。今回の研究ではこの気管支喘息患者のうち小児喘息の患者（以下、小児喘息患者）を対象とした（表2）。つまり毎年10月の一か月間に受診した小児喘息患者数を対象の地域の小児人口で除したものを小児喘息有病率とした。さらに「SORAプロジェクト」⁷⁾で自動車排ガスと喘息発症との間に有意な関係が認められるとされた学童に相当する年齢階級層（5～9歳）を抽出してこれらの大気汚染指標との比較を試みた（以下、

表2 川崎市内における小児喘息有病率（人口千対）の経年変化



学童の小児喘息有病率)。

4 PM_{2.5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) と光化学オキシダント (ppm) 測定値

今回の調査研究では、PM_{2.5}濃度、光化学オキシダント濃度については自動車排気ガス測定局ではなく、一般住宅地域の大气汚染状態を把握するために一般環境大気測定局を選んだ。一般環境大気測定局としては、川崎区の田島測定局と高津区の高津測定局の測定値(川崎市環境局環境対策部大気環境課発表)を使用¹³⁾。以下、田島測定局の測定値を川崎区、高津測定局の測定値を高津区として記載する。なお、田島測定局の2011年以前のPM_{2.5}測定値は環境省に帰属する(環境省から使用承諾済み)。また、光化学オキシダントについては、一般環境測定局のものしかない。

Ⅲ 結果

1 小児喘息有病率(人口千対)の経年変化(図1)

この9年間の間で、川崎区の小児喘息有病率は23.7から46.8の範囲で増減を繰り返しており、高津区は28.8から39.7の範囲で増減を繰り返している。両区の小児喘息有病率の増減の傾向に関連性は見いだせない。相関係数も、統計的に有意な値とは言い難い($r=-0.481$, $p=0.190$)。よって、川崎区と高津区の小児喘息有病率については、統計的には関連性があるとは考えられない。

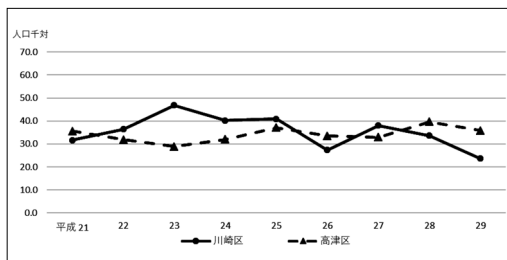


図1 小児喘息有病率の経年変化

2 PM_{2.5}濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) の経年変化(図2)

この9年間の間で川崎区のPM_{2.5}濃度は、19.3から13.3の範囲で、細かな増減があるものの減少傾向を示している。高津区のPM_{2.5}濃度も、15.1から11.7の範囲で、同様に細かな増減を伴いながら減少傾向を示している。図から川崎区と高津区のPM_{2.5}濃度の推移には関連性が高いと推察され、統計的にも強い正の相関が認められる($r=0.737$, $p=0.024$)。

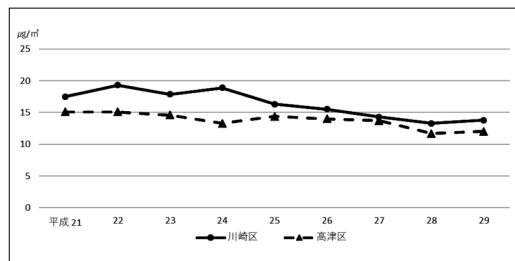


図2 PM_{2.5}の経年変化

3 光化学オキシダント濃度(ppm)の経年変化(図3)

川崎区は0.024から0.027という非常に狭い範囲の増減で推移している。高津区も同様に0.025から0.031の狭い範囲で変化しており、最近5年間は0.030から0.031と、ほぼ変化がない状況といえる。図から、川崎区と高津区的光化学オキシダント濃度については、関連性が高いと推察され、統計的にも強い正の相関が認められる($r=0.791$, $p=0.011$)。

PM_{2.5}、光化学オキシダント濃度について

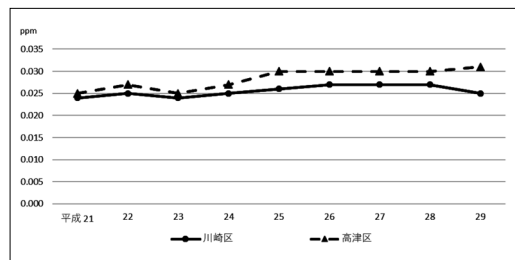


図3 光化学オキシダントの経年変化

は、直線距離で12kmほど離れている川崎区と高津区の間でかなり強い正の相関が見られた。川崎市の細長い地形から、これら大気汚染物質については局所的な発生源ではなく、広範に影響を及ぼす発生源によるものであると推察される。

4 小児喘息有病率（人口千対）とPM2.5（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）（図4、5）

川崎区（図4）の小児喘息有病率は23.7から46.8の範囲で増減を繰り返しており、それに対してPM2.5濃度は減少傾向にある。川崎区の小児喘息有病率とPM2.5濃度については、統計的に有意な相関関係は確認できない（ $r=0.509$, $p=0.161$ ）。

高津区（図5）の小児喘息有病率は28.8から39.7の範囲で増減を繰り返し、近年はこれまでよりも若干高い値となっている。一方PM2.5は川崎区同様に減少傾向を示している。したがって高津区の小児喘息有病率とPM2.5濃度にも、統計的には有意な相関関係は確認できない（ $r=-0.533$, $p=0.139$ ）。

相関係数は、両区共に帰無仮説が棄却でき

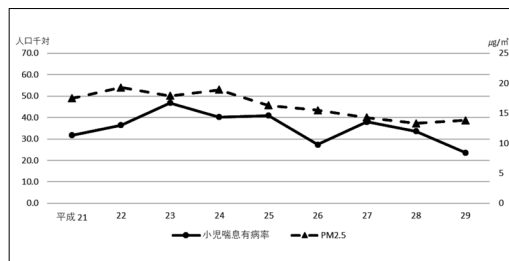


図4 小児喘息有病率とPM2.5の経年変化 川崎区

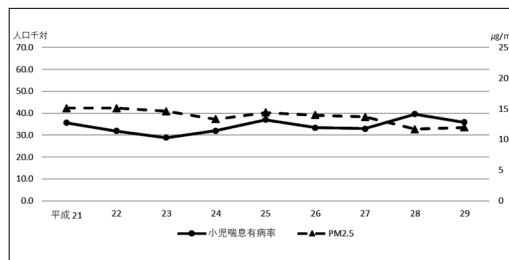


図5 小児喘息有病率とPM2.5の経年変化 高津区

る値ではないが、川崎区の小児喘息有病率とPM2.5濃度は正の相関、高津区の場合は負の相関ということになる。同じPM2.5濃度に対して、正負反対の結果になるということ、また帰無仮説が棄却されるほどの確率値ではないことを考えると、小児喘息有病率とPM2.5濃度については関連性がないことが強く推察される。

5 小児喘息有病率（人口千対）と光化学オキシダント（ppm）（図6、7）

光化学オキシダントは前述のように川崎区（図6）、高津区（図7）とも非常に狭い範囲での増減を繰り返しているが、ほぼ一定とも言える。図から見ても、小児喘息有病率と光化学オキシダント濃度の関連性は見いだせない。また、両方の区とも光化学オキシダントと小児喘息有病率との間に統計的に有意な相関関係は確認できない。（川崎区： $r=-0.234$, $p=0.544$ 高津区： $r=0.565$, $p=0.113$ ）

相関係数は、両区共に帰無仮説が棄却できる値ではないが、川崎区の小児喘息有病率と光化学オキシダント濃度は負の相関、高津区

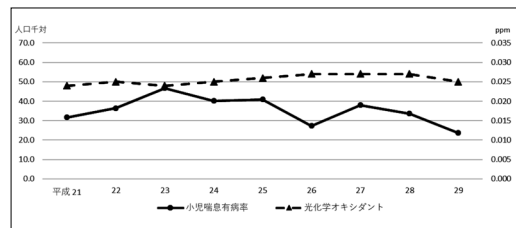


図6 小児喘息有病率と光化学オキシダントの経年変化 川崎区

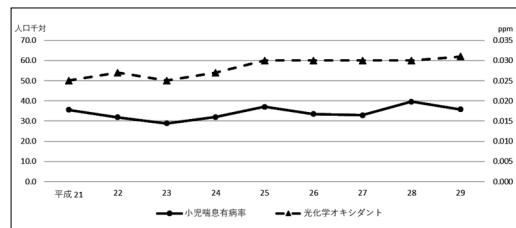


図7 小児喘息有病率と光化学オキシダントの経年変化 高津区

の場合は正の相関ということになる。同じ光化学オキシダント濃度に対して、区によって正負反対の結果になるということ、また帰無仮説が棄却されるほどの確率値ではないことを考えると、小児喘息有病率と光化学オキシダント濃度については関連性がないことが強く推察される。

6 学童の小児喘息有病率（人口千対）の経年変化（図8）

この9年間の間で、川崎区の学童の小児喘息有病率は29.1から59.0の範囲で増減を繰り返しており、高津区は37.8から48.5の範囲で増減を繰り返している。図から、両区の間学童の小児喘息有病率の増減の傾向に関連性は見いだせない。相関係数も、統計的に有意な値とは言えない（ $r=-0.421$ 、 $p=0.259$ ）。したがって川崎区と高津区の学童の小児喘息有病率については、統計的には関連性があるとは考えられない。

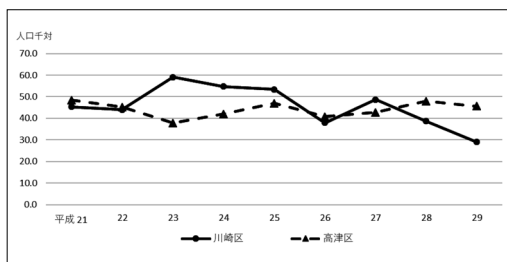


図8 学童の小児喘息有病率の経年変化

7 学童の小児喘息有病率（人口千対）とPM2.5濃度（図9、10）

川崎区（図9）の学童の小児喘息有病率は29.1から59.0の範囲で増減を繰り返しながら、減少傾向にある。PM2.5濃度はほぼ減少傾向にある。つまり川崎区の学童の小児喘息有病率とPM2.5濃度についてはどちらも減少傾向にあるが、学童の小児喘息有病率は増減を繰り返しているため、相関係数の値は中程度の正の相関の値を示すが、統計的に有意

な値とまではいうことができない（ $r=0.606$ 、 $p=0.084$ ）。

高津区（図10）の学童の小児喘息有病率は37.8から48.5の範囲で増減を繰り返している。一方PM2.5は川崎区同様に減少傾向を示している。高津区の学童の小児喘息有病率とPM2.5濃度は、統計的に有意な相関関係は確認できない（ $r=-0.180$ 、 $p=0.644$ ）。

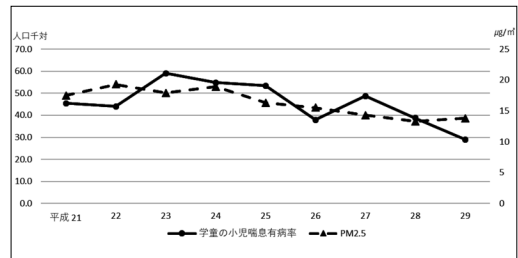


図9 学童の小児喘息有病率とPM2.5の経年変化
川崎区

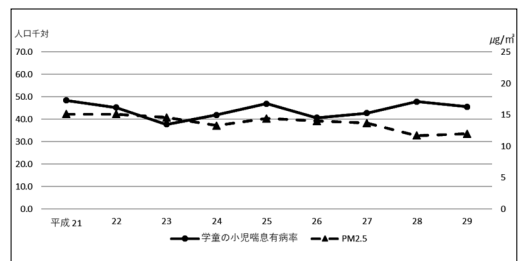


図10 学童の小児喘息有病率とPM2.5の経年変化
高津区

8 学童の小児喘息有病率（人口千対）と光化学オキシダント（図11、図12）

光化学オキシダントは前述のように川崎区、高津区とも非常に狭い範囲での変化で、ほぼ一定とも言える。川崎区（図11）においては学童の小児喘息有病率と光化学オキシダント濃度の関連性は見いだせない。また統計的に有意な相関関係も確認できない（ $r=-0.305$ 、 $p=0.424$ ）。高津区（図12）においても川崎区と同様に学童の小児喘息有病率と光化学オキシダント濃度の関連性は見いだせ

ず、統計的に有意な相関関係も確認できない ($r=0.227$, $p=0.557$)。以上より光化学オキシダントと学童の小児喘息有病率については関連性がないことが強く推察される。

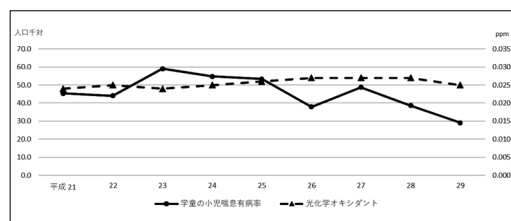


図11 学童の小児喘息有病率と光化学オキシダントの経年変化 川崎区

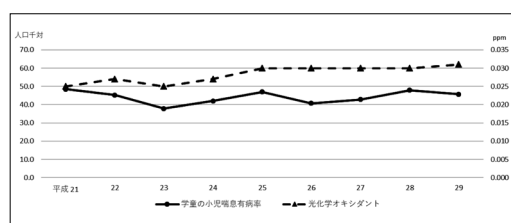


図12 学童の小児喘息有病率と光化学オキシダントの経年変化 高津区

Ⅳ 考察

PM2.5については西日本では東日本と比較して中国大陆からの越境汚染による影響が大きいとされており、首都圏においては国内汚染による影響が大きいと考えられている¹⁹⁾。PM2.5についての環境基準は1年平均値が $15\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であり、かつ、1日平均値が $35\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であることとなっている。国内全測定局の平成28年の年平均値は一般局 ($11.9\mu\text{g}/\text{m}^3$)、自排局 ($12.6\mu\text{g}/\text{m}^3$) とともに、平成22年度以降で最も低くなっており、平成25年度以降緩やかな改善傾向が続いている²⁰⁾。川崎市においても同様な傾向が続いている。光化学オキシダントは1時間値が0.06ppm以下であることとなっており、環境基準達成率は、一般局で0.1%、自排局で0%と達成状況は依然として極めて低い水準となっている。昼間の日最高1時間値の年平均値につい

ては、近年ほぼ横ばいで推移している²⁰⁾。川崎市においても同様な傾向がみられる¹³⁾。川崎市が横浜や東京都に挟まれた南東－北西方向に細長い市域からなり、東京湾に面した南東部端にある川崎区は石油コンビナート等重工業地帯を後背地に持ち幹線道路が多く、一方高津区は川崎区から北西方向に12km離れた川崎市のほぼ中心に位置する郊外型住宅地である。しかしながら川崎区と高津区との間にPM2.5や光化学オキシダント濃度について高い相関が認められる。このことからPM2.5や光化学オキシダントは市域を越えた広域的な影響下にあるものと考えられる。しかし川崎区と高津区の間的小児喘息有病率には、川崎区では微減傾向、高津区では微増傾向があり、両者の間に相関関係が認められないことから、少なくともPM2.5や光化学オキシダント以外の住環境などの地域的な要因の影響が考えられる。近年気管支喘息などのアレルギーとして、家庭内におけるダニやホコリ等の重要性が指摘されている^{21), 22), 23)}。また気管支喘息発症の主要な原因と考えられているダニと、その発生と密閉性の高いコンクリート住宅化との間に高い関係性が指摘されている²⁴⁾。マンションなどの中高層共同住宅率は川崎区が58.7%、高津区が64.0%となっており、反面木造住宅率は川崎区32.9%、高津区27.5%となっているなどの住環境の違いが両区の間には認められる²⁵⁾。

2011年に公表されたわが国で唯一の自動車排気ガスと気管支喘息発症との因果関係を調査した大規模な疫学研究である「局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査報告書」(SORAプロジェクト)によると⁷⁾、学童コホート研究においては「EC(元素状炭素)及び窒素酸化物(NO_x)推計曝露量を指標とした自動車排出ガスへの曝露と気管支喘息発症との間に統計的に有意な関連性が認められたが、曝露量推計などに起因する不確実性が残り関連性の程度(大きさ)については不明で、

また断面調査における気管支喘息有症と調査1年間のEC及びNO_xの推計曝露量との関連性並びに気管支喘息発症と幹線道路からの距離帯との関連性は、いずれも統計学的に認められなかった」とある。今回のわれわれの調査においては、学童の小児喘息有病率とPM2.5と光化学オキシダントとの間に統計的に有意な相関は認められなかった。SORAプロジェクトの調査期間は1996年から5年間であり、今回のわれわれの調査期間はPM2.5の環境基準が定められた2009年以降の大気環境常時監視測定局によるものである。1996年から2009年間のPM2.5の改善傾向は明らかである¹³⁾。

いわゆる現在のようなPM2.5の低汚染濃度状況下では気管支喘息発症に対する影響は少ないものと考えられる。小児では光化学オキシダントへの長期暴露とアレルギー感作や気管支喘息の発症との間に関連があるとの報告があるが²⁶⁾、しかしながら今回のわれわれの調査では光化学オキシダントと小児喘息有病率との間に関連性は認められなかった。光化学オキシダントの影響は屋外活動との関係性があると考えられているが²⁷⁾、今回のわれわれの調査では屋外活動が盛んな学童期以降においても特に相関関係は認められなかった。

2014年に制定されたアレルギー疾患対策基本法により2017年に「アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針」が策定され、その中において現在の環境基準の維持とともに、ダニなどのアレルギーの曝露を避けることやガイドラインに基づく標準化治療の均てん化の重要性が喘息対策として強く示唆されている。今回のわれわれの調査ではPM2.5と光化学オキシダントと小児喘息有病率との間に相関関係は見だせなかったが、大気汚染と気管支喘息以外のアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患との関係を指摘する研究もある²⁸⁾。今回の研究では小児喘息との間に有意な関係は見だせなかったが、これは現在の環

境基準をほぼ満たしている低汚染レベルの状況下における統計的な有意差の検出の限界によることや、調査期間が約10年と比較的に短いことも考えられる。さらなる長期的な追跡調査研究が望まれる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：本論文のデータは公開されているものであり、両筆者とも利害関係はない。

文献

- 1) 坂元昇 大気汚染と健康被害への再考－川崎市における40年間にわたる気管支喘息罹患率と大気汚染物質濃度との経年推移の比較研究 日本職業・環境アレルギー学会誌 2014; 21: 33-44
- 2) Surveillance for Asthma –United States, 1960-1995, MMWR, CDC, 1998, April, 47 (SS-1) : 1-28
- 3) National Surveillance for Asthma –United States, 1980-2004, MMWR, CDC, 2007 ; October 19, 56(SS08) 1-14; 18-54
- 4) John W. Yunginger, Charles E. Reed, Edward J. O'Connell et al. A Community-based Study of the Epidemiology of Asthma: Incidence Rates, 1964-1983. Am Rev Respir Dis 1992; 146(4) : 888-94.
- 5) Kim KH, Jahan SA, and Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. Environ Int 2013; 59: 41-52
- 6) Guarneri M. and Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. Lancet 2014; 383: 1581-1992
- 7) 局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査報告書、環境省、2011
- 8) 島正之、大気汚染のアレルギー疾患への影響に関する疫学的研究、アレルギー 2014 : 63 (7) 891-900
- 9) 金廣有彦 喘息に関連する生活環境、アレルギー 2015 : 64(8) 1117-1126
- 10) 山崎新 PM2.5 などの大気汚染と喘息発作 The LUNG perspectives 2015; 23(4) : 391-395

- 11) Amne Iskandar, Zorana Jovanovic Andersen, Klaus Bønnelykke, et al. Coarse and fine particles but not ultrafine particles in urban air trigger hospital admission for asthma in children. *Thorax* 2012; 67: 252-257
- 12) 大気汚染に係る環境保健サーベイランス調査結果（平成8年度～平成28年度）、環境省
- 13) 大気環境情報、平成21～29年の測定結果、川崎市ホームページ
- 14) Peden DBI. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(2) : 213-219
- 15) Lokman Hakan Tecer, Omar Alagha, Ferhat Karaca, et al. Particulate Matter (PM2.5, PM10-2.5, and PM10) and Children's Hospital Admissions for Asthma and Respiratory Diseases: A Bidirectional Case-Crossover Study. *J. Toxicol. Environ. Health* 2008; 71: 512-520
- 16) J. Just, C. Segala, F. Sahraoui et al. Short-term health effects of particulate and photochemical air pollution in asthmatic children. *European Respiratory Journal* 2002; 20: 899-906
- 17) Roxana Khalili, Scott M. Bartell, X Hu, Yang Liu, et al. Early-life exposure to PM2.5 and risk of acute asthma clinical encounters among children in Massachusetts: a case-crossover analysis. *Environ Health.* 2018; 17: 2-9
- 18) 川崎市における気管支ぜん息患者実態調査報告（平成21-29年度調査分） 社団法人 川崎市医師会
- 19) 金谷有剛 日本のPM2.5はどこからくるか 環境省環境研究総合推進費研究事業 2013
- 20) 平成28年度「大気汚染の状況」 環境省
- 21) 平成22年度リュウマチ・アレルギー相談員養成研修会テキスト、厚生労働省
- 22) 亀崎 佐織, 住本 真一, 末廣 豊, ほか 気管支喘息児における掃除介入によるダニ特異的IgE値の変化 日本小児アレルギー学会誌、2016年30巻1号 p.111-119
- 23) 福富有馬, 安枝浩, 中澤卓也, ほか 室内環境中のダニ・昆虫とアレルギー疾患, 室内環境 2012; 12(2) : 87-96
- 24) 長谷川兼一 Damp Buildingにおける室内環境と健康に関する研究住総研 研究年報2003; 3: 169-180
- 25) 川崎市の住宅事情 川崎市まちづくり局 2016
- 26) KimBJ, KwonJW, SeoJH, et al. Association of ozone exposure with asthma, allergic rhinitis, and allergic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 214-219
- 27) McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone; a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 386-391
- 28) Hasunuma H, Ishimaru Y, Yoda Y et al. Decline of ambient air pollution levels due to measures to control automobile emission and effects on the prevalence of respiratory and allergic disorders among children in Japan. *Environ Res* 2014; 131: 111-118

Relationship between the chronological changes of PM 2.5 / photochemical oxidant concentration and the prevalence of pediatric asthma for the past nine years in Kawasaki City

Ryota Takayanagi and Noboru Sakamoto

Kawasaki City College of Nursing

Abstract

It is well known that the prevalence of bronchial asthma are rising despite long-term improvements of air pollution. We studied the changes of air pollutants concentration such as PM 2.5 and photochemical oxidant and the changes of prevalence of bronchial asthma in children (0-14 years old) (hereinafter referred to as prevalence of pediatric asthma) in two areas of Kawasaki City. One area is the Kawasaki Ward which consists of a heavy industrial zone including many main roads. The other area is the Takatsu Ward, a suburban residential district that is 12km away from the Kawasaki Ward. It was determined that there is a high correlation between the changes of PM 2.5 concentrations and photochemical oxidant concentrations in both the Kawasaki Ward and the suburban residential district. On the other hand, no correlation can be found between the trend of increase and decrease in pediatric asthma prevalence between Kawasaki Ward and Takatsu Ward, and the correlation coefficient is also not statistically significant. Furthermore, there is no statistically significant correlation between the prevalence of pediatric asthma and PM2.5 concentrations in Kawasaki Ward and Takatsu Ward respectively. The similar result is obtained for photochemical oxidant. The same tendency was also observed for schoolchildren aged 5 to 9. From the above it can be inferred that PM 2.5 and the photochemical oxidant concentration is most likely not the main cause of the prevalence of pediatric asthma.

Keywords:

Air pollutants, Children, Prevalence, Bronchial asthma, PM2.5, Photochemical oxidant, Kawasaki City

原 著

吸入誘発試験により診断しえた加湿器肺の一例

眞鍋 亮^{1, 2)}, 鈴木慎太郎¹⁾, 本間哲也¹⁾, 伊田 瞳^{1, 2)}
中寫賢尚³⁾, 奥田健太郎²⁾, 相良博典¹⁾

1) 昭和大学医学部 内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門

2) 東京都保健医療公社荏原病院 内科

3) 新百合ヶ丘総合病院 呼吸器内科

要 旨

症例は49歳, 男性. X-1年12月22日発熱・咳嗽を主訴に近医を受診し, 抗菌薬を服用していたが, X年1月1日に上記症状が増悪し当院を受診した. 胸部単純X線・単純CT検査で両側下肺野にびまん性のすりガラス影を認め, 精査加療目的で同日から緊急入院した. 抗菌薬の点滴静注を開始した後, 速やかに症状が改善し同8日に抗菌薬を内服に切り替えて退院した. 帰宅した7時間後から発熱, 咳嗽が再燃した. 同12日の当院再診時, 血液検査で炎症反応高値・胸部単純X線検査ですりガラス影の増強を認め再入院した. 上記の臨床経過から過敏性肺炎を疑った. 自宅の住居環境に関する詳細な問診より, 自宅の書斎で使用していた超音波式加湿器が抗原の発生源として疑われた. 当該の加湿器を持参させ, 個室内で普段通りに使用してもらい吸入誘発試験を施行したところ, 試験開始10時間後から症状が再現され加湿器肺と診断した. 加湿器を取り除いた状態で外泊試験を繰り返し行い, 自宅に他の原因が無いことを確認した. 退院後3年以上, 症状の再燃を認めていない. 患者の下気道由来の検体から検出された真菌と加湿器の水槽内から検出された真菌は種が一致したが (*Cladosporium sp.* と *Rhodotorula sp.*), 血清中の沈降抗体は *Candida albicans* に対してのみ擬陽性を示した. 過敏性肺炎は診断に難渋する症例が多く, また診断しえた症例においても抗原の同定やその発生源を特定することは容易ではない. 今回, 患者が自宅で使用していた実際の加湿器を用いた吸入誘発試験を施行し, 加湿器肺と診断し得た一例を経験したので報告する.

キーワード: 加湿器肺, 過敏性肺炎, 吸入誘発試験, 肺胞洗浄液

〒142-8666

東京都品川区旗の台1-5-8

昭和大学医学部 内科学講座

呼吸器・アレルギー内科学部門

眞鍋 亮

TEL: 03-3784-8000

FAX: 03-3784-8742

Email: manaryo1224@hotmail.co.jp

緒言

加湿器肺とは, 加湿器から噴霧される真菌を代表とする微生物に対するⅢおよびⅣ型アレルギー疾患である¹⁾. 診断に難渋する症例が多く, 診断しえた症例においても抗原の同定やその発生源を特定することが困難な場合がある. 今回, 我々は気管支鏡検査と自宅で

使用していた加湿器を用いた吸入誘発試験を施行し、抗原の発生源の特定により加湿器肺と診断した一例を経験したので報告する。

症例

症例は49歳の男性で、主訴は咳嗽と発熱で来院した。住居環境は築20年の鉄筋住宅で、エア・コンディショナー（以下、エアコン）3台（転居前から設置）と新旧2台の加湿器を使用中であった（それぞれ3年前と1か月前に購入）。既往歴、喫煙歴、家族歴、職業歴に特記すべき事項はなかった。自宅での動物の飼育や接触、近隣に鳥小屋やペットショップは無く、羽毛布団の使用もなかった。

現病歴：X-1年12月下旬から発熱と湿性咳嗽が出現し、同22日に近医を受診し、感冒の診断でガレノキサシン（ジェニナック®）400mg/日が処方された。しかし、X年1月1日咳嗽が増悪し、当院を受診した。胸部X線検査とCT検査で、両側下肺野を中心にびまん性のすりガラス影を認めた。肺炎と診断し、加療目的に同日入院した。タゾバクタム・ピペラシリン（ゾシン®）13.5g/日の点滴加療を開始し、症状が軽快したため同8日に退院した。自宅に戻り約7時間後に発熱と咳嗽を再度認めた。同12日に来院し、血液検査で

炎症反応の高値と胸部X線検査ですりガラス影の出現を認め再入院した。

入院時現症：身長 181cm、体重 57kg。意識清明、体温 37.0℃、血圧 138/61mmHg、脈拍 108回/分・整、呼吸回数18、経皮的動脈血酸素飽和度93%（室内気）。胸部聴診で呼吸音は両側にcoarse crackleを聴取した。その他、眼瞼結膜貧血、眼球結膜黄染、頸部リンパ節腫脹、心雑音、腹部所見、四肢浮腫、ばち指などの所見は認めなかった。

入院時検査所見

血液検査所見（Table 1）：末梢血中の白血球数増加と血清CRP、SP-D値の上昇を認めた。画像所見：入院時胸部単純X線で両側下肺野に淡い浸潤影を認めた（Figure 1a）。なお、前回の入院時胸部CT画像では両側下葉優位に散在性の非区域性のすりガラス影を認めた（Figure 1b, c）。

入院後経過：抗菌薬の効果に乏しく、帰宅後に肺炎が再燃した経過から過敏性肺炎を疑い、入院後は抗菌薬を投与せず抗原回避を主たる治療とし経過観察した。症状や血液検査所見、胸部X線所見は入院後速やかに改善傾向を示した。前回退院後に症状の再燃を認めたことより、環境暴露による症状の再現を認

Table 1. Laboratory data on admission.

血算および生化学ほか			
WBC	12700 / μ l	KL-6	386 U/ml
NEUT	83.1%	SP-D	477 ng/ml
LYMPH	9.8%	β -Dグルカン	<5 pg/ml
MONO	4.9%	マイコプラズマ抗体	<40倍
EOSINO	2.0%	<i>C.pneumoniae</i> :IgG	5 mg/dl
BASO	0.2%	<i>C.pneumoniae</i> :IgM	0.1 mg/dl
Hb	14.3 g/dl		
Ht	42.4%	血液ガス (room air)	
Plt	37.4×10^4 / μ l	pH	7.435
TP	7.0 g/dl	PaCO ₂	41.9 mmHg
BUN	11 mg/dl	PaO ₂	84.1 mmHg
Cr	0.86 mg/dl	HCO ₃ ⁻	27.5 mmol/L
AST	11 IU/l		
ALT	16 IU/l	気管支肺胞洗浄液	回収 63/150ml
LDH	127 IU/l	総細胞数	$4,900 \times 10^4$ /ml
CRP	3.26 mg/dl	好中球	16.0%
HbA1c	6.1%	リンパ球	38.0%
ANA	<40倍	好酸球	3.0%
RF	<10 U/ml	マクロファージ	43.0%
PR3-ANCA	<10 IU/ml	CD4/8 比	1.2
MPO-ANCA	<10 IU/ml		

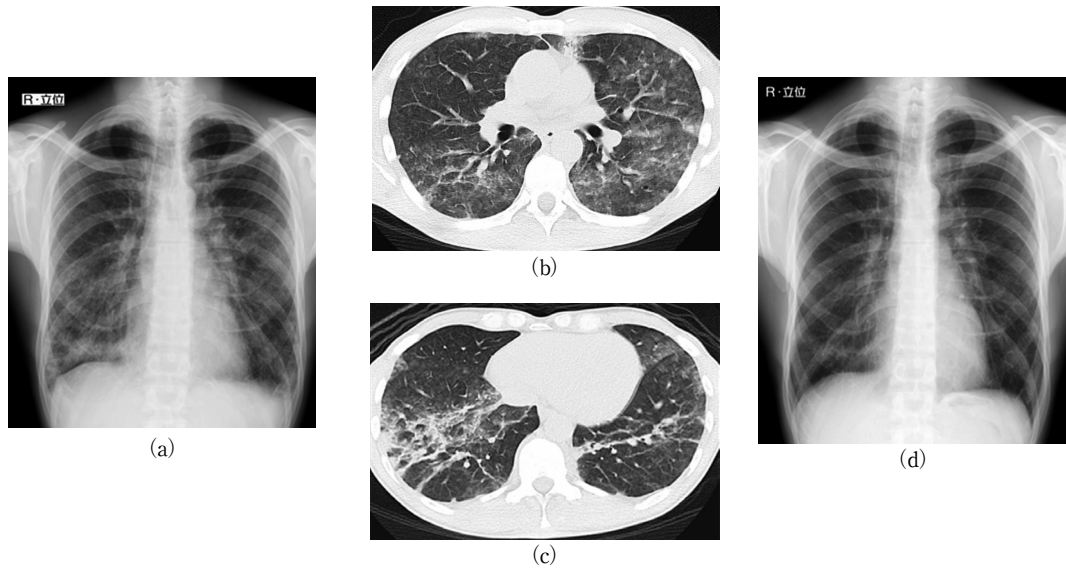


Figure 1. (a, b, c, d)

- (a) Chest radiography showed bilateral ground-glass opacity.
 (b, c) Chest CT images showed ground glass opacity in both lung fields in the lower lungs superiorly.
 (d) Chest radiography showed improvement on discharge.

め、帰宅試験は陽性と判断した。第2病日に気管支鏡検査を施行した。経気管支肺生検では胞隔炎や肉芽腫は認めなかったが、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage; BAL) 液で細胞数 $4,900 \times 10^6/\text{ul}$ 、分画はリンパ球が優位 (38%) であり、CD4/8 比は 1.2 であった。急性過敏性肺炎の診断基準から過敏性肺炎が強く疑われたが、自宅における発生源は不明なままであった。普段の生活状況について詳しく問診した結果、自宅では日中の大半を書斎で過ごしていたことが分かり、同室には購入後に一度も適切なメンテナンスを行っていない古い加湿器が設置されていた。自宅から加湿器を持参してもらい、吸入誘発試験を施行した。自宅・書斎における生活環境を模擬するために、院内の個室 (約 14m²) 内で当該加湿器を患者から 1m の距離で起床時から持続して使用した。モニタ装着や静脈路確保などの安全を確保し、経時的に医師が観察し、開始 10 時間後に体温上昇と全身倦怠感を認めた。その際に血液検査や胸部 X 線、呼吸機

Table 2.

	吸入前	検査開始 10時間後	検査翌日 (検査後14時間)	増悪
体温	36.9	38.5	37.6	あり
症状	なし	倦怠感	咳嗽	あり
WBC	3800	23600	20500	あり
CRP	0.12	0.18	1.26	あり
胸部レントゲン画像	陰影なし	変化なし	変化なし	なし
血ガス (AaDO ₂)	-5.57	15.9	6.6	あり
呼吸機能 (DLCO, VC)	21.7, 4.2	—	19.3, 4.3	なし

Clinical course during challenge test. Challenge test was done with humidifier heavily used at patient's home. WBC; white blood cell count, CRP; C-reactive protein, A-aDO₂; alveolar-to-arterial difference for oxygen, DLco; diffusing capacity for carbon monoxide, VC; volume capacity.

能検査も施行した (Table 2)。症状を認めた時点から以後、加湿器の使用を中止し、曝露回避のために別の部屋へ移動した。その後、症状の増悪を認めなかった。

以上の結果より、稲瀬らの診断基準 2 のうち、10 Torr を超える A-aDO₂ の開大、白血球数 30% を超える増多、血清 CRP 値 1.0mg/dl

を超える上昇、体温 1.0℃ 以上を超える上昇、または全身症状（悪寒、全身倦怠感）の 5 項目を認め、本症例における吸入誘発試験は陽性と判断した。自宅のエアコンが原因であった可能性を否定するため、加湿器を自宅から取り除いた状態で、エアコンの使用有り（第 15 病日）と使用無し（第 17 病日）のそれぞれの条件に分けて試験外泊を施行したが、症状の再現や胸部 X 線所見の増悪を認めなかった（Figure 1d）。

以上より、過敏性肺炎診断基準（1990 年）³⁾に基づき、吸入抗原を閉鎖空間内で撒布させる加湿器を設置した住居環境で肺炎を繰り返し生じた発症経過と、加湿器から放出される水蒸気の影響による臨床像の再現から、急性過敏性肺炎とくに加湿器肺と診断した。つづいて原因抗原の検索をおこなった。当該加湿器の水槽タンク内の貯水を検体とした細菌培養検査から表 3 で示した菌が検出された。*Cladosporium* sp. と *Rhodotorula* sp. は自宅のエアコンフィルターやリビングの壁からも検出された。20 種類の微生物抗原に対する血清沈降抗体を測定したが、上記 2 菌種は陰性で *Candida albicans* のみ擬陽性を示した（Table 2）。血清抗 *Trichosporon Asahii* トリコスポロン

抗体は陰性だった。

治療および再発防止策としては吸入曝露試験に用いた加湿器を含めて、患者宅にあった既存の加湿器をすべて処分した。それ以外は変わらず、発症以前と同じ住居で生活を続けているが、3 年以上の期間、肺炎の再発を認めていない。

考察

過敏性肺炎は主に真菌などの有機蛋白やイソシアネートなどの化学物質を反復吸入した結果生じる、肺局所の免疫・アレルギー性疾患である⁴⁾。特に加湿器やエアコン内部で繁殖した微生物を抗原とする過敏性肺炎は加湿器肺（換気装置肺臓炎）ともいわれる。1970 年に初めて報告されて以来⁵⁾、加湿器肺は過敏性肺炎全体の 4.3% を占めると言われているが⁷⁾、文献の多くは臨床診断例で、吸入誘発試験で確実に診断した報告例は稀少である。なぜなら、画像や血液などの検査上、感染症による肺炎との鑑別が容易ではない症例が少なくなく、標準化された吸入誘発試験のプロトコルが存在しないからである。今回、我々は抗原の発生源として疑った加湿器を用いて吸入誘発試験を行い、同病態の診断と抗

Table 3.

沈降抗体	培養結果	
<i>Candida albicans</i>	±	加湿器①
<i>Penicillium glaucum</i>	—	<i>Cladosporium</i> sp.
<i>Cladosporium</i>	—	<i>Rhodotorula</i> sp.
<i>Aureobasidium pullulans</i>	—	<i>Stenotropho.maltophilia</i>
<i>Trichosporon cutaneum</i>	—	<i>Acinetobacter</i>
<i>Cephalosporium acremonium</i>	—	<i>Sphingobacterium paucimobilis</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	—	<i>Shewanella putrefaciens</i>
<i>Aspergillus flavus</i>	—	<i>Corynebacterium</i>
<i>Aspergillus glaucus</i>	—	<i>Bacillus</i>
<i>Aspergillus nidulans</i>	—	
<i>Aspergillus restrictus</i>	—	加湿器②
<i>Aspergillus versicolor</i>	—	<i>Sphingobacterium paucimobilis</i>
<i>Trichosporon Asahii</i>	—	GPR
<i>Cryptococcus neoformans</i>	—	
<i>Pigeon droppings</i>	—	
<i>Penicillium digitatum</i>	—	
		部屋
		<i>Cladosporium</i> sp.
		<i>Rhodotorula</i> sp.
		<i>Klebsiella oxytoca</i>
		<i>Shewanella putrefaciens</i>
		<i>Corynebacterium</i>
		<i>Bacillus</i>
		<i>Fungi Aureobacidium</i>
		<i>Cryptococcus neoformans</i>

Microorganisms isolated from humidifier water and immunological blood tests for specific antigens.

原発生源の特定に至った。

過敏性肺炎における吸入誘発試験の主な方法として、帰宅誘発試験か入院施設内に抗原発生源を持ち込んで閉鎖空間で行う誘発試験が挙げられる。前者は簡便な検査である一方、詳細な抗原の発生源の所在特定が容易ではない。一方、後者は、診断の特異度が高く、抗原の発生源を特定可能である点が評価される。問題点としては検査法が標準化していないことや、呼吸不全などの増悪リスクが存在することが挙げられ、専門医療機関以外で行うことは困難である。既報で加湿器肺を含む過敏性肺炎と診断された22症例のうち後者のタイプの吸入誘発試験を施行し抗原の発生源の特定まで至った症例は2例のみとごく僅かであった¹¹⁾。こうした吸入誘発試験の安全性ならびに必要性に関しては異論もあるが¹²⁾、その特異度の高さや、検査により誘発され得る副作用は何れも一過性であることから、過敏性肺炎とくに加湿器肺の診療においては有益な検査手法であると考えられる¹³⁾。本症例では最終的に抗原の同定が困難であった。そのため、再発の防止の観点から少なくとも抗原の発生源の特定が必要であった。その後、当該の加湿器は廃棄され、患者が完全に抗原から回避できたことにより、現在まで再発なく経過しており、本症例にとって吸入誘発試験は有益だったと考えた。安全面でも、再現された症状・他覚所見はいずれも一時的なもので、酸素吸入やステロイド投与は不要だった。

加湿器肺の原因微生物として、*Aspergillus fumigatus*や*Candida albicans*, *Cephalosporium*, *Acremonium*, *Cladosporium cladosporioides*, *Pullularia pullulans*, *Rhodotorula spp.* などの報告がある⁶⁾。急性過敏性肺炎、加湿器肺の原因抗原の検索方法として、加湿器水槽内の液体を用いた培養や血清中の特異的抗体検査があるが、原因抗原の同定に至らないことも多い^{6, 15)}。本症例では、加湿器から検出

された菌種とBAL液中から検出された菌種(*Cladosporium sp.* と *Rhodotorula sp.*) が合致しており、かつ過敏性肺炎の原因抗原として過去に報告もあることから⁶⁾、上記菌種を抗原として強く疑った。しかし、患者血清中には同菌種に対する特異的沈降抗体は認められず、抗原は同定できなかった。

加湿器肺の症例で、細菌学的検査と免疫学的検査の結果が不一致であった報告がある^{1, 10)}。吸入誘発試験で陽性だったにも関わらず、上記のような結果を示した理由として、以下の3つが考えられた。1) 患者が曝露する環境中の全ての抗原に対して特異的抗体を測定することは物理的に不可能であること。2) 近年の家電の主流である超音波式加湿器は超音波により菌体が破壊されるが、その結果と強い抗原性が増す可能性があること⁶⁾。3) 菌体そのものではなく菌から産生される高濃度のエンドトキシンにより過敏性肺炎を生じうること^{1), 14), 17)}。2) に関して、本症例も超音波式加湿器であった。3) については、本症例でも加湿器水槽内の液体試料中のエンドトキシン濃度測定を行った結果、1550pg/ml (コントロールとしての水道水のエンドトキシンの濃度は8.6-50.7pg/ml¹⁷⁾) と高濃度のエンドトキシンが検出された。エンドトキシンは経気道的または経脈管的に肺に作用し、濃度依存的に肺障害を惹起すると報告されている¹⁴⁾。よって、本症例においてもエンドトキシンは過敏性肺炎の発症に直接的あるいは間接的に関与した可能性も否定し得なかった。

本症例の鑑別疾患としては施行した検査の範囲内で検出困難だった微生物による感染症が挙げられる。とくに今回原因となった超音波式加湿器は、*Legionella pneumophila*が繁殖しやすいことが報告されている¹⁶⁾。上述したようにエンドトキシン産生グラム陰性桿菌や真菌が関与した加湿器肺の症例も報告されており、血清中の沈降抗体では*Candida albicans*

が陽性であったが、微生物の菌体成分よりも産生する有機成分が免疫学的な機序に関与していることが推察されていた¹⁷⁾。本症例では、初回入院時の抗菌薬の投与が症状の速やかな改善に寄与した可能性も示唆された。

本症例では購入後に取扱説明書に指示されている水槽やフィルターの洗浄を行っておらず、微生物の繁殖しやすい環境を呈していたと推察された。加湿器やエアコンなどを使用する際には、衛生的な取扱いを順守するよう注意喚起を行った。

結語

安全に配慮して実施した吸入誘発試験にて加湿器肺と診断し得た症例を経験した。抗原の同定にまで至らなかったが、抗原の発生源たる加湿器を特定し得たことで再発を防止しえた。水槽を含む家電や結露が生じるような生活環境、水回りでは患者に衛生的な対策を講じるように啓蒙することが今後医師にも求められる。

謝辞

本例の沈降抗体を測定して頂いた、国立病院機構相模原病院齋藤明美先生に改めて深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文の発表内容に関する申告なし。

(本稿の内容は第49回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会(横浜)で発表した。)

引用文献

- 1) 橋爪敏彦, 沼田博之, 元田憲, ほか. 繰り返す発熱発作で発症した加湿器肺の1例. 日胸. 2000; 59: 624-627.
- 2) Inase N, Ohtani Y, Usui Y, et al. Chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis: clinical similarities to idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.*

2007; 24: 141-147.

- 3) 米田良蔵. 過敏性肺炎診断の手引きと診断基準. 厚生省特定疾患びまん性肺炎患調査研究班平成2年度報告書. 1990; 13-15.
- 4) 安藤正幸, 菅 守隆, 中川和子, ほか. 屋内環境汚染と過敏性肺炎. アレルギーの臨床. 1996; 16: 826-831.
- 5) Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN, et al. Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *New Engl J Med.* 1970; 283: 271-276.
- 6) 源馬均, 佐藤篤彦, 千田金吾, ほか. 加湿器の臨床. 日胸. 1996; 55: 532-541.
- 7) Ando M, Konishi K, Yoneda R, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87: 1002-1009.
- 8) Ogushi F, Yasuoka S, Ogura T, et al. Clinical value of Transbronchial Lung Biopsy for Diffuse Pulmonary Disease. *Journal of Japan Society for Respiratory Endoscopy.* 1991; 19: 98-102.
- 9) Suga M. Hypersensitivity Pneumonitis and Bronchoalveolar Lavage. *Journal of Japan Society for Respiratory Endoscopy.* 2005; 27: 12-18.
- 10) 三笠桂一, 三上理一郎, 澤木政好, ほか. 発熱発作を繰り返し, 胸部X線写真上異常を認めず, Gaシンチで陽性を呈した加湿器肺の1例. 日胸疾会誌. 1986; 24: 1288-1291.
- 11) 北村敦史, 岡藤幸平, 中岡大士, ほか. 加湿器肺による過敏性肺炎22例の臨床所見の検討. 呼吸器学会雑誌. 2017; 6: 182.
- 12) Munoz X, Morell F, Cruz MJ. The use of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13: 151-158.
- 13) Munoz X, Sánchez-Ortiz M, Torres F, et al. Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2014; 44: 1658-1665.
- 14) 仲谷善彰, 塩田智美, 坂本匡一, ほか. 多数の抗原とエンドトキシンの関与が疑われた加湿器肺の1例. 日胸疾会誌. 1997; 35: 1232-1237.
- 15) 石川理恵, 神宮浩之, 生島壮一郎, ほか. 空調病と診断し治療も成功した急性過敏性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2010; 48(2): 134-139.
- 16) 矢野一好, 榎田隆一, 保坂三継, ほか. 生活用

水からのレジオネラ属菌の検出状況（平成11～12年度）東京衛研年報 Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H. 2001; : 52, 250-253.

- 17) 妹川史朗, 西本幸司, 鈴木清一郎 ほか. グラム陰性菌や真菌の関与が示唆された加湿器肺の1例. 日サ会誌 2011; 31: 41-46

A case of humidifier lung diagnosed with challenge test.

Ryo Manabe^{1, 2)}, Shintaro Suzuki¹⁾, Tetsuya Homma¹⁾
Hitomi Ida^{1, 2)}, Masanao Nakashima³⁾, Kentaro Okuda²⁾
and Hironori Sagara¹⁾.

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

2) Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Ebara General Hospital

3) Department of Respiratory Medicine, Shin-yurigaoka General Hospital

Abstract

A 49-year-old man was admitted with fever and continuous cough. Clinical diagnosis of pneumonia was made with radiographic evidence of bilateral diffuse ground-glass opacities and admitted on the same day. His condition improved with administration of antibiotics and he discharged from hospital. However, previous symptoms reappeared after staying 7 hours at home and he was readmitted again with suggestive diagnosis of hypersensitivity pneumonitis.

A detailed history revealed that the symptoms occurred after use of a home ultrasonic humidifier. Bronchoalveolar lavage showed lymphocytes dominant and CD4/8 ratio was 1.2. And the challenge test using humidifier heavily used at his home was performed. The result was positive. The final diagnosed was humidifier lung. The environment provocation test by returning home without using the humidifier was negative. Up to the present no further relapse of his disease has not been observed after disposal of humidifier. We detected several microorganisms (*Cladosporium sp.* and *Rhodotoula sp.* et) within the humidifier water, which may have contributed to this current course. The precipitins tests for isolated microorganisms were mostly negative. The precipitins tests for *Candida albicans* showed false positive. Hypersensitivity pneumonitis is difficult to identify the antigen and the developmental site, and it is often necessary to use multiple examination. the challenge test using humidifier heavily used at his home let the diagnosis of humidifier lung, and identify the source of antigen. the challenge test was safe and effective to specify the cause of hypersensitivity.

Keywords:

Humidifier lung, Hypersensitivity pneumonitis, Inhalation challenge test, and Bronchoalveolar lavage.

Original short report

Egogram evaluation for the management of asthmatic patients

Etsuo FUJITA,¹ Kana ISHIKAWA,² Hideki NISHIUE,² Shyohei NISHIOKA³
Shyuhei SENDA,³ Yoshihiro FUKUCHI,² Daisuke YAMASHITA²
Tatsuya AOKI,⁴ Yoshitaka KAWABATA,⁴ Kyohei ITO⁴, Issei HIRAI⁵
Koma NAITO,⁵ Hiromichi SOUGAWA,⁶ Katsunobu KOBAYASHI⁶
Hironobu HOSHIYA,⁶ Masaaki KAWAHARA,¹ Kenichi FURUKAWA⁷
Kousuke SHIMADA,⁸ Kyuya GOSE,⁹ Yuji TOHDA,⁹ Katsuhiro YAMAMOTO⁶

¹ Department of Respiratory Medicine, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

² Postgraduate Center of Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

³ Postgraduate Center of Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

⁴ Department of Internal Medicine, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

⁵ Department of Breast Thoracic Surgery, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

⁶ Department of Cardiology, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

⁷ Department of Gynecology, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

⁸ Department of Surgery, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

⁹ Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University School of Medicine, Osaka, Japan

Abstract

We previously reported on our questionnaire study on quality of life (QOL) in asthmatic patients. In order to examine how pulmonary function tests such as peak expiratory flow (PEF) rate correlate with psychosocial factors, we used self grow-up egogram (SGE) questionnaires before counselling. We evaluated a total of 66 asthmatic patients (age 64.9 ± 17.1 yrs) by SGE. We also performed pulmonary function tests in order to measure forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume (FEV₁) and FEV₁%. Measurable data were analyzed using unpaired t-tests; we also analyzed relationships among factors. FVC was 2.81 ± 0.84 L, FEV₁ was 1.99 ± 0.78 L, and FEV₁% was $69.3 \pm 14.4\%$. FEV₁ was found to correlate negatively with FC (free child) in all subjects ($R=-0.298$; $P=0.0152$), men ($R=-0.253$; $P=0.1699$) and women ($R=-0.348$; $P=0.0402$). FC was found to correlate with A (adult; $R=0.438$; $P=0.0002$). FEV₁ did not correlate significantly with CP (critical parents; $R=-0.107$; $P=0.3931$), NP (nurturing parents; $R=-0.120$; $P=0.3375$), A ($R=-0.072$; $P=0.5632$), or AC (adaptive child; $R=0.056$; $P=0.6524$) (Table 1). We assumed that the asthmatic patients in the present study did not suffer severe asthmatic attacks, and that FEV₁ therefore should have been stable.

Keywords: asthmatic patients, self grow-up egogram(SGE)

Department of Respiratory Medicine, Hashimoto Municipal Hospital
2-8-1, Ominedai, Hashimoto, Wakayama, 648-0005, Japan

Etsuo FUJITA

Tel.: +81-736-37-1200

Fax: +81-736-37-1880

Email: efujita@hashimoto-hsp.jp

Introduction

We previously reported on our questionnaire study on quality of life (QOL) in asthmatic patients,^{1,2)} and there have been reports on the transactional analysis of asthmatic patients.^{3,4)} There was also a recent report that control of asthma may be reflected in asthma control test (ACT) scores.⁵⁾ In the present study, we adopted the self grow-up egogram (SGE)⁶⁾ to evaluate whether asthmatic patients were well controlled or suffering stressful, inhibitory and/or refractory factors that might affect their ability to carry out their therapies. If asthmatic patients have lower free child (FC) levels,⁵⁾ we should be alert to the possibility of depression. And in asthmatic children with higher FC levels, if their asthmatic condition improved, their scores were also presumed to improve.^{4,6)}

In order to study how pulmonary function tests such as peak expiratory flow (PEF) rate correlate with psychosocial factors, we used SGE questionnaires before counselling. Regarding the use of inhalation bronchodilators and inhaled corticosteroids (ICS), we examined whether patients were suffering factors that would inhibit their nature and moods when they carried out their asthmatic therapies. In our evaluation of each asthmatic patient's condition, we considered whether they had stressful or inhibitory factors that might affect their therapy.

Methods

We evaluated a total of 66 asthmatic patients (age 64.9 ± 17.1 yrs) by SGE. The egogram questionnaire has 5 sections: critical parents (CP), nurturing parents

(NP), adult (A), FC, and adaptive child (AC) (Table 1). We also performed pulmonary function tests (Spirometer. Chest Co.Tokyo, Japan) in order to measure forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume (FEV₁) and FEV₁%. Measurable data were analyzed using unpaired t-tests; we also analyzed relationships among factors.

Results

Data on age, pulmonary function, and egograms were as follows. The age of our subjects was 64 ± 17.1 yrs. FVC was 2.81 ± 0.84 L, FEV₁ was 1.99 ± 0.78 L, and FEV₁% was $69.3 \pm 14.4\%$. Regarding SGE results, CP was 16.2 ± 3.4 , NP was 14.7 ± 3.5 , A was 13.3 ± 4.3 , FC was 13.0 ± 4.4 , and AC was 11.7 ± 4.1 (Table 1, Fig. 1). Age was higher in men (72.0 ± 9.8 yrs) than in women (58.6 ± 19.7 yrs; $P=0.0011$), and FEV₁% was significantly lower in men ($62.0 \pm 14.1\%$) than in women ($75.8 \pm 11.5\%$) ($P<0.001$; Table 2). FEV₁ was found to correlate negatively with FC in all subjects ($R=-0.298$; $P=0.0152$) (Fig. 2), in women ($R=-0.348$; $P=0.040$) (Fig. 3), and in men ($R=-0.253$; $P=0.1699$) (Fig. 4). FC was found to correlate with A ($R=0.438$; $P=0.0002$) (Fig. 5). FEV₁ did not correlate significantly with CP ($R=-0.107$; $P=0.3931$), NP ($R=-0.120$; $P=0.3375$), A ($R=-0.072$; $P=0.5632$), or AC ($R=0.056$; $P=0.6524$) (Table 3). In subjects with asthma chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome (ACOS; $n=4$, all men, age 76.8 ± 9.0 yrs), FVC was 2.34 ± 0.34 L, FEV₁ was 1.02 ± 0.55 L, and FEV₁% was $43.7 \pm 22.0\%$. Regarding SGE results, CP was 18.5 ± 1.9 , NP was 17.3 ± 1.5 , A was 15.8 ± 3.9 , FC was 14.0 ± 4.3 , and AC was 13.0 ± 3.2 (Table 1).

Table 1. Pulmonary function tests and egograms.

Case	Age	Sex	FVC (L)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ % (%)	CP	NP	A	FC	AC	Comments
FR	39	F	2.57	2.46	95.7	16	13	9	13	16	
MH	81	M	2.01	0.91	45.3	12	2	17	14	15	
MH	70	M	3.78	1.77	46.8	20	15	10	4	14	
HS	91	F	0.95	0.61	64.2	13	15	8	12	10	
MY	64	F	2.72	2.2	80.9	8	14	4	14	7	
MM	92	F	1.48	1.01	68.2	14	18	14	18	20	
MS	71	M	1.58	0.84	53.2	19	18	18	20	17	
MS	70	M	2.1	1.77	84.3	20	17	7	6	17	
ST	72	M	1.91	1.19	62.3	19	17	15	15	13	
NA	32	F	2.44	2.2	90.2	19	13	17	18	8	
DN	66	F	2.74	1.75	63.9	19	18	20	15	7	
KK	45	F	2.95	2.53	85.8	17	13	11	6	14	
UR	76	F	2.13	1.81	85	16	20	16	19	16	
IK	53	F	2.78	2.1	75.5	13	10	9	5	10	
MH	62	F	3.06	2.16	70.6	19	15	16	18	9	
UT	88	M	2.74	2.74	62.4	16	8	6	4	4	
KC	73	F	2.87	2.21	77	19	19	20	13	9	
FU	79	F	2.88	2.46	85.4	13	15	7	6	5	
IA	85	M	3.35	2	59.7	14	12	18	16	13	
KF	74	F	2.37	1.72	72.6	20	18	20	20	15	
NS	52	F	2.61	1.89	72.4	12	12	8	9	7	
IM	87	M	1.98	0.78	39.4	20	19	20	19	17	ACOS
FM	36	F	4.3	3.42	79.5	7	10	10	6	8	
MK	34	F	3.11	2.52	81	18	20	18	17	5	
ES	23	F	2.45	1.9	77.6	16	15	9	10	15	
SK	40	F	3.5	2.26	64.6	16	15	14	5	17	
TJ	63	M	2.54	1.73	68.1	17	10	14	12	11	
HK	64	M	3.1	2.04	65.8	18	18	13	16	8	
KM	69	F	1.8	1.36	75.6	4	6	2	12	4	
KS	76	F	1.69	1.22	72.2	19	17	17	16	7	
OK	29	F	3.69	3.34	90.5	15	17	11	14	17	
YH	81	M	2.77	1.91	68.9	20	17	16	17	9	
NH	70	M	2.87	2.17	75.6	16	12	9	13	13	
OK	52	F	3.14	2.21	70.4	19	11	12	11	9	
ST	51	F	2.95	1.62	54.9	15	15	9	18	17	
MK	87	M	3.52	2.17	61.7	18	12	15	14	16	
KT	58	M	4.16	2.55	61.3	16	14	20	8	4	
SH	76	M	2.3	1.06	46.1	20	18	8	8	12	
KM	66	M	3.67	2.29	62.4	17	11	15	11	14	
KS	85	M	2.84	1.77	62.3	18	15	15	15	11	
AK	84	F	1.77	1.4	79.1	18	17	17	13	15	
MH	67	M	2.77	0.66	23.8	20	18	18	10	11	ACOS
KT	73	M	2.8	1.74	62.1	18	19	17	18	14	
HK	74	F	2.53	1.91	75.5	16	16	15	15	10	
US	44	F	3.06	2.71	88.6	18	17	15	7	13	
TM	76	M	2.9	2.13	73.4	16	15	14	15	4	
TH	64	M	3.02	1.77	58.6	17	17	12	11	14	
OM	68	M	4.1	2.96	72.2	20	17	17	8	14	
TM	86	F	1.6	1.29	80.6	14	17	15	12	13	
KS	81	M	2.44	1.83	75	18	16	13	11	14	ACOS
YK	49	M	5.44	4.37	80.3	16	14	15	17	17	
YT	60	M	3.41	3.02	88.6	20	9	16	9	18	
MN	78	M	2.82	1.75	62.1	20	12	12	15	9	
OE	59	M	3.31	2.41	72.8	8	14	10	12	8	
KT	71	F	2.22	1.45	65.3	17	16	8	19	8	
MN	76	F	1.4	0.64	45.7	12	10	6	12	8	
IK	80	M	2.9	1.74	60	18	16	13	13	15	
NM	62	M	2.92	1.72	58.9	14	8	16	17	9	
NM	69	M	4.81	3.48	72.3	14	14	12	10	13	
NK	56	F	2.61	1.94	74.3	14	16	16	18	10	
KT	72	M	2.17	0.79	36.4	16	16	12	16	10	ACOS
MT	83	F	1.5	0.77	51.3	16	20	20	20	10	
KE	40	F	4.2	3.31	78.8	18	15	9	15	18	
YH	53	F	3.79	3.01	79.4	15	16	13	8	15	
NT	47	F	3.59	3.13	87.2	13	15	14	11	9	
MS	30	F	3.25	3.07	94.5	14	18	15	16	15	
Mean	64		2.81	1.99	69.3	16.2	14.7	13.3	13.0	11.7	
SD	17.1		0.84	0.78	14.4	3.4	3.5	4.3	4.4	4.1	

Abbreviation: ACOS, asthma COPD overlap syndrome.

Egogram evaluation for the management of asthmatic patients

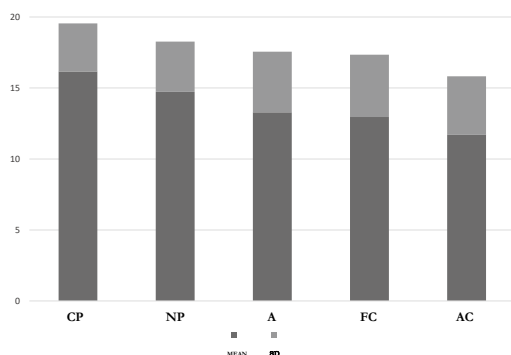


Figure 1. Egograms (all data) .

Table 2. Pulmonary function test data.

	Male	Female	Statistics
Number	31	35	
Age (yrs)	72.0 $\pm$ 9.8	58.6 $\pm$ 19.7	P=0.0011
FVC (L)	3.00 $\pm$ 0.85	2.65 $\pm$ 0.80	P=0.0877
FEV ₁ (L)	1.94 $\pm$ 0.82	2.05 $\pm$ 0.76	P=0.5802
FEV ₁ % (%)	62.0 $\pm$ 14.1	75.8 $\pm$ 11.5	P<0.001

Values are expressed as mean $\pm$ SD.

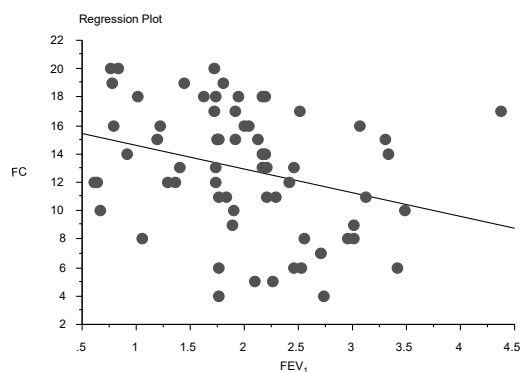


Figure 2. Relation between FEV₁ and FC in all subjects.

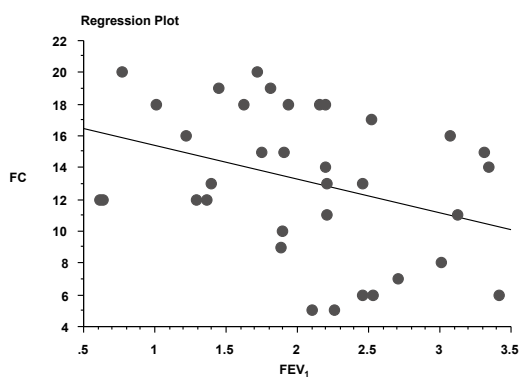


Figure 3. Relation between FEV₁ and FC in female subjects.

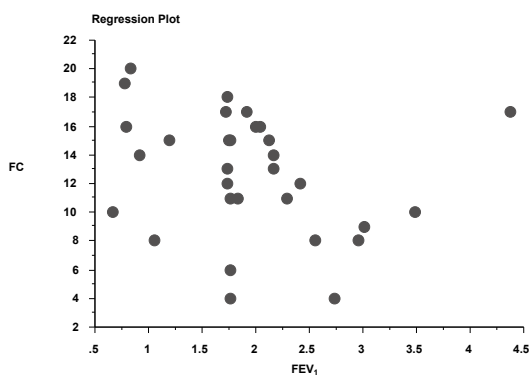


Figure 4. Relation between FEV₁ and FC in male subjects.

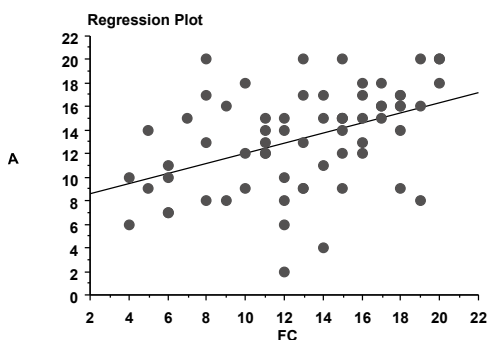


Figure 5. Relation between FC and A.

Table 3. Correlations between FEV₁ and CP, NP, A and AC.

	R	P
FEV ₁ vs. CP	-0.107	0.3931
FEV ₁ vs. NP	-0.120	0.3375
FEV ₁ vs. A	-0.072	0.5632
FEV ₁ vs. AC	0.056	0.6524

Discussion

Asthma prevention strategies should be careful to take into consideration not only body mass index (BMI) control and environmental factors such as allergens, occupational exposures,⁷⁾ and air pollutants,⁸⁾ but also the asthmatic conditions surveyed by the SGE in the present study. There have been several reports that evaluate diseases and depression using questionnaires, SGEs^{3) 6)} or the methods of transactional analysis.

In the present study, lower FC values did not correlate significantly with FEV₁. On this SGE questionnaire, FC expressed the patient's daily activity;⁹⁾ in subjects with ACOS, for example, their FEV₁ was 1.02 ± 0.55 L, but FC was 14.0 ± 4.3 (Table 1), indicating that their activities of daily life (ADLs) might be maintained. CP, NP and AC are psychosomatic factors, while FC consists of physical factors. Thus, FC might correlate with FEV₁ as an index of pulmonary function test.

We assume that the asthmatic patients in the present study did not suffer severe asthmatic attacks, and that FEV₁ therefore should have been stable. The present data showed that the FEV₁ was negatively correlated with FC scores, and that FC scores in women correlated with A scores. These data indicate that, in spite of

lower pulmonary function, these subjects maintained their ADLs as well as their activity as adults. In our evaluation of each patient's condition, we considered whether they had stressful or prohibiting factors that might affect their therapy. Recently, for chronic diseases other than asthma, it has become possible to display and evaluate questionnaire data on line.¹⁰⁾⁻¹²⁾

Conclusion

In outpatient clinics for patients with bronchial asthma, the use of egograms has made it easier to determine whether or not patients have aggravating factors.

Acknowledgements

The data in this paper were presented at the World Congress of Asthma 2018 held in Tokyo, Japan. The authors would like to express their gratitude to the staff of our patients' clinics for their assistance in administering the SGEs.

The authors declare that they have no conflicts of interest to report.

References

- 1) Treatment of severe asthma in adolescents and adults. Wenzel S, Bochner BS, Hollingsworth H, et al. Wolters Kluwer UpToDate. 1-44. 2018.

- 2) Relation between peak expiratory flow and quality of life in asthmatic patients. Fujita E, Nagasaka Y, Hazu R. *Jpn. J. Psychosomatic Med.* 40: 150-158, 2000.
- 3) Coping strategies utilized by asthma patients. Cousson-Gélie F, Taytard A. *Rev Mal Respir.* 16(3) : 353-359. 1999.
- 4) Children's and adolescents' perception of their asthma bronchiale. Noeker M, Petermann F. *Child Care Health Dev.* 24(1) : 21-30. 1998.
- 5) Impact of patient satisfaction with his or her inhaler on adherence and asthma control. Plaza V, Giner J, Calle M, et al. *Allergy Asthma Proc.* 2018. doi: 10.2500/aap.2018.39.4183.
- 6) Successful treatment of multiplex alopecia areata using transactional analysis: a case report. Yamakita T, Shimizu Y, Arima M, et al. *Case Rep Dermatol.* 6(3): 248-252. 2014.
- 7) Association of respiratory symptoms and asthma with occupational exposures: findings from a population-based cross-sectional survey in Telemark, Norway. Abrahamsen R, Fell AK, Svendsen MV, et al. *BMJ Open.* 7(3): e014018. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014018. 2017.
- 8) Severe and moderate asthma exacerbations in asthmatic children and exposure to ambient air pollutants. Tétreault LF, Doucet M, Gamache P, et al. *Int J Environ Res Public Health.* 13(8). pii: E771. doi: 10.3390/ijerph13080771. 2016.
- 9) Text of transactional analysis, ed. by Japanese Society of Transactional Analysis. Tokyo. Team Iryo Inc. 1-13. 2017.
- 10) Patient preferences for a touch screen tablet-based asthma questionnaire. Gupta S, Lam Shin Cheung V, Kastner M, et al. *J Asthma.* 28: 1-11. 2018.
- 11) Computerized record system for the analysis of diagnosis of chronic diseases and their treatment in primary health care. Sáenz Calvo A, Ausejo Segura M, Delgado Lozano L et al. *Aten Primaria.* 30; 15(7) : 431-434, 436-438. 1995.
- 12) GET HAPPY –Acceptance of an internet-based self-management positive psychology intervention for adult primary care patients with mild and moderate depression or dysthymia: A pilot study. Görges F, Oehler C, von Hirschhausen E, et al. *Internet Interv.* 12: 26-35. 2018.

原 著

気管支喘息患者管理でのエゴグラムでの評価

藤田悦生¹⁾、石川佳奈²⁾、西上英樹²⁾、西岡照平³⁾、千田修平³⁾、福地芳浩²⁾
山下大亮²⁾、青木達也⁴⁾、川畑仁貴⁴⁾、伊藤恭平⁴⁾、平井一成⁵⁾、内藤古真⁵⁾
寒川浩道⁶⁾、小林克暢⁶⁾、星屋浩信⁶⁾、河原正明¹⁾、古川健一⁷⁾、嶋田浩介⁸⁾
御勢久也⁹⁾、東田有智⁹⁾、山本勝廣⁶⁾

1) 橋本市民病院 呼吸器内科

2) 橋本市民病院 臨床研修センター

3) 和歌山県立医大卒後臨床研修センター

4) 橋本市民病院 総合内科

5) 橋本市民病院 乳腺呼吸器外科

6) 橋本市民病院 循環器内科

7) 橋本市民病院 産婦人科

8) 橋本市民病院 外科

9) 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

要 旨

我々は以前、気管支喘息患者のQOL (quality of life) を質問票で研究報告してきた。肺機能検査で FEV₁(一秒量) が心理社会的因子と相関するかを自己成長型エゴグラム (SGE) の質問票をカウンセリングの前に使用した。我々は66人の気管支喘息患者(平均年齢64.9 ± 17.1歳)で肺機能検査でFVC, FEV₁, FEV₁%などを測定し、SGE各因子間との相関関係をみた。FVCは 2.81 ± 0.84L, FEV₁は 1.99 ± 0.78 Lで FEV₁% 69.3 ± 14.4%で FEV₁と FC (free child) (全例)との間で負の相関を認め(R=-0.298; P=0.0152)、男性で有意でなく(R=-0.253; P=0.1699)女性で有意であった(R=-0.348; P=0.0402)。また、FCはA (adult)と有意に相関した(R=0.438; P=0.0002)。FEV₁はCP (critical parents) (R=-0.107; P=0.3931)やNP (nurturing parents) (R=-0.120; P=0.3375)、A (R=-0.072; P=0.5632)またはAC (adaptive child) (R=0.056; P=0.6524)とは有意な相関は認めなかった(Table 1)。今回の研究では気管支喘息患者は重症発作でなく、FEV₁は安定した病態と推定された。

キーワード：気管支喘息, エゴグラム (SGE)

Original short report

Pulmonary function tests followed retrospectively to assess the effectiveness of inhaled corticosteroids or other drugs in patients with bronchial asthma

Etsuo Fujita,¹ Kyuya Gose,² Yuji Tohda,² Shyohei Nishioka,³ Koudai Watanabe³
Hideki Nishiue,⁴ Kana Ishikawa,⁴ Yoshihiro Fukuchi,⁴ Makoto Saigan,⁵ Yoshitaka Kawabata⁵
Tatsuya Aoki,⁵ Kyohei Itou,⁵ Kousei Kunitatsu,⁶ Hiromichi Sougawa,⁷ Katsunobu Kobayashi⁷
Shigetoshi Hikimoto,⁷ Tomizo Masuno,⁷ Hironobu Hoshiya,⁷ Issei Hirai,⁸ Koma Naito⁸
Kenichiro Nakachi,⁹ Hideko Nishimura,¹⁰ Toshiro Sakanaka,¹¹ Satoru Ozawa¹¹
Tsunehiro Maeda,¹¹ Yoshifumi Sakata,¹¹ Masaaki Kawahara,¹ Kenichi Furukawa¹²
Kousuke Shimada,¹¹ Katsuhiro Yamamoto⁷

¹ Department of Respiratory Medicine, Hashimoto Municipal Hospital

² Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kinki University School of Medicine

³ Postgraduate Center of Wakayama Medical University

⁴ Postgraduate Center of Hashimoto Municipal Hospital

⁵ Department of Internal Medicine, Hashimoto Municipal Hospital

⁶ Department of Emergency Medicine, Hashimoto Municipal Hospital

⁷ Department of Cardiology, Hashimoto Municipal Hospital

⁸ Department of Breast Thoracic Surgery, Hashimoto Municipal Hospital

⁹ Department of Gastroenterology, Hashimoto Municipal Hospital

¹⁰ Department of Oto-ear-laryngology, Hashimoto Municipal Hospital

¹¹ Department of Surgery, Hashimoto Municipal Hospital, Hashimoto

¹² Department of Gynecology, Hashimoto Municipal Hospital

Abstract

We investigated the recovery of pulmonary function in asthmatic patients who were followed through our outpatient clinic, examining whether or not they used an inhaled corticosteroid (ICS) or another bronchodilator agent. The percent peak expiratory flow was slightly higher ($P=0.1092$) after the treatment ($63.5 \pm 5.5\%$) than before ($58.7 \pm 4.7\%$). The %V₅₀ values before ($48.0 \pm 5.9\%$) and after treatment ($50.5 \pm 5.2\%$) were not significantly different ($P=0.3821$). %V₂₅ after treatment ($45.0 \pm 6.0\%$) was improved compared to the value before treatment ($38.7 \pm 5.3\%$), but the difference was not significant ($P=0.1235$). The forced expiratory volume in one second (FEV₁) after the treatment ($1.96 \pm 0.17\text{L}$) was significantly improved ($P=0.0228$) compared to the value before treatment ($1.80 \pm 0.16\text{L}$). In a comparison of FEV₁ values after treatment between ICS users and non-users, there were no significant differences ($P=0.4145$). FEV₁ mainly showed improvement in the approximately 15-month observation period, and this improvement was above the 0 line.

Keywords: Bronchial asthma, inhaled corticosteroid (ICS), pulmonary function test

Department of Respiratory Medicine, Hashimoto Municipal Hospital

2-8-1, Ominedai, Hashimoto, Wakayama, 648-0005, Japan

Etsuo FUJITA

Tel.: +81-736-37-1200

Fax: +81-736-37-1880

Email: efujita@hashimoto-hsp.jp

Pulmonary function tests followed retrospectively to assess the effectiveness of inhaled corticosteroids or other drugs in patients with bronchial asthma

Introduction

We investigated the recovery of pulmonary function in asthmatic patients who were followed through our outpatient clinic. We examined whether or not they used an inhaled corticosteroid (ICS) or other bronchodilator agent and assessed their degree of recovery based on pulmonary function tests. In the experiment, bronchoprovocation studies were performed using an ovalbumin-induced mice model¹⁾ and a perfused cat's lung model.^{2, 3)} In these models, the indicators of bronchoconstriction used were airway pressure and respiratory resistance.

In the daily clinical follow-up of the asthmatic patients, we used spirometry and measured the vital capacity, forced expiratory volume in one second (FEV₁), and forced vital capacity (FVC). We evaluated the effectiveness of treatments such as bronchodilators, anti-allergic drugs, and ICS.⁴⁾ Recently, a polypharmacy theory has emerged.⁵⁾ In some patients, drugs were prescribed by their practitioners, and further follow-up was performed by the general practitioners.

Patients and Methods

Following an observation period of 7.1 ± 1.9 months, we compared the indices of pulmonary function tests, including percent peak expiratory flow (%PEF), %V₅₀, %V₂₅, FEV₁, %FEV₁, and %FVC, in 23 asthmatic patients (M 10, F 13; age 67.2 ± 3.2 yrs, mean $\pm$ SE) before and after treatment for bronchial asthma, such as ICS or other bronchodilator or anti-allergic drugs (Table 1). Pulmonary function tests were performed by the Spirometer Chest

Co. Statistically, the available data were examined using paired or unpaired t-tests.

Results

%PEF showed a tendency to be higher ($P=0.1092$) after treatment ($63.5 \pm 5.5\%$) than before treatment ($58.7 \pm 4.7\%$) (Figure 1). %V₅₀ values before ($48.0 \pm 5.9\%$) and after treatment ($50.5 \pm 5.2\%$) were not significantly different ($P=0.3821$) (Figure 2). %V₂₅ after treatment ($45.0 \pm 6.0\%$) was greater than before treatment ($38.7 \pm 5.3\%$), but the difference was not significant ($P=0.1235$) (Figure 3). FEV₁ after treatment (1.96 ± 0.17 L) was significantly greater ($P=0.0228$) than before (1.80 ± 0.16 L) (Figure 4). %FEV₁ after treatment ($92 \pm 5.6\%$) showed a tendency to improve compared to the level before treatment ($86.7 \pm 6.0\%$) ($P=0.0999$) (Figure 5). %FVC did not differ significantly between before ($93.7 \pm 4.4\%$) and after treatment ($97.5 \pm 4.5\%$) ($P=0.2022$) (Figure 6).

A comparison of FEV₁ values between ICS users and non-users after treatment showed no significant differences ($P=0.4145$) (Figure 7).

FEV₁ mainly improved in the approximately 15-month observation period, and it mainly improved above the 0 line (Figure 8). Even after the ICS was administered, the extent of the change in FEV₁ decreased in several patients.

Discussion

From our data, during the observed period (7.1 months) after treatment with ICS or other drugs, the pulmonary function values of FEV₁, FVC, and %V₅₀ were found to be improved at follow-up. The

Table 1. Follow-up pulmonary function test data

Initials	Age (after)	M/F	%PEF	%V'50	%V'25	FEV1	%FEV ₁	%FVC	after%PEF	after%V'50	after%V'25	after FEV ₁ (L)	after%FEV ₁	after%FVC	FEV ₁ change(L)	Interval (months)	BDI	Drugs
FK	75	M	52.5	19.8	19.8	1.53	58.6	75.8	46.5	26.9	32.1	1.66	63.6	73.5	0.13	3	Fulicasona formoterol, 2 puffs/day	
TM	85	F	45.3	29.5	8	0.94	59.5	60.4	47.5	34.2	34.5	1.02	64.6	63.3	0.08	2	Budesonide formoterol, 1 puff, 2/day	
KF	73	F	53.8	50.7	35.1	1.72	102.4	105	42.2	54.5	36.1	1.62	96.4	96.5	-0.1	2	Budesonide formoterol, 2 puffs/day	Montelukast, Theophylline
TA	48	F	65	73.5	40	2.8	103.7	125.7	55.1	62.6	37.9	2.39	89.2	110.8	-0.41	2	Fulicasona vianterol (100), 1 puff/day	
NK	70	M	53.5	33.5	23	1.7	85	78.5	68.1	51.7	42.1	2.06	103	88.3	0.36	2		Tulobuterol, Theophylline
TS	72	M	31.4	29.7	19	0.97	72.9	78.5	42.7	43.6	38.4	1.07	80.5	88.3	0.1	3		
U	42	M	69.7	49.1	36.7	3.44	97.5	127.9	104.1	77.3	64.8	4	113.3	128.2	0.56	2	Budesonide formoterol, 2 puffs, 2/day	Olopatadine, Tulobuterol
HS	83	F	26.9	57.9	103.1	1.21	130.1	85.1	25.6	45.1	136.9	1.36	146.2	110.3	0.15	4	Budesonide formoterol, 1 puff/day	Tulobuterol
TH	62	M	42.6	6.3	6.1	1.24	51.9	73.7	64.5	44.4	25.6	2.13	89.1	90.5	0.89	7	Fulicasona vianterol, 1 puff/day	
YH	67	M	99.6	110.3	72.5	3.28	116.7	109.9	114.4	101.9	78.3	3.61	130.3	126.3	0.33	14	Fulicasona salmeterol (250), 2 puffs/day	
OK	73	F	88.1	77	66.7	1.84	135.3	106.7	72.3	80.4	68.3	1.75	125	102.9	-0.09	35		Montelukast
FY	90	M	-	35.9	47.8	2.12	119.8	116.4	57.4	29	27.5	1.89	81.5	92.9	-0.23	31	Fulicasona formoterol, 2 puffs/day	Tulobuterol
NM	55	F	105.9	65.6	30.1	2.49	105.5	125.6	115.6	63	31.7	2.55	108.1	128.6	0.06	4	Fulicasona salmeterol (500), 2 puffs/day	Montelukast
NM	58	F	68.6	61.3	36.6	1.64	74.9	77	67.5	54.4	33.1	1.7	78.3	84.3	0.06	12		Tulobuterol
HN	41	F	59.9	65.6	30.1	1.75	76.4	81.5	43.8	63.9	31	1.68	73.4	80	-0.07	2	Budesonide formoterol, 2 puffs/day	
NK	84	F	71.7	25.5	17.3	1.29	91.5	101.5	86.3	23.9	19.8	1.35	95.7	104.5	0.06	2	Fulicasona salmeterol (250), 2 puffs/day	Pranlukast
KT	72	F	69.9	61.2	39.3	1.99	113.1	115.8	78.6	71.5	72.6	2.13	121	114.9	0.14	3	Beclometasone, 2 puffs/day	
UF	38	F	54.1	74.4	79.3	2.5	95.8	95	51.1	70.7	81.5	2.47	95.4	96.4	-0.03	11	Ciclesonide (200) 2 puffs/day	Montelukast
HT	86	F	30.3	30.3	69.6	0.61	45.2	79.5	13.8	10.9	15.2	0.54	40	54.9	-0.07	3	Fulicasona vianterol (200), 1 puff/day, Anoro	
YH	57	F	74.4	97.7	50.9	2.23	104.2	106.7	86.8	86.8	52.1	2.34	110.9	113.1	0.11	11	Fulicasona vianterol (200), 1 puff/day	Montelukast
IG	84	M	33.2	6.7	11.8	0.76	32.8	54	39.4	10.2	14.7	1.15	49.6	71.8	0.39	3	Budesonide formoterol, 1 puff/day, Spiriva	
TH	63	M	45.3	8.9	7.6	1.08	42.2	74.5	59.1	12.4	8.9	1.46	57.7	87.8	0.38	3	Fulicasona salmeterol (500)	Montelukast, Olopatadine
OK	68	M	49.5	34.5	40	2.34	78.5	99.7	79.2	42.5	50.9	3.15	106.4	135.5	0.81	2	Fulicasona formoterol	Pranlukast
mean	67.2		58.7	48.0	38.7	1.80	86.7	93.7	63.5	50.5	45.0	1.96	92.1	97.5	0.16	7.1		
SE	3.2		4.6	5.9	5.3	0.16	6.0	4.4	5.5	5.2	6.0	0.17	5.6	4.5	0.06	1.9		

Pulmonary function tests followed retrospectively to assess the effectiveness of inhaled corticosteroids or other drugs in patients with bronchial asthma

improvement in FEV₁ was better in ICS users than in ICS non-users (Table 1, Figs. 1-7).

FEV₁ improvement was not significantly

correlated with the interval during which the ICS was administered (Fig. 8). In a report from Germany, it was shown that patient education regarding adequate

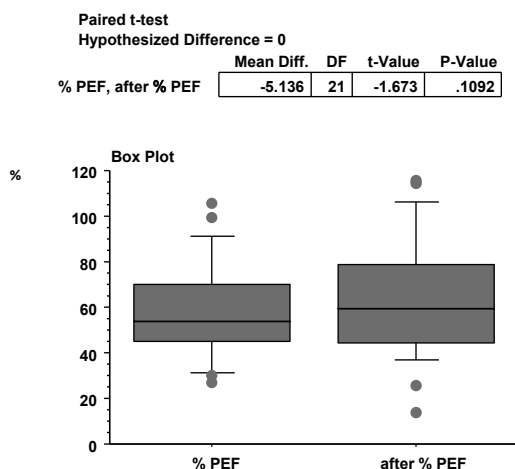


Figure 1 Changes in% PEF before and after treatment

%PEF showed a tendency to be higher ($P=0.1092$) after treatment ($63.5 \pm 5.5\%$) than before treatment ($58.7 \pm 4.7\%$)

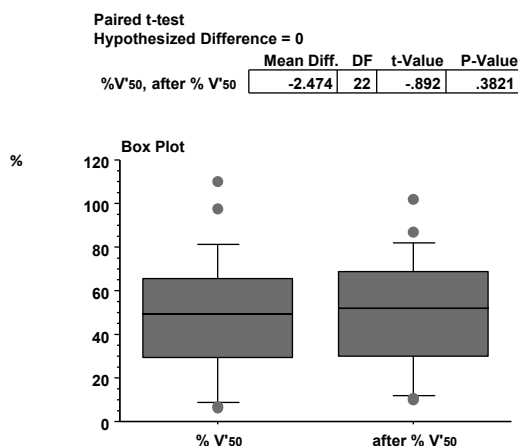


Figure 2 Changes in% V'50 before and after treatment

%V'50 values before ($48.0 \pm 5.9\%$) and after treatment ($50.5 \pm 5.2\%$) were not significantly different ($P=0.3821$)

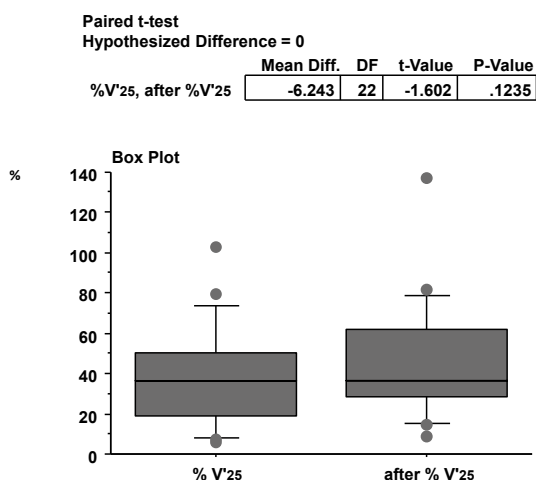


Figure 3 Changes in% V'25 before and after treatment

%V'25 after treatment ($45.0 \pm 6.0\%$) was greater than before treatment ($38.7 \pm 5.3\%$), but there were no significant differences ($P=0.1235$)

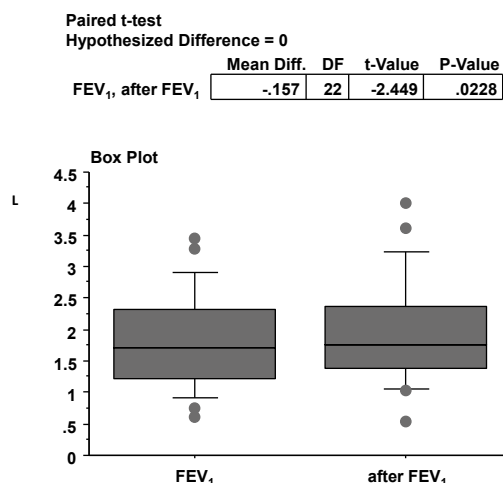


Figure 4 Changes in FEV₁ before and after treatment

FEV₁ after treatment ($1.96 \pm 0.17L$) was significantly greater ($P=0.0228$) than before ($1.80 \pm 0.16L$)

Paired t-test
Hypothesized Difference = 0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
%FEV ₁ , after%FEV ₁	-5.465	22	-1.718	.0999

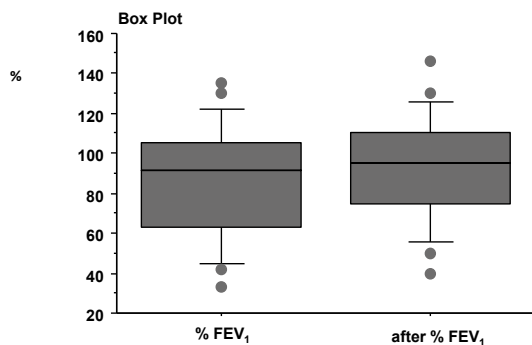


Figure 5 Changes in %FEV₁ before and after treatment

%FEV₁ after treatment ($92 \pm 5.6\%$) showed a tendency to improve compared to the level before treatment ($86.7 \pm 6.0\%$) ($P=0.0999$)

Paired t-test
Hypothesized Difference = 0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
% FVC, after% FVC	-3.878	22	-1.314	.2022

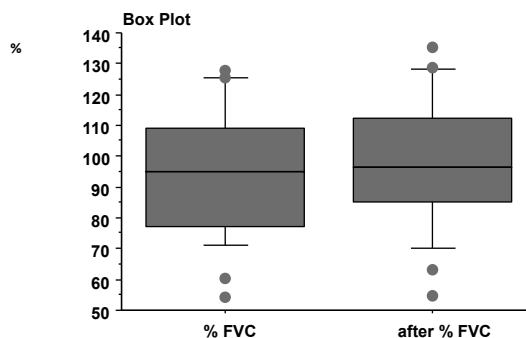


Figure 6 Changes in %FVC before and after treatment

%FVC before ($93.7 \pm 4.4\%$) and after treatment ($97.5 \pm 4.5\%$) were not significantly different ($P=0.2022$)

Unpaired t-test after FEV₁
Grouping Variable: ICS or not
Hypothesized Difference = 0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
ICS user, non-user	.381	21	.833	.4145

Group Info after FEV₁
Grouping Variable: ICS or not

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
ICS user	19	2.026	.780	.883	.203
Non - user	4	1.645	.172	.415	.208

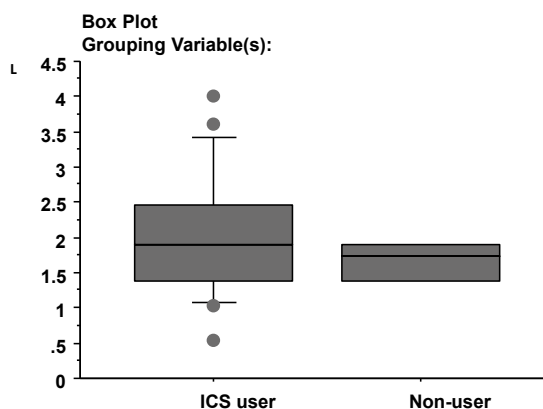


Figure 7 Comparison of FEV₁ values between ICS users and non-users after treatment

A comparison of FEV₁ values between ICS users and non-users after treatment showed no significant differences ($P=0.4145$)

Pulmonary function tests followed retrospectively to assess the effectiveness of inhaled corticosteroids or other drugs in patients with bronchial asthma

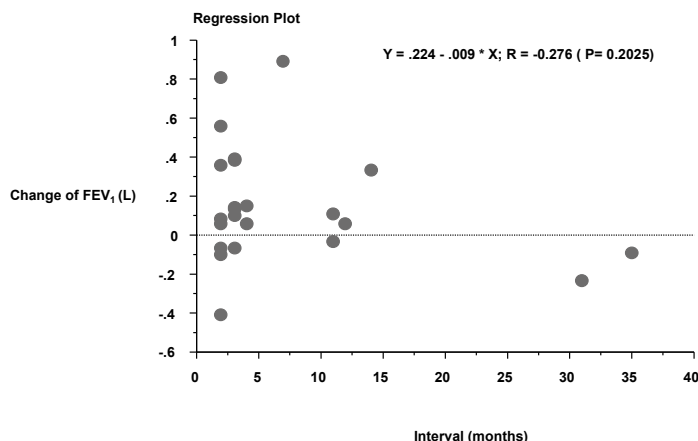


Figure 8 Relationship between observed terms and changes in FEV₁ values in ICS users.

FEV₁ mainly improved in the approximately 15-month observation period, and it mainly improved above the 0 line. Even after the ICS was administered, the changes in FEV₁ in several patients decreased.

inhaler use was important⁶). In our periodic outpatient clinics, we had to determine whether the patient was using an inhaler such as ICS or a β 2 stimulator adequately⁷) based on the pulmonary function data. Fundamentally, asthmatic patients should be treated properly with the administration of ICS or other medications, and they should not use β 2 stimulators excessively^{4, 7}). Based on their pulmonary function data, we advised the patients regarding whether we believed that the maintenance therapy for their asthma was going to work well or not.

We assessed whether the patients' quality of life was improving or not using a questionnaire^{8, 9}). Even so, some patients had refractory asthma under specific treatments, such as leukocytapheresis¹⁰). In our data (Fig. 8), we should carefully check that the asthma therapies including ICS, β 2 stimulators, anti-allergic drugs, etc., were properly prescribed and also that they were actually taken by the patients during

the observation period. A slight decline of FEV₁ might be a result of changes due to aging, and we should also evaluate the inflammation related to bronchial stenosis.¹¹)

The patients may have exhibited an early stage of remodeling changes¹²), and adequate therapies with asthmatic drugs are needed.⁴)

Conclusion

In our outpatient clinic for asthmatic patients, we found it useful to obtain follow-up pulmonary function data in order to track improvements and assess the effectiveness of ICS use.

Acknowledgements

The authors are grateful to the staff of the clinical examination laboratory for performing the pulmonary function tests.

The authors declare that they have no conflicts of interest to report.

References

- 1) Tohda Y, Haraguchi R, Itoh M, et al. Role of muscarinic acetylcholine receptors in a guinea pig model of asthma. *Int Immunopharmacol.* 2002; 2(11) : 1521-7
- 2) Fujita E, Nagasaka Y, Hazu R, et al. Effect of intratracheal injection of histamine and methacholine on the isolated perfused cat lung. *Med J Kinki Univ* 13(4) 567-573, 1988.
- 3) Nagasaka, Y, Battacharya J, Nanjo S, et al. Micropuncture measurement of lung microvascular pressure profile during hypoxia in cats. *Circ. Res* 54:90-95, 1984
- 4) Fanta CH, Wood RA, Bochner BS, et al. An overview of asthma management: Up to date com 1-58, 2018
- 5) Harrison PM, Rogers LJ, Tong N, et al. Polypharmacy in an Australian teaching hospital. Preliminary analysis of prevalence, types of drugs and associations. 1986; 145 (7) : 339-42.
- 6) Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(50) : 847-55.
- 7) Lazarus SC. On demand versus maintenance inhaled treatment in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378(20) : 1940-1942
- 8) Hira D, Koide H, Nakamura S, et al. Assessment of inhalation flow patterns of soft mist inhaler co-prescribed with dry powder inhaler using inspiratory flow meter for multi inhalation devices. *PLoS One.* 2018 Feb 20; 13(2) : e0193082. doi: 10.1371/journal.pone.0193082. eCollection 2018
- 9) Tohda Y, Iwanaga T, Sano H, et al. Improved quality of life in asthma patients under long-term therapy: Assessed by AHQ-Japan. Kansai & Hokuriku Academy for Asthma Treatment. *Int J Clin Pract.* 2017; 71(1) . doi: 10.1111/ijcp.12898.
- 10) Ishizuka T, Hisada T, Hattori M, et al. Safety and efficacy of high-dose leukocytapheresis in patients with refractory asthma. *Inflamm Res.* 2014; 63(9) : 789-96.
- 11) Boulet LP, Robitaille C, Deschesnes F, et al. Comparative clinical, physiological, and inflammatory characteristics of elderly subjects with or without asthma and young subjects with asthma. *Chest.* 2017; 152(6) : 1203-1213.
- 12) Boulet LP et al. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Pulm Med.* 2018; 24(1) : 56-62.

原 著

気管支喘息患者において吸入ステロイドや他の薬剤効果の 後ろ向きフォローした肺機能検査値

藤田悦生¹⁾、御勢久也²⁾、東田有智²⁾、西岡照平³⁾、渡邊航大⁴⁾、西上英樹⁴⁾
石川佳奈⁴⁾、福地芳浩⁴⁾、西願 誠⁵⁾、川畑仁貴⁵⁾、青木達也⁵⁾、伊藤恭平⁵⁾
國立晃成⁶⁾、寒川浩道⁷⁾、小林克暢⁷⁾、匹本樹寿⁷⁾、榊野富蔵⁷⁾、星屋浩信⁷⁾
平井一成⁸⁾、内藤古真⁸⁾、仲地健一郎⁹⁾、西村日出子¹⁰⁾、阪中俊博¹¹⁾
小澤 悟¹¹⁾、前田恒宏¹¹⁾、坂田好史¹¹⁾、河原正明¹⁾、古川健一¹²⁾
嶋田浩介¹¹⁾、山本勝廣⁷⁾

1) 橋本市民病院 呼吸器内科

2) 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

3) 和歌山県立医大卒後臨床研修センター

4) 橋本市民病院 臨床研修センター

5) 橋本市民病院 総合内科

6) 橋本市民病院 救急科

7) 橋本市民病院 循環器内科

8) 橋本市民病院 乳腺呼吸器外科

9) 橋本市民病院 消化器内科

10) 橋本市民病院 耳鼻咽喉科

11) 橋本市民病院 外科

12) 橋本市民病院 産婦人科

要 旨

我々は外来診療の気管支喘息患者において、吸入ステロイドや他の気管支拡張剤の使用の有無での回復を肺機能検査で調査した。PEFは $58.7 \pm 4.7\%$ から $63.5 \pm 5.5\%$ へ軽度改善傾向を示した($P=0.1092$)。%V₅₀は $48.0 \pm 5.9\%$ から $50.5 \pm 5.2\%$ へ変化するも有意ではなかった($P=0.3821$)。%V₂₅も $38.7 \pm 5.3\%$ から加療後 $45.0 \pm 6.0\%$ と改善傾向を認めるも有意ではなかった($P=0.1235$)。FEV₁は加療前 $1.80 \pm 0.16\text{L}$ から $1.96 \pm 0.17\text{L}$ と加療後有意に改善した($P=0.0228$)。吸入ステロイド使用群と非使用群で加療後のFEV₁に有意差を認めなかった($P=0.4145$)。FEV₁は主に約15ヶ月の観察期間で初期値より改善例を多く認めた。

キーワード：気管支喘息，吸入ステロイド，肺機能検査

原 著

ラテックスグローブおよびフルーツによる アレルギー性血管性浮腫をきたした調理師の1例

鶴巻寛朗¹⁾、久田剛志²⁾、古賀康彦¹⁾、矢富正清¹⁾、齋藤 悠¹⁾、土橋邦生³⁾

1) 群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科

2) 群馬大学保健学研究科

3) 上武呼吸器科内科病院

要 旨

40代男性。ラテックスグローブをしてフルーツを扱う調理師。顔面と足底部の繰り返す浮腫を主訴に近医を受診した。顔面の浮腫は、特に口唇部と眼瞼部に認めたが1日程度で消失していた。フェキソフェナジンおよびステロイドを短期間投与されたが改善せず当院に紹介となった。浮腫性疾患の家族歴がなく、C1 inhibitorとC4は正常範囲であった。ハルガヤ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギの特異的IgEは上昇していたが、仕事で扱うフルーツ類や手袋として使用していたラテックスの特異的IgEは陰性であった。しかし、アレルギーコンポーネント検査ではプロフィリンが陽性であり、プリックテストではラテックスグローブおよびフルーツ類が陽性であった。病歴と職業およびアレルギーコンポーネント検査とプリックテストによりアレルギー性血管性浮腫と診断し、抗アレルギー薬及びビトラネキサム酸の投与だけでなく、ラテックスグローブの使用を中止してフルーツの調理を避けることにより病勢を制御し得た。アレルギー性血管性浮腫の診断と治療において、職業からアレルギーを推定し、環境調整を行うことは有用である。

キーワード：アレルギー性血管性浮腫、アレルギーコンポーネント検査、プリックテスト、プロフィリン

緒言

アレルギー性血管性浮腫は何らかのアレルギー要因により口唇や眼瞼部を中心に浮腫を

きたす疾患であり、補体やC1 inhibitorは正常範囲であることが特徴である¹⁻⁴⁾。原因アレルギーは特異的IgE測定やプリックテストやアレルギーコンポーネント検査を行い同定されるが、明確なアレルギーを同定できないことがある。

今回、我々は、十分な職業環境の聴取により原因アレルギーを推定し、特異的IgE測定、アレルギーコンポーネント検査、プリックテストによりラテックスグローブやフルーツ類

〒371-8511

群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科

鶴巻寛朗

TEL : 027-220-8000

FAX : 027-220-8136

E-mail : m12702056@gunma-u.ac.jp

が原因アレルゲンであると同定し、更に抗アレルギー薬の投与に加えて環境調整を行うことで病勢を制御し得たアレルギー性血管性浮腫の一例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：40代男性、調理師。

主訴：顔面および足底部の繰り返す浮腫。

既往歴：左足首骨折、併存症：アレルギー性鼻炎。

家族歴：家族に浮腫を呈する疾患およびアレルギー疾患なし。

生活歴：職業は調理師、X-10年前からX-7年前まではパプアニューギニア大使館にて勤務し、X-7年前よりホテルの厨房で勤務していた。5 pack yearの喫煙歴があり、週に1回程度の飲酒をしていた。自宅は木造築35年以上の一軒家であり、ペットは飼育していなかった。

現病歴：X-7年よりホテルの厨房で調理師としてフルーツを扱っていた。食物を扱うときにはラテックスグローブまたはビニールグローブを使用していた。X年Y月、仕事中に口唇部、眼瞼部を中心とした顔面および両足底部に掻痒感を伴う浮腫をきたした。呼吸困難感は認めず、浮腫は1日程度で消失した。その後、同様の浮腫を仕事中に繰り返し認めたが、いずれも1日程度で改善していた。近医を受診してフェキソフェナジンやプレドニゾロンを短期間処方されたが繰り返す症状を認めたため、X+1年に精査目的で当院当科を受診した。

初診時身体所見：発熱なし、SpO₂ 96%（室内気）、血圧および脈拍は正常範囲、眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸なし、呼吸音および心音に異常なし、腹部所見に異常なし、皮疹および粘膜疹なし。有症状時には口唇部の発赤および浮腫を認めた（Figure 1）。

血液検査所見（Table 1）：赤血球 560万/

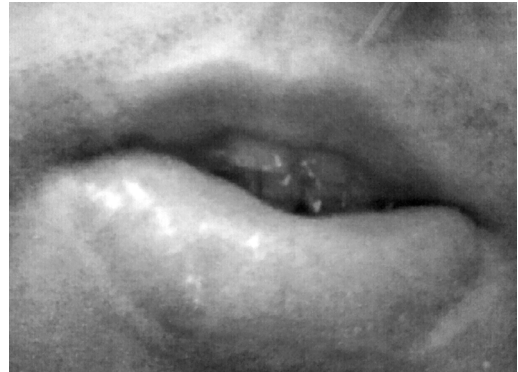


Figure 1. 口唇部浮腫

有症状時の口唇部所見。下口唇を中心に発赤および腫脹を認めた。

μL、Hb 16.2 g/dL、白血球 5200/μL、好中球 64.6%、好酸球 2.5%、好塩基球 0.2%、リンパ球 29.4%、血小板 19万/μL、BUN 16 mg/dL、Cr 0.75 mg/dL、Na 143 mEq/L、K 4.1mEq/L、Cl 105mEq/L、TSH 1.46 μU/mL、fT₃ 3.14 pg/mL、fT₄ 1.13 pg/mL、IgG 113 mg/dL、IgA 28 mg/dL、IgM 11 mg/dL、CH-50 39 U/mL、C3 110 mg/dL、C4 18.0 mg/dL、C1 inhibitor 92% (70-130 %)、C1q 10.8 mg/dL (8.8-15.3 mg/dL)、IgE 140 IU/mL。ハルガヤ 11.4 IU/mL (Class 3)、カモガヤ 13 IU/mL (Class 3)、ブタクサ 0.73 IU/mL (Class 2)、ヨモギ 0.5 IU/mL (Class 1) と季節性アレルゲンの特異的IgE値は上昇していたが、仕事で扱うフルーツ類、ラテックスおよび通年性アレルゲンの特異的IgE値は上昇していなかった。アレルゲンコンポーネント検査 (ImmunoCAP ISAC®, ファディア社 (Thermo Fisher Scientific)) を行ったところ、Bet v2 1.5 ISU、Hes b8 2.2 ISU、Mer a1 1.7 ISUを含むプロフィリンが陽性であった (Table 2)。プリックテストを以下の方法で行った。プリックランセットを用いて皮膚を穿刺し、15分後に膨疹径を測定した。陽性コントロールはヒスタミン液を使用し、陰性コントロール

Table 1. 血液検査所見

Ht	48.2 %	TP	8 g/dL	IgE	140 IU/mL
Hb	16.2 g/dL	Alb	3.9 g/dL	卵白	11.4 IU/mL Class 3
RBC	560 ×10 ⁴ /uL	α1-glb	1.9 %	卵黄	13 IU/mL Class 3
WBC	5200 /uL	α2-glb	7.2 %	ブドウ	0.73 IU/mL Class 2
Neu	64.6 %	β-glb	9.6 %	苺	0.5 IU/mL Class 1
Eos	0.0 %	γ-glb	14.1 %	スギ	<0.3 IU/mL
Baso	0.0 %	BUN	16 mg/dL	ヒメ	<0.3 IU/mL
Mono	0.0 %	Cr	0.75 mg/dL	ヤブコウジ	<0.3 IU/mL
Lyn	29.4 %	Na	143 mEq/L	ハクダ	<0.3 IU/mL
PLT	19.0 ×10 ⁴ /uL	K	4.1 mEq/L	アスパラ	<0.3 IU/mL
Fib	237.0 mg/dL	Cl	105 mEq/L	カンジ	<0.3 IU/mL
PT-INR	0.97	Ca	10 mg/dL	ガ	<0.3 IU/mL
APTT	31.2 sec	TSH	1.46 μU/mL	リンゴ	<0.35 IU/mL
FDP	2.5 μg/mL	FT4	1.13 ng/dL	イチイ	<0.35 IU/mL
ESR 1h	3 mm	FT3	3.14 pg/mL	マゴ	<0.35 IU/mL
CRP	<0.1 mg/dL	BNP	<4.0 pg/mL	バナナ	<0.35 IU/mL
Glu	106 mg/dL	IgG	113 mg/dL	洋ナシ	<0.35 IU/mL
HbA1c	6.1 %	IgA	28 mg/dL	アボカド	<0.35 IU/mL
T-Chol	224 mg/dL	IgM	11 mg/dL	イチカス	<0.35 IU/mL
HDL	55 mg/dL	ACE	15 IU/L	卵白	<0.3 IU/mL
LDL	148 mg/dL	CH-50	39 U/mL	牛乳	<0.3 IU/mL
TG	172 mg/dL	C3	110 mg/dL (65-135)	小麦	<0.3 IU/mL
T-Bil	1.3 mg/dL	C4	18 mg/dL (13-35)	米	<0.3 IU/mL
AST	14 U/L	C1 inhibitor	92 % (70-130)	そば	<0.3 IU/mL
ALT	19 U/L	C1q	10.8 mg/dL (8.8-15.3)	ピーナツ	<0.3 IU/mL
LDH	181 U/L			大豆	<0.3 IU/mL
γ-GTP	24 U/L			えび	<0.3 IU/mL
				豚肉	<0.3 IU/mL
				ゼラチン	<0.3 IU/mL
				柿	<0.3 IU/mL

Table 2. アレルギーコンポーネント検査

アレルゲン	判定	コンポーネント	一般名称	ISU	クラス
オオアワガエリ	+	Phl p1	イネ科 Group1	12.4	2
		Phl p2	イネ科 Group2	0	0
		Phl p4	イネ科 Group4	0.1	0
		Phl p5	イネ科 Group5	1.8	2
		Phl p6	イネ科 Group6	0.6	1
		Phl p7	Ca2+結合性タンパク	0	0
		Phl p11	トリプシンインヒビター	0	0
		Phl p12	プロフィリン	0.2	0
		Bet v1	PR-10	0	0
		Bet v2	プロフィリン	1.5	2
		Bet v4	Ca2+結合性タンパク	0	0
トウダイグサ	+	Mer a1	プロフィリン	1.7	2
ギョウギシバ	+	Cvn d1	イネ科 Group1	0.8	1
ラテックス	+	Hev b1	ラバーエロンゲーションファクター	0	0
		Hev b3	スモールラバーパーティクルプロテイン	0	0
		Hev b5	酸性ラテックスタンパク	0	0
		Hev b6.01	プロヘベイン	0	0
		Hev b8	プロフィリン	2.2	2

食物アレルゲン 全て陰性

患者血清を用いてImmunoCAP ISAC®、ファディア社(Thermo Fisher Scientific)で測定した。

ールには滅菌生理食塩水を使用した。膨疹径が陽性コントロールと同等であれば3+、同等から2分の1であれば2+、2分の1より小さく陰性コントロールより大きければ1+、陰性コントロールと同等であれば陰性と評価した。その結果、ラテックスグローブ(3mm/1+)、オレンジ(8mm/2+)、グレープフルーツ(5mm/1+)、メロン(7mm/2+)、リンゴ(5mm/1+)、パイナップル(4mm/1+)が陽性であった(Table 3)。

Table 3. ブリックテスト結果

	mm	判定
1 陽性コントロール	14	
2 陰性コントロール	1	
3 ラテックスグローブ	3	1+
4 ビニールグローブ	3	1+
5 オレンジ	8	2+
6 グレープフルーツ	5	1+
7 メロン	7	2+
8 リンゴ	5	1+
9 パイナップル	4	1+

ブリックランセットで皮膚を穿刺後15分後に膨疹径を測定した。陽性コントロールはヒスタミン液を使用し、陰性コントロールには滅菌生理食塩水を使用した。膨疹径が陽性コントロールと同等であれば3+、同等から2分の1であれば2+、2分の1より小さく陰性コントロールより大きければ1+、陰性コントロールと同等であれば陰性と評価した。

臨床経過：有症状時の口唇部所見から血管性浮腫を疑った。家族に浮腫性疾患を認めないこと、C1 inhibitorおよびC4が正常範囲であったことから遺伝性血管性浮腫は考えにくかった。カモガヤ、ブタクサ、ヨモギの特異的IgEは上昇しており、症状が仕事に認められたことから職業で扱うグローブなどの材料やフルーツなどの食物と花粉との共通抗原によるアレルギー疾患の可能性を考え、アレゲンコンポーネント検査を実施した。その結果、プロフィリンが陽性であったため、この結果を参考として仕事で扱うラテックスグローブおよびビニールグローブ、フルーツ類のプリックテストを実施したところ、ラテックスグローブ、オレンジ、グレープフルーツ、メロン、リンゴ、パイナップルが陽性であった。臨床経過と検査所見および皮膚所見からアレルギー性血管性浮腫と診断し、レボセチリジンの内服を開始し発作時にはトラネキサム酸を投与した。また、仕事に着用していたラテックスグローブの使用を中止した。更に患者本人の希望によりフルーツを扱わない部署に異動した。以上のように原因と思われる物質の除去と環境調整を行ったところ、その後は血管性浮腫の症状を認めなくなった。

考察

本例は明らかな遺伝的要因はなく、C1 inhibitor、C4が正常であり遺伝性血管性浮腫は考えにくかった。ラテックスとフルーツの特異的IgEは認めなかったが、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギの特異的IgEは上昇しており、調理師というラテックスグローブとフルーツを扱う職業であったため、これらの共通抗原によるアレルギーの関与を考えた。アレゲンコンポーネント検査およびプリックテストを積極的に行うことで、アレルギー性血管性浮腫と診断し得た。抗アレルギー薬及びトラネキサム酸の投与に加えて環境調整を行うことにより病勢を制御し得た。

血管性浮腫の鑑別としては、遺伝性血管性浮腫、薬剤性血管性浮腫、アレルギー性血管性浮腫、特発性血管性浮腫が挙げられる。遺伝性血管性浮腫は血管性浮腫の家族歴があり、C4およびC1 inhibitorが低値となることが特徴である。遺伝性とされているが家族歴のない孤発例は遺伝性血管性浮腫全体の25%で認められる。薬剤性血管性浮腫の原因薬剤としては、アンギオテンシン変換酵素阻害薬やエストロゲン製剤が有名である。アレルギー性血管性浮腫はアレルギー素因およびその接触歴が特徴とされている¹⁻⁴⁾。これらの疾患が否定された場合には、特発性血管性浮腫の診断に至る。

本例においては、家族歴がなく、C4とC1 inhibitorは正常範囲であることから典型的な遺伝性血管性浮腫とは考えにくく、薬剤性血管性浮腫の原因となる薬剤の内服は認めなかった。アレルギー性血管性浮腫は血管性浮腫のうち35.8%、後天性血管性浮腫のうち56.0%を占め、男女比は約1:1-2:1であり、30-60歳代に多いとされている。頻度の高い症状として、顔面および口腔周囲の浮腫を81.0%、上気道浮腫を54.8%、四肢浮腫を35.4%、舌浮腫を29.0%に認めると報告されている⁵⁻⁶⁾。アレルギー性血管性浮腫では遺伝性血管性浮腫と比較して、口唇部や眼瞼部浮腫の頻度が多く、喉頭浮腫は少ない。検査所見においては遺伝性血管性浮腫と比較すると、IgEが高くなり易く、C4、C1 inhibitor活性は低くなりにくい⁷⁾。治療は抗アレルギー薬およびコルチコステロイドが投与される。一部の症例においては、新鮮凍結血漿やOmalizumabが有効であったとの報告もある⁸⁻¹⁰⁾。本例では、顔面および口唇の浮腫と足底部の浮腫を繰り返しており、アレルギー性血管性浮腫において比較的頻度が高い症状を呈していた。診断以前から既に抗アレルギー薬およびコルチコステロイドは投与されていたが、症状は繰り返し認めていた。検査の結果で原因と考えら

れたラテックスグローブおよびフルーツ類の接触を回避したことにより、症状は認めなくなった。このことから、原因と考えられるラテックスグローブとフルーツ類との接触を繰り返していたことが症状を繰り返し認めた要因と考えられた。アレルギー性血管性浮腫を診断する際には、問診で職業からアレルゲンを推定することは有用である¹¹⁾。また、問診および特異的IgEの結果から必要によりアレルゲンコンポーネント検査とプリックテストを積極的に行うことは、原因アレルゲンを同定するうえで一助となる¹²⁾。治療においては、抗アレルギー薬およびコルチコステロイドを投与するだけでなく、推定される原因アレルゲンに対して環境調整を行うことも重要である。

結論

アレルギー性血管性浮腫の診断と治療において、職業からアレルゲンを推定し、環境調整を行うことは有用である。

謝辞

本報告の内容は第49回日本職業・環境アレルギー学会総会(中村陽一会長)の一般演題「皮膚関連」で口演したものである。関係者各位に深謝いたします。

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

文献

- 1) 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン 改訂 2014年版, 一般社団法人日本補体学会HAEガイドライン作成委員会
- 2) Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema

- International Working Group. Allergy 2014; 69: 602-616
- 3) Horiuchi T. Hereditary Angioedema from 1888 to 2018 –progress and problems. Intern Med 2018; 57: 3065-3066
- 4) Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, et al. Urticaria and Angioedema: an update on classification and pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 54: 88-101
- 5) Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of cohort of 1058 patients. J Inter Med 2015; 277: 585-593
- 6) Faisant C, Boccon-Gibod I, Mansard C, et al. Idiopathic histaminergic angioedema without wheals: a case series of 31 patients. Clin Exp Immunol 2016; 185: 81-85
- 7) Ohsawa I, Honda D, Hisada A. et al. Clinical features of hereditary and mast cell-mediated angioedema focusing on the differential diagnosis in Japanese patients. Intern Med 2018; 57: 319-324
- 8) van den Elzen M, Go MFCL, Knulst AC, et al. Efficacy of Treatment of Non-hereditary Angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 54: 412-431
- 9) Hassen GW, Kalantari H, Parraga M, et al. Fresh frozen plasma for progressive and refractory angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. J Emerg Med. 2013; 44: 764-772
- 10) Azofra J, Diaz C, Antepara I, et al. Positive response to omalizumab in patients with acquired idiopathic nonhistaminergic angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 114: 418-419
- 11) 秀道広, 高萩俊輔, 岩本和真. 蕁麻疹と血管性浮腫の最近のトピックス. 日小ア誌 2017; 31: 714-720
- 12) 小野由紀子, 芳澤享子, 船山昭典ほか. ラテックスと機械的刺激が誘因と考えられた舌・口底部・頬部血管浮腫の一例. Niigata Dent J. 2013; 43: 41-46

A cook with allergic angioedema induced by latex gloves and fruits

Hiroaki Tsurumaki¹⁾, Takeshi Hisada²⁾, Yasuhiko Koga¹⁾
Masakiyo Yatomi¹⁾, Haruka Saito¹⁾, Kunio Dobashi³⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine

2) Gunma University Graduate School of Health Sciences

3) Jobu Hospital for Respiratory Diseases

Abstract

A 40-year-old-man, whose job was to cook and prepare fruits, had repeated edema of the face and soles. The facial edema, especially that in the lips and eyelids, improved spontaneously within 24 hours. The patient repeatedly experienced these symptoms despite the short-term administration of fexofenadine and corticosteroids. The patient had no family history of edematous diseases. C1 inhibitor and C1q levels were in the normal range. Some immunoglobulin E (IgE) specific to allergens including sweet vernal, orchard grass, ragweed and mugwort were elevated. However, the IgE specific to the fruits that he cooked and the latex from which his gloves were made were not elevated. He tested positive for profilin in allergen component tests. Furthermore, the latex gloves and fruits tested positive in the skin prick tests. The patient was diagnosed with allergic angioedema based on his work, medical history, and allergic tests results including the allergen component and skin prick tests. His symptoms improved not only by the administration of anti-allergic drugs and corticosteroids, but also by the avoidance of wearing latex gloves and preparing fruits. The detection of allergens in the workplace and coordination of work circumstances are important for the diagnosis and treatment of allergic angioedema.

Key words :

Allergic angioedema, Allergen component tests, Skin spick tests, profilin

原 著

難治性の経過を示した加水分解コムギ含有石鹼の 使用後に発症した小麦アレルギーの一例 ～7年間の経過観察より～

鈴木慎太郎, 眞鍋 亮, 福田陽佑, 宮田祐人, 神野恵美
大田 進, 本間哲也, 田中明彦, 相良博典

昭和大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー内科

要 旨

【症例】80歳代, 女性. 西暦X-5年より顔と全身の洗浄のために「(旧) 茶のしずく石鹼」(悠香, 福岡)を毎日使用していた. 使用開始から5年後, グラタンを食べた10分後にアナフィラキシーを生じた. 運動や感冒, 疲労などで症状が増強した. 同石鹼使用後に発症した小麦アレルギーと診断した.

【結果】小麦の完全除去を指導したが誤食が頻繁で, 診断後2年間でアナフィラキシーを3回再発した. その後は, 徐々に小麦関連の抗原特異的IgE値が低下し, 皮膚・粘膜に局所した症状を6ヶ月に1度程度認める程度にまで改善し現在に至っている. 診断後7年間の経過中, 本症例ではパンやクッキーなどの再摂取に対する希望が強く, 食の多様性が損なわれ身体的だけでなく精神的な負担も大きいことを実感した.

【結論】「(旧) 茶のしずく石鹼」に含有されていた加水分解コムギによる小麦アレルギー患者の多くは良好な経過を辿っているが, 一部では本例のようになかなか寛解に至らない. 同病態は中年以後で発症した症例が多く, 長年にわたる食習慣の変更はときに容易ではないため, 誤食を回避するための食事指導に苦慮することがある.

キーワード: 加水分解コムギ, 小麦アレルギー, アナフィラキシー, 大麦, 高齢者

緒言

本邦において2011年前後に生じた食物ではなく特定の食物と共通する抗原を含む香粧

品の使用により経皮・経粘膜的に感作, 発症する食物アレルギーの集団発症は, 原因食物に含まれる抗原を経口感作・経口摂取(曝露)することで発症すると考えられてきた食物アレルギーの従来の考え方にパラダイムシフトをもたらした. 社会問題となった加水分解コムギ (Hydrolyzed wheat protein: HWP) を含有した石鹼で感作, 発症した小麦アレルギーについてのことである^{1, 2, 3)}. 日本アレ

〒142-8666

東京都品川区旗の台1-5-8

昭和大学病院 呼吸器・アレルギー内科医局

鈴木慎太郎

TEL: 03-3784-8532

E-mail: szshintr@yahoo.co.jp

ルギー学会のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会（以下、特別委員会）およびAMED研究班による報告では、2016年頃までに多くの症例が軽症化し、再発時にアナフィラキシーを呈した症例は認めていない⁴⁾。患者サイドと製造・販売業者間で争われた訴訟も和解が、一部では和解や被告への賠償責任請求が確定している⁵⁾。同病態により苦しんだ個別の症例に関して、とくに難治例における長期の臨床経過について詳細に記述された文献には乏しい。診断後7年間の長期経過観察が可能であった高齢者の一例を経験したので報告する。

症例 80歳台、女性、専業主婦。

主訴 眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難感

経過 「(旧) 茶のしずく石鹸」(Y社) を5年前(西暦X-5年)より洗顔と全身洗浄のために毎日使用していた。使用開始から2年ほどで食後に鼻汁や顔の皮膚が腫れる症状を頻回に自覚していた。使用開始から5年後のX年5月の夕食時にエビや白身魚、マカロニ入のグラタンを食べた10分後に主訴を認め、かかりつけ医の皮膚科を受診した。血液検査で小麦特異的IgE値が0.78UA/ml (class2) と陽性を示し、成人発症の小麦アレルギー疑いとして当院での精査・加療目的で紹介受診した。

既往歴 掌蹠膿疱症：近医皮膚科にて診断を受け数年前よりH₁拮抗薬 (ebastine) を毎日服用していた。急性虫垂炎 (22歳時に手術)、子宮筋腫 (48歳時に手術)、喘息なし、鼻炎なし、アトピー性皮膚炎なし。

嗜好歴 飲酒なし、喫煙なし。

動物飼育歴 なし。

身体所見 身長 156cm、体重 46kg。当科受診時には身体所見上異常所見なし。

検査結果 患者血清を用いた抗原特異的IgE抗体価検査で小麦およびグルテンが高値を示し (Table 1)、小麦を含む食品を摂取したのちに繰り返しアレルギー症状を繰り返していたため、成人後発症の小麦アレルギーと

診断した。食物負荷試験は高齢であることや重篤なアナフィラキシーを生じるリスクを考慮し、患者から実施の承諾が得られなかった。つづいて、約5年間の「(旧) 茶のしずく石鹸」の使用歴があり、同商品に含有されていた加水分解コムギ成分グルパール19Sによる感作について精査した。プリックテストを社団法人日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」(以下、特別委員会) が定めた方法に則り、「グルパール19S抗原液 (0.01%, 0.1%)」を用いて施行した^{6), 7), 8)}。その結果よりグルパール19Sは小麦同様に強陽性を示し (Table 2)、以上の結果から、特別委員会が定めた診断基準 (Table 3)⁶⁾ に照らし合わせて、本例を「(旧) 茶のしずく石鹸」使用後に発症した小麦アレルギーの「確実診断例」と判定・診断した。上記の診療、検査についてはすべて患者の同意を取得したうえで施行した。

診断後の臨床経過

上記の診断後、すぐに「(旧) 茶のしずく石鹸」の使用を中止し、洗顔や全身の洗浄には加水分解コムギを含有していない商品の使用を指導した。食事に関しては、醤油やソース、ドレッシングなどの調味料も含めた小麦の完全除去を厳格に指導した。しかし、診断後の2年間で 1) 親子丼を食べた後に徒歩で帰宅中 (注：同日は感冒に罹患しており食事の1時間前に非ステロイド性解熱鎮痛薬を服用していた) と 2) 旅行中に麩入りの汁 (麩1g、お椀1杯) を飲んだ後に徒歩でホテルに帰室中、3) 天ぷらとして調理されたエビや野菜から衣を外してお湯で洗ったものを食べた後に徒歩と電車で帰宅中、の計3回アナフィラキシーを生じ、それぞれ救急医療機関を受診した。上記以外にも、運動負荷などの増強因子が無くてもクッキーなどの焼菓子や小麦含有の蕎麦などを摂取した後に眼瞼浮腫や局所の膨疹などを計5回生じた。上記期間

Table 1 抗原特異的IgE抗体価の結果の推移

検査項目	単位	初診時	A.D X年	A.D X年	A.D X+1年	A.D X+1年	A.D X+2年	A.D X+2年	A.D X+3年	A.D X+3年	A.D X+4年	A.D X+4年	A.D X+6年
		A.D X年 day Y	day Y+120	day Y+170	day Y+320	day Y+440	day Y+620	day Y+760	day Y+880	day Y+1100	day Y+1340	day Y+1460	day Y+2300
総IgE値	U/ml	18	15	18	17	14	21	16	14	24	33	28	20
抗原特異的IgE													
小麦	UA/ml	0.56	0.49	0.67	0.35	0.3	0.24	0.27	0.26	0.3	0.19	0.14	<0.1
グルテン	UA/ml	0.84	0.73	0.82	0.49	0.42	0.37	0.35	0.35	0.39	N/A	0.21	<0.1
ω5グリアジン	UA/ml	<0.34	<0.34	<0.34	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	N/A	<0.1
大麦	UA/ml	<0.34	<0.34	<0.34	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	N/A	<0.1
ライ麦	UA/ml	<0.34	<0.34	<0.34	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	N/A	<0.1

注1) いずれも0.35 UA/ml以上を異常値として判定し、太字で表記した。

注2) A.D X年までは測定閾値が0.34UA/mlまでであり、左記未満が正常範囲内と判定された。X+1年からは測定閾値が0.1UA/mlまで向上したが、正常範囲は0.34UA/mlのままである。

Table 2 ブリックテストの結果の推移

検査項目	初診時			
	day Y	day Y+115	day Y+170	day Y+320
グルパール19s (0.01%aq)	6 × 5 23 × 18	10 × 6 16 × 9	11 × 9 34 × 21	— × — 12 × 8
判定	3+	4+	4+	1+
小麦 (アレルギースクラッチ(トイ)エキスを)	10 × 7 32 × 24	8 × 7 24 × 23	12 × 7 33 × 24	2 × 2 6 × 26
判定	4+	4+	4+	1+

注¹⁷⁾ 判定は抗原液滴下15分後に行い、膨疹(単位mm, 上段)／紅斑(単位mm, 下段)のように結果を記載した。

陽性対照(二塩酸ヒスタミン溶液)の膨疹径の2倍以上の大きさだった場合に4+, 同等の場合を3+, 1/2の場合を2+, 1/2より小さく陰性対照(グリセリン)より大きい場合を1+, 陰性対照と同等を-として判定した。2+以上を陽性とした。

Table 3 (旧) 茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギーの診断基準(2011.10.11 委員会作成)

【確実例】以下の1、2、3を全て満たす。

- 加水分解コムギ(グルパール19S)を含有する茶のしずく石鹼等を使用したことがある。
- 以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。
 - 加水分解コムギ(グルパール19S)を含有する茶のしずく石鹼等を使用して数分後から30分以内に、痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、膨疹などが出現した。
 - 小麦製品摂取後4時間以内に、痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状がでた。
- 以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す。
 - グルパール19S 0.1%溶液、あるいはそれより薄い溶液でブリックテストが陽性を示す。
 - ドットブロット、ELISA、ウエスタンブロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的IgE抗体が存在することを証明できる。
 - グルパール19Sを抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。

【否定できる基準】

- グルパール19S 0.1%溶液でブリックテスト陰性

【疑い例】

1、2を満たすが3を満たさない場合でも、血液特異的IgE抗体価検査やブリックテストでコムギまたはグルテンに対する感作が証明され、かつω5グリアジンに対する過敏性がないか、コムギおよびグルテンに対する過敏症よりも低い場合には強く疑われる例としてよい。

中、2-3か月ごとに診療を行い、その都度食事指導を行っていたが、小麦特異的IgE抗体価や小麦やグルパール19Sに対する皮膚反応の程度はほぼ不変であった (Table1, 2). 診断後6か月以後も小麦の誤食を繰り返し、およそ1年間で2回のアナフィラキシーが再発した。外食や加工食品購入時にアレルギー物質を含む食品に関する表示が不十分だったことが前述の症状の原因の多くを占めたが、患者自身が小麦食品独特の食感や風味を好んでおり、あまり注意せずに購入する傾向も垣間見られた。こうした経過から、食の多様性が損なわれ身体的だけでなく精神的な負担も大きいことを実感した。そのため、アレルギー検査で本例においては感作を認めなかった大麦の代用を提案し、大麦50 gを含有したクッキーで負荷試験を行ったが陰性であったため、診断後9ヶ月頃より大麦食品の摂取を開始した。それ以後、小麦含有食品の回避も遵守可能となり、小麦に対する特異的IgE値やプリックテストにおけるグルパール19Sに対する皮膚反応の程度が減弱する傾向にあった。診断後7年弱経過した直近の血液検査データでは小麦、グルテンの特異的IgE値がいずれも陰転化した。誤食が減じたためか、食事に関連したアレルギー症状の頻度も減じ、診断後2年目以後は患者自身が自覚できる症状は小麦製品を多量に摂取した場合など、およそ6か月に1度程度の頻度で皮膚の痒み、局所の膨疹、軽症の眼瞼浮腫などに限られ、アナフィラキシーショックの再発は見られなかった。X+7年現在、症状なく安全に摂取できる小麦製品の量はうどん (小) 1玉 (約120 g, 小麦粉換算で60g相当)、ラーメン1人前 (少なめ, 約150 g, 小麦粉換算で60g相当)、菓子パン半分程度 (約40g, 小麦粉換算で20g相当) である。

考察

通常型の成人食物アレルギーの場合、フォ

ローアップする目的で明確な臨床的な指標や予後規定因子が存在しないことは日常診療での大きな課題である。とくに小麦、グルテン、 ω 5グリアジンの特異的IgE値の診断性能は高くなく⁹⁾、Wheat-dependent exercise induced anaphylaxis (WDEIA) 含めた成人の小麦アレルギーの長期予後についても明確なエビデンスが存在しない。一方、乳幼児の食物アレルギーでは成長とともに自然耐性獲得する例が多く、並行して特異的IgE値が低下する傾向にあり、その経時的な変化を検討することが有用とされる^{10), 11)}。本症例では経口負荷試験や実生活における小麦の摂取可能な閾値の増加に伴い、小麦やグルテンに特異的なIgE値が減少しており、約7年間で陰性化した。上述の推移から食事と石鹼由来の小麦曝露を回避したことで症状が改善し、それに伴い小麦関連の特異的IgE値が漸減したことから、自然経過で減感作が生じ小麦に対する耐性を獲得し得たと考えた。グルパール19Sのプリックテストは再度感作を促す可能性を考慮し、診断後3年目以降の施行は控えた。グルパール19S特異的IgE値は測定しなかったが、おそらく7年間の経過で漸減していたことが推察される。上記は長期間の診療・経過観察をしなければ知り得なかった病態である。成人食物アレルギー全体の文献でも、個別の症例でこれだけ長期の経過観察をし得た報告は稀少である。

「(旧) 茶のしづく石鹼」に含有されたグルパール19Sによる小麦アレルギーはインパクトの大きい事案だったにも関わらず、最近では社会的に風化しつつある。集団訴訟の行方が断片的に報告される程度となっている。グルパール19SはHWPの一種で、小麦不溶性蛋白のグルテンを酵素や酸、アルカリなどで処理したものであり、その工程を経ることで親水性や気泡性、乳化性が増し香粧品の添加物として用いられてきた。一方、その工程がアレルゲン性を増しているのではないかと

も推察されている¹²⁾。「(旧) 茶のしずく石鹸」は他の商品よりも加水分解コムギを多く含んでいたことや¹²⁾、グルパール19Sが他の水解コムギよりも高分子であること¹³⁾、毎日の洗顔だけでなく身体洗浄により長期大量に曝露しHWPへの感作が成立しやすくなっていたことなども理由と推測されている。我々がこれまでに経験した同病態の患者32例の調査では¹⁴⁾、既報と同様に診断例の殆どが女性で、とくにスキンケアに気を使い化粧品、美容製品を使用する機会の多い中高年層の患者だった。経験上、診断後も様々な美容製品を使い続けている症例が多く、本症例もそれらに該当した。

当施設では、全例でHWP含有石鹸の使用を中止し、少なくとも6か月間は小麦の摂取を制限した。WDEIAの病型を示した症例では、増強因子(運動、入浴、NSAIDs服用など)が加わった際の外食を回避するように指導した。万が一誤食に気付いた場合には、食後3時間以内は安静を保持するように指導した。2015年4月までに本症例に加え計40例程の診断確定例ならびに疑診例を診療し、その9割以上は略治もしくは軽快したが、うち3例では依然として小麦アレルギーの症状で日常生活に障害を認め対応に苦慮した。本症例は、1) 運動やNSAIDsの負荷を欠いても小麦摂取だけでも発症すること、2) アレルギー症状・重症度が改善するまで2年近い期間を要したこと、3) 誤食を繰り返し、4) 局所症状ではなく、救急受診を要するアナフィラキシーを繰り返し生じていたこと、5) 抗アレルギー薬を連日服用しているが効果が得られないこと、などの点から当施設における一般的な軽症例と比較し、難治性の症例と判断した。全国的には本病態の長期予後に関する研究報告はあまり多くないが、前述した特別委員会の報告ではアナフィラキシーの再発は殆ど無くなってきており、一部の患者で軽症の症状が残存する程度である⁴⁾。グルパール

の関与しない通常型WDEIAでは再発することが稀ではなく長期予後も不良と考えられているが、本病態よりWDEIAの病型を呈した患者の多くは小麦摂取後の運動を禁ずることと少量の小麦製品なら摂取が可能になる経過を辿っている^{15), 16)}。一方で、他の報告では含有石鹸から半年以上回避していても依然としてアナフィラキシーに苦しんでいる患者が大勢いることが示されている¹⁷⁾。いずれも長くても半年から数年程度の経過観察期間であり、本症例のように長期にわたり食物アレルギーに苦慮している患者の割合が全国でどのくらい存在するのかは不詳である。発症に至る理由としてはHWP含有石鹸に含まれていた界面活性剤が皮膚のバリアを破壊し、グルパールの侵入を容易としたため感作しやすくなったことが挙げられているが¹⁸⁾、石鹸の使用を中止したのち感作が減弱していくのは何故か、一部の症例で遷延しているのは何故か、に対する解答は未だに得られていない。患者の多くは元来アレルギー疾患がなく、食生活に何の支障もなく過ごしてきた者が殆どで、突然の食事制限や生活の制限に不便を感じ、いつ再発するか分からないアナフィラキシーに対する恐怖や不安に苛まされている³⁾。本病態は中高年以後で発症した症例が多く、長年にわたる食習慣の変更はときに容易ではないため、誤食を回避するための食事指導に苦慮することが多々あった。一方、小麦の除去が厳格に行われた症例とごく少量の小麦を継続的に摂取した症例との間で小麦に対する過敏性に差はなかったとする報告もあり¹⁶⁾、症例によって食事制限を見極める必要があるといえる。

こうした食に関するQOLを改善するためには、食物・運動負荷試験を出来る限り施行し、どの程度の小麦なら摂取が可能なのか、代用するのであればどのような食品を選択すべきなのか、患者個々で対策を講じることが求められる。当科では確定診断例

で小麦の完全除去を指導する際に、米や大豆、ひえ、あわ、黍などの穀物をその代用として提案した。低アレルゲン化小麦粉⁸⁾の利用も考慮したが、患者より要望が得られなかった。しかし、本例では小麦に近い食感や風味を望み、それに近づけるため大麦を代用として提案した。本例大麦 (Barley) と小麦 (Wheat) はその日本語の呼称や外見から混同されやすい食材であるが、実際には同じイネ科の植物ながら異種の農作物である。日本では古来より主食以外に味噌や麦茶の原料として、また西欧からの伝導後はビールの主材料として親しみ用いられてきた。小麦に比べて大麦による食物アレルギーの報告は稀少だが、ビールやワインの飲用後に生じたアレルギー症状の患者で大麦に感作している者が一定の割合で存在することが報告されており¹⁹⁾、実際に大麦含有食品の経口摂取で喘息様症状が誘発された症例も報告されている²⁰⁾。主要なアレルゲンはホルデイン Hordein であり、グリアジン gliadin やグルテリン glutelins とともにグルテン gluten に分類されている。穀物アレルギーの患者で大麦スターチ由来のシロップが安全に使用できるとする報告もあれば²¹⁾、hordein が小麦アレルギーの患者で交差反応を示すリスクがあるとする報告もあり²²⁾、大麦が小麦アレルギーの患者で小麦の代用として安全に摂取できる食物なのかどうか意見が分かれている。主要な食物が原因で生じる好酸球性食道炎では、従来推奨されてきた Kagalwalla らが提唱する“classic” 6-food elimination diet (6FED)²³⁾よりもグルテンを含有するためリスクと目される大麦やライ麦まで摂取を制限する expanded 6FED が望ましいとする意見もある²⁷⁾。小麦アレルギー児においてシリアルに含まれる小麦以外の穀物への感作を調べた検討では、44.4% の患児が大麦にも感作しており、小麦と大麦の特異的 IgE には相関が認められた²⁸⁾。また同論文では 55.5% の小麦ア

レルギー児で、大麦の経口負荷試験が陽性を示した。これらの結果を考慮すると、大麦を小麦の代用として安全に使用するためには負荷試験を含めアレルギー検査を行い陰性であることを確認すべきである。本例では、事前に行ったオオムギ特異的 IgE が陰性であり、経口負荷試験でも症状が誘発されなかったことから、患者に大麦製品を用いた食事指導を行い患者の食生活が以前よりも改善した。食に関する QOL を改善するための選択肢のひとつとして大麦の代用が考慮される。ただし、上述した通り、小麦のアレルゲンと交差反応を示す可能性があり、それに留意しながら食事指導を行っていく必要がある。成人発症の小麦アレルギーにおける代替食材としての大麦の有用性、安全性を確実に検討するためには症例を集積する必要がある。

謝辞

当該症例の検査に必要な加水分解コムギのプリックテスト用検査試薬を提供して頂きました国立病院機構相模原病院 福富有馬先生に感謝いたします。

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) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M et al. Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 531-533.
- 2) Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K et al. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 55.
- 3) 杉山晃子, 岸川禮子, 西江温子, ほか. 小麦運動

- 負荷試験を行った加水分解コムギによる「即時型コムギアレルギーの確診例41例の臨床的検討. アレルギー 2014; 63: 775-786.
- 4) 中村 政志, 矢上 晶子, 佐藤 奈由, ほか. 2017 年度 (旧) 茶のしずく石鹸による即時型コムギアレルギーの予後調査結果. アレルギー2018; 67: 559.
- 5) 16) 通販新聞サイト <http://www.tsuhanshinbun.com/archive/2018/07/post-3139.html> (2019 年 1 月 23 日閲覧)
- 6) 日本アレルギー学会ホームページより : 化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会 症例の疫学調査中間報告. http://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?page=article&storyid=114
- 7) Chinuki Y, Morita E. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. *Allergol Int.* 2012 Dec; 61: 529-37.
- 8) 矢上 晶子, 松永 佳世子. アレルギー実践講座 皮膚テストの実際 (解説). アレルギー. 2008; 5: 513-518.
- 9) Komata T, Söderström L, Borres MP, et al. Usefulness of wheat and soybean specific IgE antibody titers for the diagnosis of food allergy. *Allergol Int.* 2009 Dec; 58: 599-603.
- 10) Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar; 131: 805-812.
- 11) Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb; 133: 492-499.
- 12) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy.* 2014 ; 69: 1405-11.
- 13) Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, Kaneko S, Tokuda R, Nagao M, Fujisawa T, Morita E. Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis.* 2013; 68: 86-93.
- 14) 鈴木 慎太郎, 田中明彦, 本間 哲也, ほか. 当院で経験した加水分解コムギ含有石鹸の使用後に発症した小麦アレルギー症例の臨床的特徴. *日本職業・環境アレルギー学会雑誌* 2013; 20: 51-57.
- 15) Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, et al. The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap - secondary publication. *Allergol Int.* 2013; 62: 351-358.
- 16) 平郡真記子, 石井香, 平郡隆明, 他 : 加水分解コムギ含有石鹸の使用後に発症した小麦依存性運動誘発アナフィラキシーとその経過について. アレルギー 2011; 60: 1631-1640.
- 17) Kobayashi T et al. *Intl J Dermatology* 2015.
- 18) 千貫 祐子, 金子 栄, 出来尾 格, ほか. 石鹸中の加水分解小麦で感作され小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを発症した12例の解析. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology.* 2011; 5: 387-394.
- 19) Song Z, Chen W, Huang X, et al. Sensitization to beer ingredients in Chinese individuals with beer allergy: a clinical study of 20 cases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 163: 135-141.
- 20) Vidal C, González-Quintela A. Food-induced and occupational asthma due to barley flour. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75: 121-124.
- 21) Nermes M, Karvonen H, Sarkkinen E, et al. Safety of barley starch syrup in patients with allergy to cereals. *Br J Nutr.* 2009 Jan; 101(2): 165-168.
- 22) Snégaroff J, Bouchez I, Smaali Mel A, et al. Barley γ 3-hordein: glycosylation at an atypical site, disulfide bridge analysis, and reactivity with IgE from patients allergic to wheat. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1834: 395-403.
- 23) Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 1097-1102.
- 24) Kliewer KL, Venter C, Cassin AM, et al. Should wheat, barley, rye, and/or gluten be avoided in a 6-food elimination diet? *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1011-1014.

Kliewer KL et al. JACI. 2015.

- 25) Pourpak Z¹, Mesdaghi M, Mansouri M, et al. Which cereal is a suitable substitute for wheat in children with wheat allergy? *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 262-266.

A refractory case of wheat allergy caused by the hydrolyzed wheat protein supplemented soap.

Knowledge result from the observation for seven years.

Shintaro Suzuki, Ryo Manabe, Yosuke Fukuda, Yoshito Miyata, Shin Ota
Tetsuya Homma, Akihiko Tanaka and Hironori Sagara

Department of Medicine, Division of Allergy and Respiratory medicine,
School of Medicine, Showa University, Shinagawa, Tokyo, Japan

Abstract

Case 80-year-old woman. The patient used “Cha no shizuku sekken (Old type, now unavailable),” a type of soap supplemented with hydrolyzed wheat protein (WHP) to wash her face and body every day for 5 years. After using the soap for five years, the patient reported suffering from anaphylaxis in ten minutes after ingesting macaroni. The patient was diagnosed with a wheat allergy due to sensitization to the hydrolyzed wheat protein that was included in the soap, and was instructed to eliminate wheat from her diet. However, the patient did not adhere to our instructions above, and experienced frequent recurrences of anaphylaxis. Therefore, we instructed the patient to use food containing raw barley instead of wheat to alleviate any cravings for grain-based foods. After the substitution, the patient did not report any further recurrences of anaphylaxis and was satisfied with her eating habits. After that, the patient’s blood examination showed specific IgE of wheat and gluten titers were decreasing gradually. Frequency of the anaphylaxis and systemic allergic manifestation were also decreasing for these seven years. Recently, the patient had any allergic symptoms such as skin rash and itching a couple of times per year. Within the course, the patient strongly keened to eat wheat products again. We noticed that the patient was burdened not only physically but also mentally, because the diversity of the diet had been compromised. Most patients with a wheat allergy caused by the use of a WHP-supplemented soap showed a good clinical course; however, there also have been cases reported in which the patients were unable to maintain the change in their diet. When a food allergy develops during the middle-aged or elderly years, it is often difficult for patients to change those longtime habits.

Key words :

hydrolyzed wheat protein (WHP), wheat allergy, anaphylaxis, barely, food allergy in elderly

日本職業・環境アレルギー学会会則

制定 平成 5. 7. 24

改訂 平成 15. 7. 13

第一章 総 則

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

第二章 会 員

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

第三章 役 員

- 第十条 本会に次の役員を置く。

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

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

第十二条

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

第四章 財 務

第十三条 本会の経費は次の収入による。

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

第十四条 会費は年額5,000円とする。

第十五条 本会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日に終わる。

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

第五章 集 会

第十七条 会長は年一回以上、総会及び学会を招集する。

付 則

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

名誉会員内規

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

日本職業・環境アレルギー学会役員

理 事 長 土橋 邦生

常 務 理 事 谷口 正実 東田 有智 中村 陽一 藤枝 重治 山口 正雄

理 事 足立 満 大田 健 佐藤 一博 中澤 次夫 松永佳世子

監 事 浅井 貞宏 伊藤 幸治

評 議 員 相原 道子 浅井 貞宏 浅野浩一郎 足立 満 池澤 善郎
石井 芳樹 石塚 全 伊藤 幸治 岩永 賢司 宇佐神 篤
大田 健 岡野 光博 金廣 有彦 可部順三郎 川部 勤
工藤宏一郎 相良 博典 佐藤 一博 下田 照文 杉浦真理子
須甲 松信 谷口 正実 東田 有智 土橋 邦生 中澤 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
久田 剛志 山口 正雄

※任期は平成31年総会日まで

名 誉 会 員 小林 節雄 牧野 莊平

(五十音順)

日本職業・環境アレルギー学会誌投稿規定

1. 本会誌の原稿は、職業・環境アレルギーに関連するあらゆる分野の未発表の和文論文並びに欧文論文(原著、総説、症例及び調査報告、資料、短報など)、会報、抄録、雑報などとする。
2. 本会の会員は、会誌に投稿することができる。原稿の採否、掲載の順序、体裁などは、編集委員会が決定する。また、編集委員会は、本会の目的に添う原稿を依頼することができる。
3. 本会誌に投稿する論文は、人を対象とする場合には、ヘルシンキ宣言(1964年採択、1975年修正、1983年改訂)の精神に則ったものであり、また、実験動物を用いたものは、各施設の動物実験指針に則って倫理的に行われたものでなければならない。
4. 和文原稿は、専門用語以外は当用漢字を用い、現代仮名遣いに従い平仮名書きとする。1頁400字(20×20)で打ち込んだ電子媒体(CD、USBメモリー、電子メール)などにより投稿することを原則とする(Macintoshのワード・プロセッサ・ソフトは使用可能)。使用ソフトの種類を、明記すること。外国人名、地名は原字(活字体)を用い、日本語で表現する場合は、「カタカナ」とする。
5. 和文原稿は、表題名、著者名、所属機関名、和文要約、本文、文献及び英文抄録の順序で記載する。なお、英文サマリーは、500ワード程度(本誌1頁分)とし、結論だけでなく、目的、方法、結果等がよく読みとれる内容のものとする。
6. 欧文原稿の構成は和文原稿に準じ、A4版タイプ用紙を使用し、ダブル・スペースでタイプする。また、和文原稿の場合と同様に、電子媒体(CD、USBメモリー、電子メールなど)により投稿することを原則とする。
7. 和文原稿は、規定用紙(20×20字)で原則として30枚以内(文献を含む)とし、表・図・写真は、総計15枚以内とする。欧文原稿もこれに準ずる。
8. 原稿の表紙には、表題、40文字以内のランニング・タイトル、著者名、所属機関名(以上和英両文)を書く。
9. 連絡先(所属機関の住所・TEL・FAX・E-mail)を明記する。
10. 原稿作成上の注意事項
 - (1) 本文諸形式は、緒言、方法、結果、考察、結論、謝辞の順序またはこれに準じた形式をとることが望ましい。
 - (2) キー・ワード(日本語・英語で5語以内)は、和文・英文抄録のあとにつける。用語は、Index MedicusのMedical Subject Headings(MeSh医学件名標目表)最新版(英和版、和英版、カテゴリー版：日本医学図書館協会)を参照すること。
 - (3) 単位等の略号は、次の例示に従い、ピリオドは付さない。 : g, kg, mg, μ g, pg, ℓ , ml, μ l, m, km, cm, mm, μ m, nm, yr(年), wk(週), d(日), h(時), min(分), sec(秒), ms, μ s, mol, Ci, V, W, Hz, Eq, IU, $\bar{x}$ (平均値), SD(標準偏差), SEM, n, r, NS, p
国際単位系(SI)の単位記号などを参照すること。
 - (4) 数を表すには、すべて算用数字を用いるが、成語はそのままとする。例：一般、同一
 - (5) 図、表、写真等は、本文とは別にまとめる。それらの番号は、図1、表1、写真1、(英文では、Fig. 1, Table 1, Photo1)のごとく、それぞれに一連番号を付し、挿入箇所を本文の欄外(右側)に朱記する。

- (6) 表の内部には、原則として縦・横の罫線は入れない。表で使用している標準的でない省略形は、すべて脚注で解説すること。脚注では、以下のシンボルを次の順序で用いる。*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ……。
- (7) そのまま製版を希望する図は、白紙または淡青色方眼紙に墨または黒インクを用いて描き、図中説明（スケールの単位や矢印等）を要する場合は、トレーシング・ペーパーを以って図を覆い、これに書くこと。また、図の中は、6.5cmまたは13cmの何れかに指定する。
- (8) 図・表の表題説明は、図の場合は図の下に、表の場合は表の上に書く。説明は、その内容を十分に理解させるに足るもので、和文論文の場合も欧文で書くことが望ましい。
- (9) 文献は引用順に番号をつけて最後に一括し、下記の記載例の形式で記す。本文中の記載も「…知られている¹⁾、あるいは、…^{2, 3)}、…¹⁻⁵⁾」のように、文献番号をつける。また、著者が4名を越える場合には、最初の3名を記し、あとは「ほか」(英文ではet al.) とする。

[記載例]

<学術雑誌>著者名. 表題. 雑誌名 発行年(西暦); 巻: 初頁-終頁

- 1) 関 覚二郎. 米国産杉材工作ガ因ヲナセル喘息発作. 日内会誌 1926; 13: 884 - 8.
- 2) 七條小次郎, 齋藤 武, 田中 茂, ほか. こんにやく喘息に関する研究(第一報). 北関東医学 1951; 1: 29 - 39.
- 3) Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. J Exp Med 1935; 61: 643 - 56.
- 4) American Thoracic Society. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762 - 8.

<単行本>著者名. 表題. 編者名. 書名. 発行所所在地: 発行所, 発行年(西暦): 引用初頁-終頁.

- 1) 石崎 達. 職業アレルギーの疫学. 職業アレルギー研究会編. 職業性喘息. 東京: 朝倉書店, 1976: 1-16.
- 2) Williams DA. The social consequences of allergic diseases in the employed and self-employed with special reference to occupations. In: Netherlands Society of Allergy, Netherlands Institute for Preventive Medicine, Netherlands Society of Occupational Medicine, editors. Occupational allergy Leiden: Stenfert Kroese, 1958: 108-37.
- 3) Patterson R, Zeiss CR Jr, Grammer LC, et al. editors. Allergic diseases: diagnosis & management. 4th ed. Philadelphia: Lippencott, 1993.

上記の記載例は、Uniform requirements for manuscripts submitted to bio-medical journals (1991) に準じた。雑誌名の略記は、List of Journals in Index Medicus及び医学中央雑誌略名表を用い、不明の場合には省略せずに書くこと。

11. 原稿は、封筒の表に「投稿原稿」と明記し、本文、800字以内の和文・英文抄録、写真・図・表とCD・USBメモリーを下記へ送付する。電子メールでもよい(URL <http://oea.umin.jp> 投稿規定を参照)。

送付先: 〒371-8514 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科

日本職業・環境アレルギー学会 編集委員会

委員長 久田剛志

Tel. 027-220-8944 Fax. 027-220-8944

12. 投稿論文の研究について、他者との利害関係の有無を記載した利益相反 (conflict of interest) に関する開示書 (別紙規定様式 2-B) を提出する。本書類は論文の採否には影響しないが、論文が本会誌に掲載される際に明記される
13. 著者校正は、原則として初校1回のみとする。
14. 投稿原稿の掲載料は、原著及び総説では刷り上がり4頁まで、その他は3頁までは無料とする。未会員の場合は6,000円とする。コレスポンディングオーサが会員であれば無料とする。但し、電子媒体 (CD, USBメモリー, 電子メール) などのない場合の原稿掲載料 (刷り上がり1頁につき2,000円) 及び超過頁料 (1頁当たり約10,000円)、作り直し図版下の製作費、カラー刷りの製作費や別冊部数 (50部ごとに5,000円、表紙付きは部数に拘らず5,000円増) は、実費を著者の負担とする。
15. 投稿論文の採否は2人のレフェリーによる審査を経て決定する。
16. 本誌に掲載された論文等の著作権は、本学会に帰属する。

(様式 2-B)

日本職業・環境アレルギー学会誌:自己申告によるCOI報告書

著 者 名: _____

論文題名: _____

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

(該当項目に○をつけて下さい。)

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

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

(本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます)

(申告日) 年 月 日

Corresponding author(署名) _____ 印

第51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：2020年(令和2年)7月3日(金)・4日(土)

会 場：岡山国際交流センター
〒700-0026 岡山市北区奉還町2丁目2番1号

会 長：金廣 有彦(独立行政法人労働者健康安全機構 岡山ろうさい病院)

連絡先：独立行政法人労働者健康安全機構 岡山ろうさい病院
事務局長 白藤宜紀(皮膚科部長)
〒454-8509 岡山市南区築港緑町1丁目10番25号
TEL：086-262-0131(代表)

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第26巻 第2号 OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY (Occup Environ Allergy)

編集委員

委員長 久田 剛志

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 令和元年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. 26 No. 2

May 2019

REVIEWS :

Adjuvant Activities of Allergens	T. Takai	(1)
Environmental fungi and allergic airway diseases	K. Asano	(9)
Present situation and issues of pollen quantitation, and influence of pollen exposure on lower airway	Y. Okamoto	(21)
Frailty and Sarcopenia and it's treatment in patients with COPD	T. Shioya	(29)
Immunotherapy for environmental allergens : Current status and future perspective	M. Nagata, et al.	(39)

ORIGINALS :

Performance of detection of mites isolated by saturated sodium chloride solution in comparison in usefulness for diagnosis of pancake syndrome with ELISA for house mite allergens	K. Kojima, et al.	(47)
Two members of a family developed oral mite anaphylaxis caused by mite-contaminated tempura flour	Y. Takeshita, et al.	(57)
A case of occupational contact dermatitis due to cycteamine HCl and p-phenylenediamine	M. Sugiura, et al.	(63)
Relationship between the chronological changes of PM 2.5 / photochemical oxidant concentration and the prevalence of pediatric asthma for the past nine years in Kawasaki City	R. Takayanagi, et al.	(71)
A case of humidifier lung diagnosed with challenge test.	R. Manabe, et al.	(81)
Egogram evaluation for the management of asthmatic patients	E. Fujita, et al.	(89)
Pulmonary function tests followed retrospectively to assess the effectiveness of inhaled corticosteroids or other drugs in patients with bronchial asthma	E. Fujita, et al.	(97)
A cook with allergic angioedema induced by latex gloves and fruits	H. Tsurumaki, et al.	(105)
A refractory case of wheat allergy caused by the hydrolyzed wheat protein supplemented soap.	S. Suzuki, et al.	(111)