

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol.27-2
2020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

製茶業従事者にみられる職業性喘息	白井 敏博	1
------------------------	-------------	---

総説

糸状担子菌によるアレルギー性気道疾患診療の新展開	小川 晴彦	9
--------------------------------	-------------	---

総説

エンドトキシンとアレルギー	永田 真、内藤恵里佳 山口 剛史、柚 知行	... 17
---------------------	--------------------------	--------

総説

地下鉄環境における粒子状物質の現状	奥田 知明	25
-------------------------	-------------	----

原著

看護師を対象とした アナフィラキシーショックに関するアンケート調査	木村 友之、鈴木慎太郎 田崎 俊之、木村佳代子 佐藤 裕基、山本 成則 江波戸貴哉、菅沼 宏光 賀嶋 絢佳、秋本 佳穂 松永 智宏、金子 佳右 佐藤 春奈、宇野 知輝 ...	33
－2010年から2018年の推移－	内田 嘉隆、神野 恵美 平井 邦朗、宮田 祐人 本間 哲也、大田 進 山本 真弓、渡部 良雄 楠本壮二郎、田中 明彦 相良 博典、松川 正明	

原著

川崎市内におけるPM2.5／光化学オキシダントと 成人喘息有病率の経年的変化の 関連性と罹患率・有病期間の経年変化	高柳 良太、坂元 昇 ...	43
---	----------------	----

原著	西上 英樹、藤田 悦生	
呼吸器疾患での喫煙歴,	西岡 照平、千田 修平	
Self Growing up Egogram (SGE) 肺機能検査値等の評価	田中 秀門、廣實 太郎	
.....	渡邊 航大、青木 達也	55
	西村日出子、星屋 博信	
	瀧谷 裕緒、青木 洋三	
	河原 正明、古川 健一	
	嶋田 浩介、御勢 久也	
	東田 有智、山本 勝廣	

原著	小山 貴久、岡野 光博	
岡山大学医学部屋上における落下花粉の通年的観測	藤原田鶴子、春名 威範	
.....	檜垣 貴哉、假谷 伸	61
	藤木 利之、難波 弘行	
	西崎 和則	

日本職業・環境アレルギー学会会則		67
日本職業・環境アレルギー学会役員		69
日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定		70

総 説

製茶業従事者にみられる職業性喘息

白井敏博

静岡県立総合病院呼吸器内科

要 旨

緑茶喘息は製茶業従事者にみられる職業性喘息である。製茶工場に勤務して緑茶粉塵に平均11年曝露されたことにより発症していた。ほとんどすべての患者が鼻症状を有し、半数が茶の飲用により喘息症状が悪化する食物アレルギーを合併していた。喘息は多くは軽症で吸入ステロイドを中心とする治療により就業継続が可能であったが、転退職してさらに症状は軽減した。

緑茶成分の主要なカテキンで、分子量458ダルトンのエピガロカテキンガレートepigallocatechin gallate(EGCg)が緑茶喘息の原因物質であり、皮内反応、吸入誘発試験が陽性であった。EGCgに対する特異的IgE抗体は検出されなかったが、全血法ヒスタミン遊離試験が陽性であったことからI型アレルギーが発症機序である。また、EGCgに対する気道反応性はEGCgの皮内反応陽性閾値と非特異的な気道過敏性により予測可能であった。さらに、EGCgの皮内反応陽性閾値は食物アレルギーを有する患者では有さない患者よりも有意に低値であった。

キーワード：職業性喘息，エピガロカテキンガレート，皮内反応，吸入誘発試験，食物アレルギー

1. はじめに

茶に起因する職業アレルギーは国の内外を問わず散見され、喘息または鼻アレルギーに関するものが報告されている¹⁻⁵⁾。しかしながら、茶のいかなる成分が原因であるかについては明らかにされていなかった。著者は緑茶の成分であるカテキン、特にエピガロカテキンガレートepigallocatechin gallate (EGCg)

(図1)が主要な原因物質であることを見出した⁶⁾。本稿では、これまでに論文化された研究成果を中心に解説する。

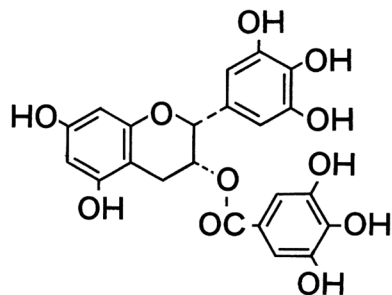


図1: (-)-epigallocatechin gallate(EGCg)の化学構造式(分子量458)。(-)は異性体を表す。

〒420-8527

静岡市葵区北安東4-27-1

白井敏博

Tel: 054-247-6111

Fax: 054-247-6140

E-mail: toshihiro-shirai@i.shizuoka-pho.jp

2. 症例提示

症例：52歳，男性，製茶業者。

主訴：作業中の咳嗽，鼻汁，鼻閉，呼吸困難。

既往歴，家族歴：特記事項はなく，アレルギー疾患もなかった。

職歴：16～25歳 農業，26～37歳 土木業，38歳～ 製茶業に従事していた。

喫煙歴：15本／日×30年，初診の5年前に中止していた。

現病歴：昭和40年から製茶工場に勤務しており，緑茶粉塵の充満する労働環境にあった。昭和61年12月頃から作業中に，咳嗽と鼻汁，鼻閉を自覚し，次第に症状が増強して，時に呼吸困難を伴うようになったため，精査を希望して，平成元年8月藤枝市立志太総合病院呼吸器科へ入院した。症状は，作業開始直後から終了するまであり，帰宅後はみられない。また，休日もみられない。

職場の環境調査：患者の勤務する製茶工場は家内制手工業的な従業員10人程度の規模であった。茶栽培農家から仕入れた緑茶葉を製品化する際，葉の大きさを揃える選別という最終的な工程で大量の緑茶粉塵が工場内に充満するのが観察された（図2）。換気扇は設置されているが十分機能しておらず，従業員は市販のマスクを着用していたが，徹底はさ



図2：製茶工場内に設置されていた製茶機（選別機）。緑茶が送り込まれてふるいにかかけられると細かい粉塵が周囲に散乱し，機械と周辺に蓄積していた。

れていないようであった。新しい製茶機には粉塵を周囲にまき散らさないような設計がなされているそうだが，訪問した工場は比較的旧式の機械を使用していた。

検査成績：末梢血好酸球8%（絶対数464 cells/ μ L），総IgE 395 IU/mL，特異的IgE抗体はダニやHDなど陰性であったが，スクラッチテスト44種ではダニ，HDなど17種が陽性であった。アセチルコリンを用いた標準法気道過敏性試験の陽性閾値は5000 μ g/mLで，職場の緑茶粉塵以外のほこりが原因であることを除外する目的で行ったハウスダスト吸入誘発試験は陰性であった。

緑茶関連抗原液を用いた皮膚試験と吸入誘発試験：職場から採取した緑茶粉塵1gを生食20mLで30分間（室温）抽出した。また，三井農林食品総合研究所より供与された精製緑茶成分のEGCgなどを1ng/mLから1mg/mLまでの濃度に調製した。さらに，紅茶，ウーロン茶抽出液は各葉1gを生食20mLで30分間抽出して作製した。これらを用いて皮内反応を実施し，その陽性閾値から吸入誘発試験を実施した。

結果：職場から採取した緑茶粉塵，精製緑茶成分（+catechinを除く），ウーロン茶，紅茶のすべての即時型皮内反応が陽性で，吸入誘発試験では即時型喘息反応が観察された（図3）。以上より，職場の緑茶粉塵を反復吸入して感作された結果発症した職業性喘息と確定診断した。また，緑茶のみならずウーロン茶や紅茶にも含まれる茶の成分のカテキンが原因物質であることを初めて明らかにした。

鼻粘膜誘発試験：緑茶2mLをガーゼに浸して下鼻甲介前端に留置したところ，15分後に鼻汁，搔痒が出現し陽性であった。

以上の最初の症例に続いて経験した2例を追加して報告した⁶⁾。カテキンはポリフェノールの一種に分類され緑茶の苦みや渋みの本体である。緑茶には4種類のカテキンが存在

し、EGCgはその50%以上を占める最大成分である(図3)。カテキンにはコレステロール低下作用、抗酸化作用などの様々な生理活性のあることが報告されている⁶⁾。

3. ヒスタミン遊離試験

EGCgに対する特異的IgE抗体の検出を何度も試みたが低分子量のせいか陽性結果は得られなかった。そこで、緑茶喘息患者8例(表1の症例1から8)を対象にEGCgを用いた全

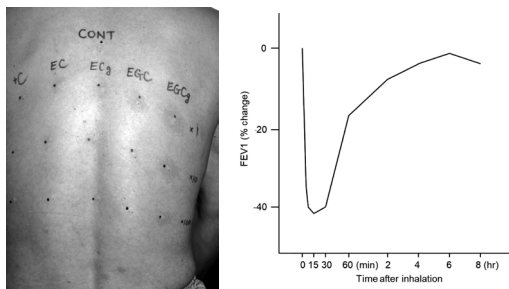


図3: カテキンによる皮内反応(左)と吸入誘発試験(右)。対照(CONT), +catechin(+C)は陰性であったが、いずれも(-)異性体のepicatechin(EC), epicatechin gallate(ECg), epigallocatechin(EGC), epigallocatechin gallate(EGCg)は、1mg/mL(x1), 0.1mg/mL(100ng/mL)(x10), 0.01mg/mL(10ng/mL)(x100)で即時型皮膚反応が陽性であった。吸入誘発試験では即時型喘息反応が観察された。

血法ヒスタミン遊離試験を行った。その結果、1例のnonresponderを除く7例中5例で用量依存性のヒスタミン遊離が確認され、最大ヒスタミン遊離率とEGCgの皮内反応陽性閾値に有意な負の相関($r = -0.76$)を認めた(図4)⁷⁾。このことからI型アレルギーならびに特異的IgE抗体の存在が示唆された。

4. 緑茶喘息11例のまとめ

臨床的特徴、診断時における就業状況と重症度、EGCgに対する反応性と気道過敏性、最終観察時における就業状況と気道過敏性について表1から4に示した。第1例の診断から8年経過した時点では、半数が退職または転職し喘息症状は軽快していた。一方、就業継続が可能であった残りの患者は元々喘息が軽症で配置転換や投薬とマスク着用が有用であった。気道過敏性は改善と悪化が様々で、退職しても正常化はみられなかった。

5. 疫学的検討

静岡県中東部の複数の製茶工場従事者85名(男性61名、女性24名、平均年齢44歳)を対象にアンケート調査を行った。約60%が通年従事者で製茶工場には平均18年間勤務していた。症状を有する19名のうち11名

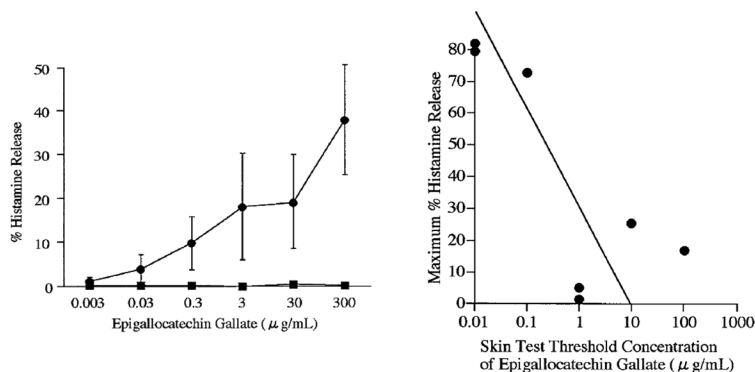


図4: EGCgによるヒスタミン遊離試験(左)。緑茶喘息患者(●)($n=7$)とその他の喘息または健常者対照(■)($n=8$)。EGCgの最終濃度は0.003から300 $\mu\text{g/mL}$ 。濃度依存性のヒスタミン遊離が観察された。EGCgによる皮内反応陽性閾値とヒスタミン最大遊離率の相関(右)。有意な負の相関($r = -0.76$)を認めた。

製茶業従事者にみられる職業性喘息

表1 診断時における緑茶喘息11例の臨床的特徴

症例	年齢(歳) /性	喫煙歴	アトピー 素因	末梢血 好酸球 (%)	総IgE (IU/mL)	その他の 茶アレルギー	喘息症状との関連	
							鼻症状	食物 アレルギー
1	52M	Ex-S	+	8	395	鼻	同時	—
2	60F	NS	+	5	39	鼻	先行	—
3	47F	NS	—	12	40	鼻・食物	先行	同時
4	37M	S	+	7	59	鼻・食物	同時	後行
5	44M	Ex-S	—	4	310	鼻・食物	先行	同時
6	56F	NS	—	21	381	鼻	同時	—
7	29F	NS	—	13	100	鼻・食物	先行	後行
8	66M	Ex-S	—	7	296	—	—	—
9	43M	Ex-S	—	3	350	鼻・食物 眼・皮膚	先行	同時
10	30M	S	+	2	220	鼻・眼	先行	—
11	26M	Ex-S	+	7	62	鼻	先行	—

M, male; F, female; S, smoker; EX-S, ex-smoker; NS, nonsmoker

表2 診断時における就業状況と喘息重症度

症例	就業時期	作業環境	マスク の着用	粉塵への曝 露期間(年)	喘息症状の 出現期間(年)	重症度	投与薬剤	茶の飲用制限
1	通年	屋内	—	14	3	軽症	S, T, D	—
2	通年	屋内	—	2	0.3	軽症	D	—
3	通年	屋内	—	14	7	重症	S, T, D	+
4	通年	屋内	—	4	1	軽症	S, T, D	+
5	通年	屋内	+	14	5	軽症	T	+
6	通年	屋内	+	22	0.8	軽症	S, T	—
7	通年	屋内	+	6	1	中等症	S, T	+
8	季節	屋内	—	7	2	軽症	T	—
9	通年	屋内	+	23	10	中等症	S, T, L	+
10	通年	屋内	+	10	8	軽症	S	—
11	通年	屋内	—	5	0.1	軽症	S, T, L	—

S, inhaled corticosteroid; T, theophylline; D, disodium cromoglycate; L, leukotriene antagonist

表3 EGCgに対する反応性と気道過敏性

症例	食物 アレルギー	皮内反応	吸入誘発試験		ヒスタミン遊離試験		PC20-Meh (mg/mL)
		陽性閾値 (μg/mL)	陽性閾値 (μg/mL)	喘息反応	判定	最大遊離率	
1	—	10	1000	IAR	+	16.8	4.80
2	—	100	100	IAR	+	25.3	4.04
3	+	0.01	10	IAR	+	79.6	0.78
4	+	0.1	10	DAR	Nonresponder		3.13
5	+	1	10	DAR		—	3.4
6	—	0.1	0.1	IAR	+	72.8	2.30
7	+	0.01	0.1	IAR	+	79.7	0.28
8	—	1	0.1	IAR	—	1.5	0.48
9	+	0.01	10	IAR	Not done		0.74
10	—	100	1000	DAR	Nonresponder		3.20
11	—	1000	1000	IAR	Not done		4.42

IAR, immediate asthmatic reaction; DAR, dual asthmatic reaction; PC20-Mch, provocation concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV1

表4 最終観察時における就業状況と気道過敏性

症例	観察期間(年)	就業状況	PC20 (μg/mL)	転帰	茶の飲用制限	備考
1	8	退職	4.92	軽快	—	定年退職後喘息症状が軽減
2	8	退職	1.25	軽快	—	退職後喘息症状が軽減
3	13	復帰(配置転換)	1.88	軽快	+	茶の飲用で意識消失した既往
4	5	転職	1.50	軽快	±	少量なら飲用可能になった
5	4	転職	0.33	軽快	±	少量なら飲用可能になった
6	4	退職	1.54	不変	—	経営者の妻で時々手伝う
7	3	転職	0.68	軽快	+	飲用制限を徹底して改善
8	4	復帰	0.73	不変	—	もともと粉塵吸入が少なく軽症
9	3	復帰	Not done	軽快	±	製茶の時期に症状が目立つ
10	2	復帰	Not done	軽快	—	軽症で就業継続を希望
11	1	復帰	Not done	軽快	—	投薬とマスク着用

表5 緑茶喘息11例と緑茶粉塵で増悪する喘息10例の比較

症例	緑茶喘息11例	緑茶粉塵増悪喘息10例
平均年齢(歳)	45±13	43±16
性別(男性:女性)	7:4	3:7
喫煙歴(S: ex-S: NS)	2:5:4	1:2:7
粉塵への曝露期間(年)	11.0 ± 7.1	13.8 ± 11.6
症状の出現期間(年)	3.5 ± 3.5	2.8 ± 5.1
他の吸入抗原への感作	5/11	6/10
総IgE (IU/mL)	145 ± 152	239 ± 78
メサコリンPC20 (μg/mL)*	1.64 ± 1.85	4.74 ± 8.64
FEV1 (%予測値)	83.9 ± 12.4	89.1 ± 11.6
EGCg 皮内反応陽性率*	11/11	2/10
吸入誘発陽性率*	11/11	0/10

*P < 0.05

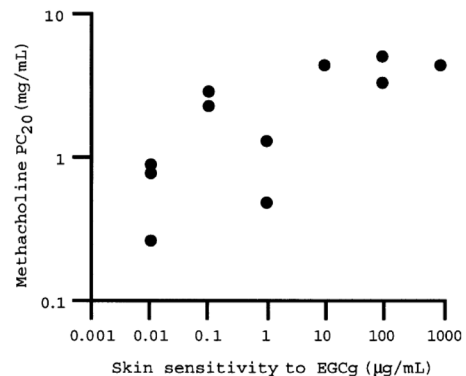
は仕事との関連性を自覚し、咳嗽・喀痰や鼻汁・鼻閉・くしゃみが約70%の従業員に認められた。これらの症状はほぼ毎日一年中あり、日中の職場と自宅で自覚するものの1日で消失し、長期休暇でも軽快していた。以前と比較しても変化はなく、軽いので就業継続可能であり、治療を受けるほどではないと回答していた。

6. 皮内反応, 吸入誘発試験, 気道過敏性の関連

作業関連喘息work-related asthmaは職業性喘息occupational asthmaと作業増悪性喘息work-aggravated (exacerbated) asthmaに分類される⁸⁾。表5にEGCgによる吸入誘発試験が陽性で緑茶喘息の診断が確定した11例と陰性で喘息ではあるが緑茶喘息ではなかった10例、つまり、緑茶粉塵で増悪する喘息、緑茶粉塵増悪喘息10例の比較を示した。緑茶粉塵増悪喘息はEGCgの皮内反応が2例のみ陽性であったが、緑茶喘息よりも気道過敏性亢進の程度が弱かった。緑茶喘息の発症に至る皮膚感受性と気道反応性の関係を反映しているものと考えられる。

緑茶喘息患者11例を対象にEGCgに対する皮内反応陽性閾値、特異的および非特異的気道反応性の関連について検討したところ、即時型喘息反応は8例、二相性喘息反応は3例に認められた(表3)。また、EGCgの皮内

反応陽性閾値はEGCg吸入誘発陽性閾値と正の相関($r=0.760$)、メサコリンprovocation concentration causing a 20% fall in FEV1 (PC20)と正の相関($r=0.731$)(図5)、メサコリンPC20はEGCg吸入誘発陽性閾値と正の相関($r=0.717$)を示した。そして、EGCgに対する気道反応は、皮内反応陽性閾値と気道過敏性により予測可能であった⁹⁾。

図5: EGCgの皮内反応陽性閾値とメサコリンPC20の相関。有意な正の相関($r=0.731$)を認めた。

7. 食物アレルギーとしての側面

緑茶喘息11例中5例に緑茶、ウーロン茶、紅茶のすべての茶の飲用で喘息症状の悪化を認めた(表1)¹⁰⁾。鼻症状が喘息症状の出現と同時に先行するのに対して、食物アレルギー症状は同時か遅れて出現していた。このうち1例(症例3)ではopen oral challengeが陽

性であった⁶⁾。5例ではEGCgに対する皮内反応陽性閾値が有意に低値であることから(図6)、感作の程度に依存することが理解される。ほとんどすべての日本人が幼小児期から緑茶を飲用していたはずであり、経口免疫寛容が経気道的感作により破綻した可能性が考えられる。また、飲用制限と転職による抗原回避により軽快した症例が存在した(表4)。

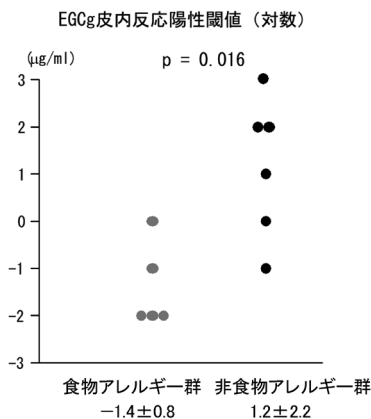


図6：緑茶の食物アレルギーを有する緑茶喘息患者5例と有さない6例のEGCg皮内反応陽性閾値の比較。食物アレルギーを有する患者では有意に低値であった。

8. おわりに

著者が長年に亘って研究してきた製茶業従事者にみられる職業性喘息、緑茶喘息について解説した。第1例目を診療した当時の喘息治療は吸入ステロイドのベクロメタゾンを中心としており治療不十分であった可能性は否めない。オマリズマブの導入まで可能な今日の診療水準ならば就業継続が可能であった患者もいたように思う。一方、職場環境ならびに機械にも改良が加えられたようでその後は患者の発生も少なくなっている印象である。時代の変遷を痛感する。

謝辞

共同研究者または研究協力者の以下の先生

方に深謝いたします。谷口正実、原征彦、佐藤篤彦、千田金吾、早川啓史、レシャード・カレット、秋山仁一郎、岡野昌彦、岩田政敏、八木健、永山雅晴、吉富淳、豊嶋幹生、佐藤潤、竹内宏一、中澤浩二、水田邦博、安枝浩、竹内保雄(敬称略)。

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

引用文献

1. Urugoda CG. Tea maker's asthma. Br J Ind Med 1970; 27: 181-2.
2. 海老原勇. 植物の葉による吸入性アレルギーに関する研究(第1報): 茶の葉の産毛による吸入性アレルギー(その1).
3. Roberts JA, Thompson NC. Tea-dust induced asthma. Eur Respir J 1988; 1: 769-770.
4. 大塚博邦, 奥田稔. 緑茶販売従事による鼻アレルギー症例: 興味ある職業性アレルギーの1例. アレルギーの臨床 1989; 9: 737-739.
5. Cartier A, Malo JL. Occupational asthma due to tea dust. Thorax 1990; 45: 203-206.
6. Shirai T, Sato A, Hara Y. Epigallocatechin gallate: the major causative agent of green tea-induced asthma. Chest 1994; 106: 1801-1805.
7. Shirai T, Sato A, Chida K, et al. Epigallocatechin gallate-induced histamine release in patients with green tea-induced asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 65-69.
8. 喘息予防・管理ガイドライン2018作成委員: 喘息予防・管理ガイドライン2018, 協和企画, 東京, 2018.
9. Shirai T, Reshad K, Yoshitomi A, et al. Green tea-induced asthma: relationship between immunological reactivity, specific and nonspecific bronchial responsiveness. Clin Exp Allergy 2003; 33: 1252-1255.
10. Shirai T, Hayakawa H, Akiyama J, et al. Food allergy to green tea. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 805-806.

Occupational asthma in tea factory workers

Toshihiro Shirai

Shizuoka General Hospital, Department of Respiratory Medicine

Abstract

Green tea-induced asthma is an occupational asthma caused by inhalation of green tea dust in a tea factory for an average of 11 years. Ten of the 11 patients had comorbid nasal symptoms and 5 patients also developed food allergy to green tea, i.e., their asthmatic symptoms worsened after drinking, as well as after inhaling, green tea. Asthmatic symptoms were overall mild and improved after receiving inhaled corticosteroids. It was possible to continue working while receiving medications. However, their asthmatic symptoms improved further after retirement from a factory or job change.

Studies demonstrated that epigallocatechin gallate(EGCg), the major low-molecular-weight polyphenol in green tea leaves(molecular weight: 458 daltons), is the causative agent. Intradermal and inhalation challenge tests with EGCg were positive in patients with green tea-induced asthma. Specific IgE antibody to EGCg was not detected, however, whole blood histamine release tests were positive, indicating that an IgE-mediated response is the basis for green tea-induced asthma. Airway responsiveness to EGCg can be predicted by skin sensitivity to EGCg and nonspecific airway responsiveness to methacholine. Further, skin sensitivity to EGCg, the minimum EGCg concentration that produced a positive reaction, was significantly lower in 5 patients with food allergy than in 6 patients without food allergy (204 words).

Key words :

occupational asthma, epigallocatechin gallate, intradermal response, inhalation challenge test, food allergy

総 説

糸状担子菌によるアレルギー性気道疾患診療の新展開

小川晴彦

金沢春日クリニック 呼吸器内科

要 旨

難治性慢性咳嗽患者の中に、喀痰から糸状担子菌(filamentous-basidiomycetes; f-BM)が検出され抗真菌薬が著効する患者が存在する。2009年に提唱した真菌関連慢性咳嗽(Fungus-associated chronic cough; FACC)は、10年の歳月を経て日本呼吸器学会の<咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019>に紹介された。

FACCに対する少量抗真菌薬の有効性は“f-BM colonization”に対する新たな抗真菌薬療法の確立に勇気を与えるが、抗真菌薬使用の適応に関するハードルは高い。また*Bjerkandera adusta*(ヤケイロタケ)などのf-BMに起因するアレルギー性気道疾患は、居住環境に当該真菌が存在し続ける限り再発を繰り返すため“清浄環境の提供”が課題となる。

FACCは慢性咳嗽の新規疾患概念として登場したが、それ以上に“f-BM colonization”をめぐる新たな洞察が、広く“臨床環境真菌アレルギー学”の疾患制御において<Sensitization>から<colonization>さらにはExposure>へとパラダイムシフトを促している点で意義があり、FACC周辺研究で得られた知見は、重症喘息患者の診療および疾患管理へも敷衍されることが望まれる。

キーワード：アレルギー性真菌性気道疾患、糸状担子菌、真菌関連慢性咳嗽、空気清浄機、原因不明慢性咳嗽

1. はじめに

<咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019>(日本呼吸器学会)に喀痰真菌培養で糸状担子菌

filamentous-basidiomycetes (f-BM) が検出され、抗真菌薬が著効する“真菌関連慢性咳嗽” Fungus-associated chronic cough (FACC) が紹介された¹⁾。

難治性咳嗽Unexplained chronic cough (UCC) に対する中枢神経作動薬 Central suppressant (CS) の有効性が注目を浴びているが^{2) 3)}、UCCと誤認されたFACC患者(気道へのf-BMの定着; f-BM colonizer) では抗真菌薬によってf-BMが除菌されていないとCS

〒920-0036

石川県金沢市元菊町20-1

金沢春日クリニック 呼吸器内科

小川晴彦

TEL (076) 262-3300

FAX (076) 262-3313

E-mail: h-ogawa@jintikai.com

が奏効しないこと⁴⁾、居住環境にf-BMが存在し続ける限り寛解しない⁵⁾などの臨床経験から、<f-BM colonizerに対する治療戦略は、“気道粘膜に定着したf-BMの除菌と、それによって惹起された気道局所のアレルギー性炎症の制御”および“f-BM暴露からの回避”から構築される>と想定された。

2. 居住環境から糸状担子菌 (f-BM) を除去可能か

主にキノコを作る真菌の仲間である“f-BM”の中でも、屋内環境の第5位、室内環境の第3位の頻度で検出される*Bjerkandera adusta* (ヤケイロタケ)⁶⁾はFACC¹⁾の原因となる主要な環境真菌であるが、同真菌に感作されるとFACCは難治化しアレルギー性真菌性咳嗽⁷⁾へと疾患進展する。このような担子菌関連アレルギー性気道疾患では、“居住環境の清浄化”は重要な課題となる。

そもそも野山に繁茂するキノコの胞子や菌糸のexposureに対して、屋内に設置される空気清浄機 (air purifier: AP) は有効性を発揮できるのだろうか？ *B.adusta*やケイロタケによるFACCを発症した患者群とコントロール群の住居で実施した先行研究では、f-BMの室内・屋外濃度比 (I/O ratio) は患者群の住居で有意に高かった。したがって、f-BMに関わ

る咳嗽罹患と関与しているのは屋外真菌よりも室内で増殖し浮遊するf-BMの胞子や菌糸であると結論した⁸⁾。

3. 難治性慢性咳嗽患者の治療および管理に新規開発空気清浄機APは有効か

そこで我々はUCC患者の中でも特に繰り返し喀痰からf-BMが検出され、年余にわたって抗真菌薬を必要とした難治性担子菌関連慢性咳嗽 (BM-UCC) 患者に対する治療戦略として、APが症状改善や疾患管理に有効かを検証した (倫理委員会H29-4)。

臨床研究 1 新規APはBM-UCC患者の咳症状の緩和に寄与するか？

(対象-1)

喀痰および居住環境からf-BMが検出され、症状悪化を繰り返してきた当院通院中のBM-UCC患者5名。

(方法-1)

1) Phase I には抗真菌薬 (itraconazole; ITZ 50mg × 2週間) を投与し、2週間のインターバル後、Phase II には抗真菌薬治療に加えAPを使用した。各Phaseの前後に各種検査、質問票を実施、また浮遊粒子総数および浮遊真菌コロニー数を測定し評価した (Table.1-1)。

Table.1-1 The protocol of clinical research I

	Phase I			Phase II	
	pre	2	4	6	8
General therapy					
Anti-fungal therapy	ITZ 50mg		ITZ 50mg		
Air purifier	AP				
Questionnaires					
J-LCQ	0	0	0	0	0
J-NLHQ	0	0	0	0	0
Fungal colony counting					0
Particle counting					0

2) 呼吸器症状に関しては、咳嗽のQOL質問表（日本語版レスター咳質問票J-LCQ / 新実・小川版）⁹⁾、喉頭異常感の質問表（日本語版ニューキャスル喉頭過敏質問票J-NLHQ / 小川・新実版）¹⁰⁾を用いた。なお、臨床的最小重要差（Minimal important difference; MID）は、J-LCQ、J-NLHQにおいて順に、1.3、1.7である。

3) 浮遊真菌コロニー数の測定にはバイオサンプラーを使用し（100L/min×1min）、真菌培養（DG-18培地）の条件は25℃、7日以上とした。0.5μm以上の浮遊粒子数の測定はパーティクルプラス 8306を用いた。APは、Model:FACS-10及びFACS-20（FACS-JAPAN）を4week用いた。

（結果-1）

1) 臨床研究 I では、J-LCQ、J-NLHQをもちいて、各phaseにおけるBM-UCC患者の呼吸器症状を評価した（Table.1-2）。

2) 新規APの使用によって総真菌コロニー数は制御されなかったが、浮遊粒子数は有意に減少した。

3) Phase IIにおけるのどに痰がからみつく感じ（a sensation of mucus in the throat ; SMIT）¹¹⁾、J-LCQ、J-NLHQの改善度（Δ）は、Phase Iにおける改善度に比較して有意に大きく（いずれもP<0.05）、特にJ-NLHQの改善度は臨床的最小重要差MIDを上回った。

（考察-1）

4weekの新規APの併用は、抗真菌薬だけでは治療困難であった咳症状に有意な改善をもたらした。AP使用後も外気中頻度が高い*Cladsporum*とyeastを²⁾制御できなかったために、結果的に真菌コロニー数を減少させなかったが、慢性咳嗽と関連の深い*B.adusta*などを内包するf-BMは、統計学的有意差は認めないが検出されなくなった（Table.1-3）。

実臨床における不完全閉鎖空間では外気の実菌が自在に入り込むため、APを用いても総真菌コロニー数の制御には限界があるが、環境真菌の中でも特にf-BMの制御は、咳症状の改善につながる可能性が強まった。

臨床研究2 新規APによる居住環境のf-BM制御とBM-UCC患者の症状緩和との関連

APが*B.adusta*など分節分生子の増殖能を有する担子菌¹²⁾を捕捉した場合、花粉や埃とは異なりフィルター上での同真菌のHot spot化、再撒布などが危惧される。そこで、APの使用期間を3ヶ月に延長し、BM-UCC患者の症状緩和と環境からのf-BMの排除との関連を調査した。

（対象と方法-2）

BM-UCC患者5名の住居に新規APを約3ヶ月にわたって使用し、前および1ヶ月ごとに3ヶ月にわたって計4回、咳関連QOLおよび喉頭症状、真菌学的検討、各種検査、質問

Table.1-2 Comparisons of change in score of each parameter between phase I and phase II

	Phase I (Anti-fungals)	Phase II (Anti-fungals + Air purifier)	
ΔVAS	-3.6 (11.4)	2.8 (7.0)	NS
ΔSMIT	-0.2 (0.4)	1.4 (1.1)	P<0.05
ΔJ-NLHQ	0.28 (0.7)	2.2 (1.2)	P<0.05
ΔUTC	-0.9 (1.8)	0.6 (1.3)	NS
ΔJ-LCQ	-0.4 (0.8)	1.0 (1.1)	P<0.05

Table.1-3 Comparisons of total counts and details in profiles of indoor fungal colonies between pre-and post of using air-purifier

	Pre	Post	
Total number of fungal colonies	86.0 (92.1)	107.8 (43.4)	NS
<i>Alternaria</i>	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	NS
<i>Aspergillus</i>	0.0 (0.0)	1.5 (3.0)	NS
Filamentous-Basidiomycetes	4.8 (3.8)	0.0 (0.0)	NS (P= 0.08)
<i>Cladsporum</i>	73.5 (85.0)	68.8 (60.9)	NS
<i>Penicillium</i>	0.3 (0.5)	1.8 (1.3)	NS
<i>Wallemia</i>	0.3 (0.5)	0.0 (0.0)	NS
yeast	0.5 (1.0)	35.8 (68.2)	NS

糸状担子菌によるアレルギー性気道疾患

票を実施するとともに浮遊粒子数を測定し評価した (Table.2-1)。呼吸器症状、真菌培養、浮遊粒子数の測定は臨床研究1に準じ、肉眼的に識別できないf-BMおよび類似の白色真菌に関してはシーケンスを行い種の同定をおこなった。

(結果と考察-2) Table.2-2

1) BM-UCC患者5名の咳関連QOLの程度はJ-LCQスコアで10.5~17.6と、軽症(>17)から重症(<12)にわたった。エントリー時から薬物療法をスタートしたcase 2以外の

4例はAPの設置のみでスタートした。そのうち3例は、AP使用開始1ヶ月後も症状が改善しなかったため薬物療法を併用した。Case1は3ヶ月の評価期間を通じてAPの使用のみにもかかわらず症状の悪化はなく、過去数年ではじめて症状の安定が維持された。

2) J-LCQスコアの改善度(前値と各評価期間との差)の平均値では、薬物療法とAPの併用により少なくとも評価期間の3ヶ月間を通して、5例中4例で改善を認め、そのうち

Table.2-1 The protocol of clinical research II

Duration (Months)	pre	1	2	3
Anti-fungal drugs (ITZ)	On demand			
Use of Air purifier				
Symptom questionnaires				
J-LCQ	0	0	0	0
J-NLHQ	0	0	0	0
Number of floating fungal colonies	0	0	0	0
Number of suspended particles	0	0	0	0

ITZ: Itraconazole

J-LCQ: The Japanese version of Leicester Cough Questionnaire

J-NLHQ: Japanese version of the Newcastle Laryngeal Hypersensitivity Questionnaire

Table.2-2 The clinical course of each patient during three months of clinical research II

	Phase	pre	after 1 month	after 2 months	after 3 months
1	J-NLHQ (△)	17.5	20.3 (2.8)		20.7 (3.2)
	J-LCQ (△)	17.6	20.4 (2.8)		19.9 (2.3)
	Anti-fungal drugs	No	No		
	Fungus - Sputum	BM (<i>Bjerkandera adusta</i>)	No		not-obtained
	indoor	BM (<i>Irpxes</i>)		<i>Epicoecum nigrum</i> (-)	
	outdoor	BM (<i>Irpxes</i>)		<i>Epicoecum nigrum</i> (-)	
	Particle counts -2.5μ(△) 5.0 μ (△)	302 118	301 (1) 140 (-22)	534 (-232) 211 (-93)	
2	J-NLHQ (△)	16.3	15.7 (-0.6)	19.7 (3.4)	16 (-0.3)
	J-LCQ (△)	13.5	15 (1.5)	17.5 (4)	14.1 (0.6)
	Anti-fungal drugs	YES	YES	No	
	Fungus - Sputum	BM(<i>Irpxes</i>), <i>A.flavus</i>	<i>A.flavus</i>		not-obtained
	indoor	bm, <i>A.flumigatus</i> , <i>Pen</i>	BM (<i>Tinctoporellus epimitinus</i>)		(-)
	outdoor	NO	BM (<i>Phanerochaete sordida</i>)	(-)	
	Particle counts -2.5μ(△) 5.0 μ (△)	2190 275	396 (1794) 194 (81)	188 (2002) 110 (165)	
3	J-NLHQ (△)	19.5	12.7 (-6.8)	18.5 (-1)	18.6 (-0.9)
	J-LCQ (△)	10.5	8.2 (-2.3)	12.4 (1.9)	14.1 (3.6)
	Anti-fungal drugs	NO	YES	YES	
	Fungus - Sputum	fusa	YES		Air+Af
	indoor	BM (<i>Phanerochaete sordida</i>)		(-)	BM (<i>Trametes versicolor</i>)
	outdoor	(-)		(-)	(-)
	Particle counts -2.5μ(△) 5.0 μ (△)	1462 834	477 (985) 183 (651)	294 (1168) 161 (673)	350 (1112) 174 (660)
4	J-NLHQ (△)	16.6	15.1 (-1.5)	15.8 (-0.8)	13.2 (-3.4)
	J-LCQ (△)	16.5	13 (-3.5)	17 (0.5)	15.8 (-0.7)
	Anti-fungal drugs	No	NO	Yes	
	Fungus - Sputum	<i>A.niger</i> +bm	<i>A.niger</i> +bm		bm
	indoor	BM (<i>Irpxes</i>)	(-)	(-)	BM (<i>Irpxes</i>)
	outdoor	(-)	(-)	(-)	BM (<i>Bjerkandera adusta</i>)
	Particle counts -2.5μ(△) 5.0 μ (△)	188 75	171 (17) 22	387 (-199) -30	367 (-179) -129
5	J-NLHQ (△)	17.8	17.4 (-0.4)	17.4 (-0.4)	17.3 (-0.5)
	J-LCQ (△)	15.1	16.6 (1.5)	15.6 (0.5)	16.2 (1.1)
	Anti-fungal drugs	No	NO	Yes	
	Fungus - Sputum	bm, <i>A.niger</i> , <i>A.flumigatus</i>			bm
	indoor	BM (<i>Irpxes</i>)		(-)	(-)
	outdoor	(-)		(-)	BM (<i>Bjerkandera adusta</i>)
	Particle counts -2.5μ(△) 5.0 μ (△)	187 95	194 (-7) 101 (-6)	445 (-258) 140 (-45)	285 (-98) 157 (-62)

2例は臨床的に有意な改善を実現した。

- 3) その2例では、薬物療法およびAPにより喀痰からf-BMの排除もしくは気道への再定着を阻止しえた。
 - 4) 今回の研究では屋内外で検出真菌の一致を確認できた症例はcase1のみであったが、f-BMの種の一致まで確認できた。室内外の環境真菌の評価においては、窓の有無、窓の開閉に関する検討も必要と考えられた。
 - 5) APにより室内f-BMはおおむね除去されたが、繰り返し外気からf-BMが供給されたと考えられるcase4, 5では、抗真菌薬とAPの併用によっても喀痰からの除菌を達成しえなかった。
 - 6) Case3では、10月の屋内環境でf-BM (カワラタケ *Trametes versicolor*) が検出されたが、当初のf-BM (ウスキイロカワタケ *Phanerochaete sordida*) と異なる種類の担子菌であったため、APのフィルター上に増殖した担子菌の再撒布による可能性は低いと推測された。一方、Case 4では、屋内環境でAP使用前と同種の (ウスバタケ *Irpex*) が再び10月にも検出されたが、外気のf-BM (ヤケイロタケ *B. adusta*) と一致しなかったため、フィルター上に捕獲されたf-BMの再放出ではないかフィルター以外の構造にまで踏み込んだ慎重な判断が必要と考えられた。
 - 7) 喉頭異常感に関しては臨床的に有意な症状改善が得られたのは、5例中1例のみで3例に悪化を認めた。
 - 8) 室内総粒子数が増加してもf-BMが検出されなかった居住環境では症状悪化は見られず、症状改善度と総粒子数の減少とにはPM2.5においてもPM5.0においても相関はみられなかった。
- (臨床研究1, 2のまとめ)

これまでもFACCの治療経験から、居住環境におけるf-BMの持続的存在はFACCに対する抗真菌薬療法の障害ひいては難治化の一因になると推測されていたが⁵⁾、今回の段階的

予備研究の結果、気道からf-BMが除去されることとBM-UCC患者の咳症状の軽減とは関連があり、気道からf-BMを排除できるかどうかは居住環境のf-BMを制御できるかどうかと関連が深いと考えられた。

APのスペックは実験的閉鎖空間でのデータが用いられることが一般的であるが、本研究において新規APが不完全な閉鎖空間である実地においてもf-BMを3ヶ月にわたって制御し、症状悪化の抑制に寄与したと考えられる症例が存在した。

7月から10月にかけて実施された臨床研究Ⅱでは、終了時期には全5例で住居の周辺外気中にf-BM (キノコの胞子や菌糸) が検出された。外気中にf-BMが増えれば室内のf-BMが増加し、気道への定着の供給源になるため、f-BMが外気中に増えてくる季節においても今回と同様の結果が再現できるかなど、APの通年性能の保証にはまだまだ厳しいハードルがあるといえる。

4. FACCからの気管支喘息への展開

慢性咳嗽の新規疾患概念FACCの提唱により、UCCと誤認されていた患者の中から、f-BM colonizerを探し出した的確な治療管理が導入される道が開かれた¹³⁾。

“のどに痰が張り付く感じ (SMIT)” はFACCを疑う重要な喉頭異常感である¹¹⁾ が、このSMITを伴う気管支喘息患者に実施した喀痰真菌培養では32.6%の患者からf-BMが検出され、その46.7%が *B. adusta* であった¹⁴⁾。つまり喘息患者においてもf-BMの定着は決して稀ではなく日常的に存在し喘息症状を修飾している可能性がある。したがって、喘息の重症化においてもf-BM colonizerを探し出した的確な治療戦略を応用することは理にかなっている。

<難治性喘息/診断と治療の手引き2019>では確かに“増悪因子の排除”が診断の前提とされたが、増悪因子としてf-BMが認識され

なければ、気道にcolonizeしたf-BMが除菌されないままに重症喘息と判断され、分子生物学的製剤や気管支温熱療法が導入される可能性がある。分子生物学的製剤の普及により、経口ステロイド薬から解放される重症気管支喘息患者は確かに存在する。しかし喘息患者においてもUCC患者においてと同様に気道に定着したf-BMを正しく評価し対処せずして、重症と認識され新規治療を導入される場合のことが危惧される。

アレルギー性気道疾患において重症と判断する前段階として、f-BM colonizerに的確に対応することで症状緩和が得られれば患者利益に、生物学的製剤の対象を絞り込めば高騰する医療費を抑え医療経済への福音となる。日本職業環境アレルギー学会が総力を結集して取り組むべき近未来的予想図がここにはある。

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

文献

- Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, et.al: Efficacy of itraconazole in the treatment of patients with chronic cough whose sputa yield basidiomycetous fungi –Fungus-associated chronic cough(FACC). J Asthma 2009; 46: 407-12.
- Ryan NM, Birring SS, Gibson PG: Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 3; 380(9853): 1583-9.
- Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, et.al: Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough: A Randomized Controlled Trial. Chest 2016; 149(3): 639-48.
- Ogawa H, Tone K, Fujimura M, et.al: Central suppressant therapies in unexplained chronic cough patients whose sputum cultures yielded *Bjerkandera adusta*. Allergol Int 2019; 68(1): 125-6.
- Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y et al: Sensitization to *Bjerkandera adusta* enhances severity of cough symptom in patients with fungus-associated chronic cough(FACC). Jpn J Med Mycol 2011; 52: 205-12.
- Sautour M, Sixt N, Dalle F, et al: Profiles and seasonal distribution of airborne fungi in indoor and outdoor environments at a French hospital. Sci Total Environ 2009 407 (12): 3766-71.
- Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, et.al: Is *Bjerkandera adusta* important to fungus-associated chronic cough(FACC) as an allergen? Eight cases' report. J Asthma 2009; 46: 849-55.
- 山谷美紗子、柳宇、小川晴彦. 金沢市近辺の住宅における微生物汚染の実態調査 平成27年室内環境学会学術大会2015
- 新実彰男、小川晴彦：咳のQOL問診票LCQの日本語版 概略の紹介（抄録），第11回日本咳嗽研究会、22. 2009
- 小川晴彦、新実彰男：Newcastle laryngeal hypersensitivity questionnaire (NLHQ) 日本語版完成のご報告（抄録），第19回日本咳嗽研究会 34, 2017.
- Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, et.al: Dealing with a sensation of mucus in the throat in chronic cough management. Respirology 2013 18(4): 732-3.
- Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, et.al: Possible roles of 2 basidiomycetous fungi in allergic fungal respiratory disease. J Allergy Clin Immunol 2012; 130(1): 279-80.
- Ogawa H, Fujimura M, Ohkura N, et.al: It is time to call attention to the clinical significance of fungal colonization in chronic cough. Allergol Int. 2014; 63: 611-2
- Ogawa H, Fujimura M, Ohkura N, et.al: Fungus-associated asthma: overcoming challenges in diagnosis and treatment. Expert Rev Clin Immunol 2014; 10(5): 647-56.

New insight of filamentous-basidiomycetes on the allergic bronchial airway disease

Haruhiko Ogawa, M.D.,Ph.D.

Division of respiratory Medicine, Kanazawa Kasuga Clinic

Abstract

Fungus-associated chronic cough(FACC) was introduced to the <Cough and Sputum Practice Guidelines 2019>.

To clarify the relationship between the respiratory symptoms of patients with chronic cough and existence of f-BM in the indoor environment, we conducted two sets of clinical researches on five patients with fungus-associated chronic cough(FACC). In case the eradication of f-BM from the sputum and indoor air would be achieved successfully with use of both anti-fungal drugs and a newly developed air purifier, the respiratory symptoms of some of patients had been subsided while three months.

It is hoped that any experiences and findings obtained around FACC researches would be extended and applied to the medical care and disease management of patients with severe asthma in near future.

Keywords:

allergic fungal bronchial disease, filamentous basidiomycetes, fungus-associated chronic cough, air purifier, Unexplained chronic cough

総 説

エンドトキシンとアレルギー

永田 真^{1) 2)}、内藤恵里佳^{1) 2)}、山口剛史^{1) 2)}、柚 知行^{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

エンドトキシンの本体はグラム陰性菌の細胞壁構成成分であるlipopolysaccharide(LPS)である。LPSは日常の生活環境中に広く浮遊して存在し、環境汚染物質であるともいえる。一般に農村部等では微生物との接触機会が多く、LPS曝露が濃密となりやすいと推定される。疫学的研究において、農村部の学童は都市部と比較してアレルギー発症率が低いとする知見が得られていた。いわゆる衛生仮説である。このメカニズムについてマウスの系では、感作前に事前に低濃度LPSに曝露させておくとLPS受容体であるToll-like receptor(TLR) 4に依存して、その後に室内塵ダニ(house-dust-mite, HDM)に感作させたのちのHDM+LPS曝露によるType2系免疫応答は抑制されることが示された。一方都市部では、室内塵中に含有されていることも影響し、HDMとLPSが同時に吸入されている状況が想定される。都市部の成人では環境中LPS濃度の上昇が喘鳴発現と関連性を示すことなどが指摘されている。

気管支喘息などのアレルギー疾患が基礎に存在する場合、LPSはその重症化に関与することが懸念される。重症喘息ではしばしば好中球性炎症がみられる。ステロイド抵抗性喘息患者では気管支肺胞洗浄(Bronchoalveolar lavage, BAL)液中のLPS濃度が上昇し、IL-8産生細胞の増加と関連することが報告されている。また吸入ステロイド療法中のHDM感作喘息患者での検討では、HDM単独曝露は好酸球性炎症を増強しないが、HDM+LPS気道投与によってBAL液中好酸球顆粒蛋白濃度が上昇することも報告されている。関連して筆者らのin vitroでの検討では、LPSで活性化させた好中球が、好酸球基底膜通過遊走反応を誘導することが確認されている。LPSへの曝露は重症喘息でみられる好中球と好酸球の複合的な炎症病態に寄与するものと推測される。

キーワード：エンドトキシン、衛生仮説、気管支喘息、好中球、好酸球

〒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

はじめに

エンドトキシンの本体はグラム陰性菌の細胞壁構成成分であるlipopolysaccharide (LPS) である。LPSは日常の生活環境中に広く浮遊して存在しており、環境汚染物質であるともいえる。本稿ではLPSとアレルギー疾患との

関わりについて概説することとしたい。

“衛生仮説”とその証明

一般に農村部等では微生物との接触機会が多く、生活環境におけるLPS曝露が濃密となりやすいと推定される。そのことと関連して本世紀の冒頭に、スイスの研究グループなどの疫学的研究において、農村部の学童は都市部と比較してアレルギー発症率が低いとする知見が報告され、脚光を浴びた¹⁾。いわゆる衛生仮説である¹⁾。次いでノルウェイの研究グループなどからも類似の成績が報告された²⁾。その後、かかる事象は必ずしも農村生活そのものによるものとは限らないなどの意見や報告もなされ、一時期は華やかな学問的論争が展開されたのである。

2015年、ベルギーのGhent Universityの研究グループが行った衛生仮説のメカニズムについてのマウスモデルを用いた検討成績がScience誌に掲載された³⁾。牧場ダスト前処理によって室内塵ダニ (house-dust-mite, HDM) 誘発性の好酸球性炎症は抑制されるが、LPSの受容体であるTLR 4下流のNF- κ B活性抑制蛋白A20のコード遺伝子欠損マウスでは、かかる抑制効果が発現されないことが見出されたのである。すなわち牧場ダストなどに含有されるLPSが事前に作用してTLR 4にシグナルを伝達していることが、アレルギーの発症の予防には重要であることが示されたのである。

2016年、北米で血脈をつないでいる2つの古代ドイツ系民族であるAmishとHutteriteの農場のこどもたちでの研究結果⁴⁾が公表され、衛生仮説を肯定する決定的な傍証となった。Amishは古代ドイツの農村どおりの伝統をある意味頑なに脈々と守り続けてきており、その暮らしは文明社会に背を向けたかのごとくコミュニティの中で閉鎖的に営まれ、農業は牛馬とともに暮らすかのような中世の農村のままといわれる。いわゆる自給

自足の暮らしぶりであり、いわば“極端な自然派”である。かつてハリソン・フォード主演の映画「刑事ジョン・ブック」でその一端を垣間見られた方もおられるであろう。一方でHutteriteの農場はコミュニティ外に広がる北米社会の一部として機能しており、その生活スタイルは開放的かつ現代的であって、“清潔”である。さてこの研究においては、まずこの二つの部族がSNP解析による遺伝子学的検討では極めて同一性の高度な、ひとつのポピュレーションに帰属し得ることが示されている。しかし塵埃中のLPS濃度はAmishのものがHutteriteのそれと比較して圧倒的に高く、そして対照的に喘息発症のリスクは後者が前者の数倍であったことが示されたのである⁴⁾。衛生仮説をめぐる様々な論争については、この大規模研究による鮮やかすぎる証明によって、いったんピリオドが打たれたといつてよいとおもわれる。

エンドトキシンの炎症増強作用の側面

LPSはグラム陰性菌の細胞壁構成成分であって、その受容体であるTLR 4などのシグナルを介して、TLR 4を発現する好中球などを含んだ免疫担当細胞を活性化させることは周知である。衛生仮説は証明されたものの、環境中のLPSが極端に増加した場合などでは、これが生体に不利益な炎症病態を発現させることは伝統的にも懸念されてきたことである。

実際、健康人に一定濃度のLPS吸入をさせると、喀痰中にはIL-8が増加するが、これは吸入を反復した場合には再現性をもって個々の前回の増加程度と関連したレベルを示す⁵⁾。また喀痰中のIL-8濃度と好中球の増加とは比例しており、健康人でのLPS曝露が好中球性免疫応答を誘導することは明らかである。

アレルゲンとの同時曝露の場合はどうか。マウスモデルにおいて、アレルゲン

と同時に高濃度LPSを投与した場合では、優先的に主として好中球性炎症が生じる。しかしアレルギーと比較的低濃度のLPSを同時にもちいた条件では、アレルギーによる好酸球性炎症が増強されることが確認されている⁶⁾。またこのマウスでの好酸球性気道炎症の増強はTLR 4欠損マウスではブロックされる。すなわちアレルギーと同時に曝露するような条件下においては、LPSはTLR 4発現細胞の活性化を介して炎症を増強する可能性が考えられたのである⁶⁾。

既存の気管支喘息におよぼすエンドトキシンの影響 (図)

Golevaたち⁷⁾は、ステロイド抵抗性喘息患者のBAL液中ではLPS濃度が上昇しており、しかもその上昇の程度がBAL液中のIL-8mRNA発現細胞と相関を示すことを報告した。筆者ら⁸⁾をふくめ複数の研究グループが、特に重症喘息のBAL液中ではIL-8が増加していることを観察しているが、上記の報告はそのIL-8の産生刺激としてのLPSの重要性を示唆するものである。その後McSharry Cら⁹⁾は、喘息患者の喀痰中のLPS濃度とIL-8濃度との相関性を確認し、LPS濃度の上昇は経口ステロイドによる呼吸機能改善効果の減

弱と関連することを示している。IL-8の供給細胞は厳密には同定されていないものの、気道上皮細胞あるいはマクロファージなどの関与が推定されるであろう。

気管支喘息患者の最も代表的な関与アレルギーは室内塵中のダニである。Bergerら¹⁰⁾は、ダニアレルギーのあるアトピー型喘息症例で吸入ステロイド (inhalational steroids, ICS) による治療を受けている患者を対象に、ダニ単独もしくはダニとLPSを同時に吸入した場合に生じる気道炎症病態の変化を検討した。その結果、ダニ単独吸入の場合には、ICSが奏功しており下気道での好酸球活性化が生じなかったのに対して、ダニとLPSを同時にチャレンジした場合にはBAL液中の好酸球特異顆粒蛋白濃度が有意に上昇した。好酸球はTLR 4を発現していないことから、これらの現象はLPSによってTLR4を発現しているほかの免疫担当細胞が活性化され、その結果として好酸球性炎症が増悪した機序が必然的に想定される。この機序と関連して我々¹¹⁾は、代表的なTLR 4発現細胞である好中球をLPSで刺激すると、好中球単独あるいはLPS単独では発現しない好酸球の基底膜通過遊走反応が著明に誘導されることを見出した。LPS活性化好中球による好酸球浸潤系の発動は、抗TLR 4抗体により抑制された。すなわちTLR 4を介して活性化した好中球は、好酸球の遊走性メディエーターあるいは基底膜等に傷害性を発揮して好酸球の基底膜通過を容易にする炎症性分子の放出などを介して、好酸球性気道炎症を増強させることが推定される。

以上の報告から、気管支喘息においてLPSの吸入曝露が生じる環境においては、好中球をはじめとするTLR 4発現細胞の活性化等を介して、好酸球性気道炎症が増強されるものと推定される。活性化好中球が好酸球の組織側への遊走を誘導しえることについては筆者らが以前にIL-8で刺激した好中球を用いた

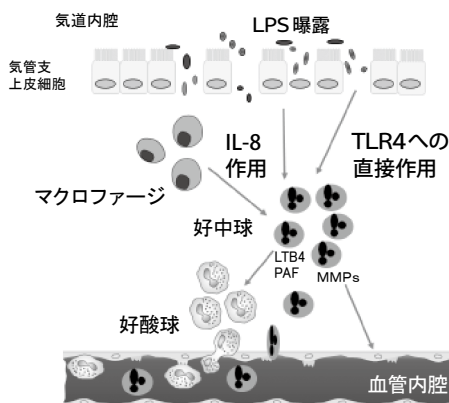


図. LPS曝露によるアレルギー性炎症増悪のメカニズム

実験系で確認している¹²⁾。また好中球と好酸球の共存ひいては相互作用が推定される炎症病態は、すなわち重症喘息等でみられる¹³⁾、混合顆粒球型気道炎症の病像と相似するものである。総じて、疾患発症前のナイーブな生体環境における“衛生仮説”の働きとは異なり、LPSは既存の気管支喘息をその炎症増強作用等を介して増悪させる方向に作用すると推測され、これに対する予防あるいは治療法の確立が望まれるのである。

エンドトキシンによる喘息増悪に対する治療

喘息患者の下気道でLPS濃度が上昇する機序については、グラム陰性桿菌そのものの局在による可能性と、環境中エンドトキシンの吸入によるものの二つの可能性が列挙されよう。Liuら¹⁴⁾は好中球型喘息におけるBAL液中のIL-8濃度などとともに細菌培養を行い、一部の症例では緑膿菌あるいはインフルエンザ桿菌が検出されたことを見出した。すなわち、好中球性炎症を示す喘息の一部では、グラム陰性桿菌のsubclinical infectionが下気道におけるLPS濃度に貢献しうることを示唆したのである。一方でThorneら¹⁵⁾は、居住環境にイヌあるいはネコがいる場合、受動喫煙者がいる場合、ゴキブリ既視者がいる場合ならびにカーペットを敷いている場合には、LPS濃度が上昇することを見出した。しかもベッドと寝室の床のダスト中に含まれるLPS濃度は喘鳴や喘息発症と連関することが観察された。

その後Fesslerら¹⁶⁾は室内塵中のエンドトキシン含有量は実際にヒト末梢血の白血球数と連関することを指摘した。さらにMendyら¹⁷⁾は、環境中エンドトキシンは高濃度のイヌおよびネコアレルギー存在下では、過去12か月での喘息発症あるいはwheezesの発現を促進することを報告している。

以上の報告は、有毛動物飼育の回避、家族全員での禁煙、カーペットの除去あるいはゴ

キブリの排除を含んだ徹底した清掃・生活環境管理が、LPSによる気道炎症増悪の回避上有益であることを示唆している。

LPSにより促進される炎症病態系が基本的に好中球性炎症であることから、好中球性炎症に対する治療が有効性を発揮する可能性が推定される。一般にICSは好中球性気道炎症に対しては治療活性を発揮し難いと認識されている。筆者ら¹⁸⁾も、日本人の長期寛解アトピー型軽症喘息患者における検討で、ICSを中止すると好酸球性気道炎症は再燃するものの、好中球性炎症あるいは喀痰中のIL-8濃度は変化しなかったことを観察している。すなわちICSは好酸球性炎症を効果的に抑制していたものの、好中球には作用を及ぼしていなかったと推定された。

現時点で好中球性気道炎症に対して効果が期待できる薬物の中にはクラリスロマイシンに代表されるマクロライド系抗菌薬がある。Simpsonら¹⁹⁾は重症喘息に高用量(1000mg/日)のクラリスロマイシンを継続的に使用した結果、喀痰中の好中球比率は変化しなかったものの、IL-8濃度の減少とQOLの改善をみたとしている。本邦で慢性気道疾患に対する適応治療量のマクロライドが、実際に好中球型喘息に効果を示すか否かは証明されておらず、今後の課題である。

誘導因子をLPSに特化した場合の好中球性炎症については、Peraら²⁰⁾はLPS反復チャレンジによって生じる好中球性気道炎症に対して、抗コリン薬であるチオトロピウムが著明な抑制効果を示したことを報告している。チオトロピウムは本邦で喘息での保険適応のある薬剤である。従って、職業あるいは生活環境中のLPS濃度上昇が想定され、コントロールが良好でない気管支喘息症例については、その環境改善指導を行うとともに、チオトロピウムの積極的な応用が試みられてよいかもしれない。

おわりに

環境中のエンドトキシンが、疾患を発症していない生体ではアレルギー疾患の発症を予防する効果を発揮している可能性があり、一方で既存の喘息についてはその炎症病態を増悪せしめること等を概説した。エンドトキシンの疾患における意義については不明確な部分もお多く、治療の確立とともに今後の研究の進展が待望される。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：永田真：講演料；アストラゼネカ、杏林製薬、グラクソミスクライン、サノフィノバルティスファーマ

文献

- 1) Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al: Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children; *N Engl J Med* 2002; 347(12): 869-77.
- 2) Eduard W, Douwes J, Omenaas E, et al: Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers; *Thorax* 2004; 59(5): 381-6
- 3) Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, et al: Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells; *Science* 2015; 349(6252): 1106-10
- 4) Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al: Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children; *N Engl J Med* 2016; 375(5): 411-21
- 5) Kobernick AK, Peden DB, Zhou H, et al: Reproducibility of the inflammatory response to inhaled endotoxin in healthy volunteers; *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4): 1205-1207
- 6) Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, et al: Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen; *J Exp Med* 2002; 196(12): 1645-51.
- 7) Goleva E, Hauk PJ, Hall CF, et al: Corticosteroid-resistant asthma is associated with classical antimicrobial activation of airway macrophages; *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(3): 550-9
- 8) Kikuchi S, Takaku Y, Nagata M, et al: Neutrophilic inflammation and CXC chemokines in patients with refractory asthma; *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149(s1): 87-93
- 9) McSharry C, Husi H, Thomson NC, et al: Increased sputum endotoxin levels are associated with an impaired lung function response to oral steroids in asthmatic patients; *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(5): 1068-75
- 10) Berger M, Sterk PJ, van der Zee JS, et al: Lipopolysaccharide amplifies eosinophilic inflammation after segmental challenge with house dust mite in asthmatics; *Allergy* 2015; 70(3): 257-64
- 11) Nishihara F, Nakagome K, Nagata M, et al: Trans-basement membranemigration of eosinophils induced byLPS-stimulated neutrophils from humanperipheral blood in vitro; *ERJ Open Res* 2015; 1(2): 3-2015
- 12) Kikuchi I, Kikuchi S, Nagata M, et al: Eosinophil Trans-Basement Membrane Migration Induced by Interleukin-8 and Neutrophils; *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006 34(6): 760-5
- 13) The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma; *Eur Respir J* 2003; 22(3): 470-7
- 14) Liu W, Martin RJ, Alam R, et al: Mechanism of TH2/TH17-predominant and neutrophilic TH2/TH17-low subtypes of asthma; *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(5): 1548-58
- 15) Thorne PS, Rose KM, Zeldin DC, et al: Endotoxin Exposure: Predictors and Prevalence of Associated Asthma Outcomes in the United States; *Am J Respir Crit Care*

- Med. 2015; 192(11): 1287-97
- 16) Fessler MB, Carnes MU, Zeldin DC, et al: House Dust Endotoxin and Peripheral Leukocyte Counts: Results from Two Large Epidemiologic Studies. *Environ Health Perspect.* 2017; 125: 057010
- 17) Mendy A, Zeldin DC, Thorne PS, et al: Exposure and Sensitization to Pets Modify Endotoxin Association with Asthma and Wheeze; *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 2006-2013
- 18) Takaku Y, Nakagome K, Nagata M, et al: Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma; *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 41-6
- 19) Simpson JL, Scott RJ, Gibson PG, et al: Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma; *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 148-55
- 20) Pera T, Zuidhof A, Meurs H, et al: Tiotropium inhibits pulmonary inflammation and remodelling in a guinea pig model of COPD; *Eur Respir J* 2011; 38: 789-96

Endotoxin and allergy

Makoto Nagata^{1) 2)}, Erika Naito^{1) 2)},
Takefumi Yamaguchi^{1) 2)}, Tomoyuki Soma^{1) 2)}

1) Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

2) Allergy Center, Saitama Medical University

Abstract

The main substance of endotoxin is lipopolysaccharide(LPS) which is a structural component of gram negative bacteria. LPS is floating in daily living circumstances and thereby can be recognized as an environmental pollutant. In general, contact opportunity to microbes is frequent and exposure to LPS would be increased in rural area. Epidemiological studies showed that morbidities of allergic disease in school children is lower in rural area as compared with urban part, raising what is called "Hygiene hypothesis". Concerning this mechanism of this story, a murine model study noted that exposure to low concentration of LPS and then sensitized with house-dust mite(HDM) resulted in reduction of subsequent HDM+LPS-induced type 2 immune response. In urban part, on the contrary, LPS can be contained in house-dust and both HDM and LPS may possibly be simultaneously inhaled. Relationship between concentration of LPS in living environment and appearance of wheeze is reported in adults in urban area. In individual with allergic disease such as asthma, LPS may contribute to advancing severity of the disease. Neutrophilic inflammation is a feature often observed with severe asthma. It has been shown that concentration of LPS in bronchoalveolar lavage(BAL)-fluid is increased and correlated with increment of IL-8-producing cells in corticosteroid-resistant asthmatics. In a study using HDM-sensitive asthmatics under inhalational corticosteroid therapy, while exposure to HDM does not modify eosinophilic inflammation, administration of a combination of HDM and LPS resulted in increase of concentration of eosinophil-specific granule protein in BAL-fluid. Concerning this, we have confirmed that LPS-activated neutrophils clearly induced trans-basement migration of eosinophils in vitro. Exposure to LPS may contribute to a mixed granulocyte inflammation observed with severe asthma.

Key words:

Endotoxin, Hygiene hypothesis, Bronchial asthma, Neutrophils, Eosinophils

総 説

地下鉄環境における粒子状物質の現状

奥田知明

慶應義塾大学理工学部応用化学科

要 旨

大気中に浮遊する微小な粒子状物質は一般に人体に有害であることが知られているが、地下鉄環境における粒子状物質の実態解明は進んでいない。本稿では、地下鉄環境中の粒子状物質の現状について、国内外の動向と筆者の調査結果をまとめた。これまでの毒性学的・疫学的研究によれば、地下鉄環境粒子への曝露により、*in vitro*試験では活性酸素種の生成や酸化ストレスに関する有意な影響が見られ、*in vivo*研究においてはフィブリノーゲンや制御性T細胞の増加などが見られるものの、臨床的に有意な影響は見出されていない。しかし国内外の調査により、地下鉄ホームにおけるPM_{2.5}濃度は、屋外と同程度から100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える高濃度の範囲まで広く分布することが明らかとなっている。したがって、これまでの疫学研究において、地下鉄関連の労働従事者について臨床的に明確な地下鉄環境中粒子の曝露影響が見られていないのは、対象者が実際に従事している駅におけるPM_{2.5}濃度を考慮していないためである可能性がある。日本の現状では、地下鉄構内の空気環境、特にPM_{2.5}を含む粒子状物質の管理について責任を持つ省庁が明確ではない。日本における地下鉄構内空気環境問題への対応は、海外と比較して非常に遅れており、今後早急に、問題解決に向けた法整備を含む省庁横断的な産官学連携を進めていくことが望ましい。

キーワード：地下鉄、駅ホーム、PM_{2.5}、鉄粒子、ブレーキ粉じん

1. はじめに

大気中に浮遊する微小な粒子状物質は一般に人体に有害であることが知られているが、屋外については環境基準の設定後、粒子濃度は近年減少傾向にある。その一方で、地下鉄

環境（または地下鉄に限らず、鉄道一般の地下部分も含まれるが、本項では合わせて地下鉄環境と表記する）における粒子状物質の実態解明は進んでいない。本稿では、地下鉄環境中の粒子状物質の現状について、国内外の動向をまとめ、さらに筆者の調査結果を一例として紹介する。

2. 地下鉄環境中の粒子状物質の健康影響に関する研究動向

本項では、最新のレビュー¹⁾²⁾を基に、地

〒223-8522

神奈川県横浜市港北区日吉3-14-1

慶應義塾大学理工学部応用化学科

奥田知明

TEL/FAX : 045-566-1578

E-mail: okuda@applc.keio.ac.jp

地下鉄環境中の粒子状物質の健康影響に関する研究動向を紹介する。

大気中の粒子状物質の人体への曝露は、喘息、肺がん、心臓病、心筋梗塞、脳卒中、アレルギー、さらには2型糖尿病や認知機能低下に関する死亡率や罹患率の大きなリスク要因となっている。大気粒子の発生源は多様であるが、異なる発生源によるリスクの違いについては明らかになっていない。世界中の都市において毎日多くの人が利用する地下鉄の空気環境においては、外部環境との換気が不十分な場合に、主に鉄道の運行に伴う機械的な摩擦等により、屋外の一般環境中のものとは物理化学的特性が極めて異なる粒子状物質が高濃度になることが知られている。全世界での地下鉄の一日平均利用者数は約1億5千万人と推定されており、また日本では約1,500万人/日³⁾で、これは日本の全鉄道利用者数の約25%に相当する^{4, 5)}が、地下鉄環境で働く従業員や通勤者・利用者の健康に対する粒子状物質の曝露による影響は明らかになっていない。

50報以上の毒性学的・疫学的研究の論文を精査した結果、地下鉄環境中の粒子状物質の健康影響に関する現時点での知見は以下に示す通りである。*in vitro*の毒性学的研究によれば、特に活性酸素種の生成と酸化ストレスに関連するエンドポイントの観点から、地下鉄環境中の粒子状物質は屋外大気粒子よりも曝露による毒性が強いことが示唆されている。例えば、粒子曝露による細胞のDNA損傷や炎症性サイトカインの増大などが報告されている。これは、地下鉄環境粒子中の金属成分含有量が多いためであると考えられる。また地下鉄環境粒子への短期間曝露に関する*in vivo*研究では、フィブリノーゲンや制御性T細胞の増加などが見られるものの、臨床的に有意な影響は見出されていない。長期間曝露の研究例としては、スウェーデンのストックホルムにおいて348名の地下鉄運転手の肺

がん罹患率が調査されたが、比較対照された319,979名の労働者と比較して有意な上昇は見られなかった⁶⁾。しかしこれらの研究デザインは検出力が不足していた可能性があり、より大規模で検出力の高いデザインの研究を進める必要がある。

3. 海外における地下鉄環境中の粒子状物質の現状と対策

空気中に浮遊する粒子状物質の粒径すなわち直径は数nmから百 μm 程度までと幅広く存在するが、本項では粒径が2.5 μm 以下の粒子状物質、いわゆるPM_{2.5}について述べる。なお、日本では屋外大気中PM_{2.5}の環境基準が「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2009年に定められているが、2017年の実測値としては全国1,038地点の平均値が約12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、環境基準達成率は85%以上であった⁷⁾。

世界最古の地下鉄があるイギリス・ロンドンでは2003年に調査が行われ、3箇所のプラットフォームにおけるPM_{2.5}濃度が3日間の平均値で270~480 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったと報告されている⁸⁾。また2000年代後半からは世界各地で地下鉄の環境に関する論文が報告されるようになってきた^{1, 9)}。これらの報告によれば、地下鉄プラットフォーム上のPM_{2.5}濃度はしばしば100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える場合があり、これは日本の2017年度の屋外一般環境大気中PM_{2.5}濃度の年平均値の8倍以上に相当する。一方、地下鉄車内のPM_{2.5}濃度は、プラットフォーム上よりもやや低い傾向が見られるが、それでも高い場合で100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 前後の値が報告されている。

海外においては欧州を中心にフランスのパリやイギリスのロンドンなどにおいて、地下鉄環境における空気品質を改善するための対策が進められている。本項では、その一例として、スペインのバルセロナを対象地域とし

て地下鉄環境の空気品質改善のために立ち上げられたEUのプロジェクト、IMPROVE (Implementing Methodologies and Practices to Reduce air pollution Of the subway enVironmEnt)-LIFE¹⁰⁾を紹介する。これは以下のように進められている。

- ・世界中の地下鉄構内の空気品質と汚染原因の把握
- ・汚染を引き起こす原因の詳細な把握 (新旧路線、換気システム、プラットフォーム構造、架線、ブレーキパッド、換気フィルター、トンネル工事)
- ・汚染低減対策の開発と試行
- ・対策前後の比較によるプロジェクト効果の検証
- ・一般市民および利害関係者へのアンケート実施によるプロジェクトの評価
- ・IMPROVEウェブサイトによる情報発信および定期的な更新

このプロジェクトで得られた重要な知見として、100を超える駅で測定された地下鉄ホームにおけるPM_{2.5}濃度は約10~120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲で広く分布していたことが挙げられる。すなわち、地下鉄環境中の粒子状物質濃度は、それぞれの駅によってかなり特徴が異なる。したがって前項で紹介したように、これまでの疫学研究において地下鉄関連の労働従事者について臨床的に明確な地下鉄環境中

粒子の曝露影響が見られていないのは、対象者が実際に従事している駅におけるPM_{2.5}濃度を考慮していないためである可能性が考えられる。

地下鉄環境中の粒子状物質の低減策として技術的に最も有効と考えられるのは、回生ブレーキであると考えられる。回生ブレーキとは列車の減速時(制動時)に運動エネルギーを電気エネルギーに変換して回収する技術であり、摩擦ブレーキによる粒子の発生を抑制することができる¹¹⁾。

4. 日本における地下鉄環境中の粒子状物質の現状

筆者らの研究グループは、鉄道事業者の許可を取り、地下鉄プラットフォームにて多数の測定装置を用いて詳細な粒子状物質の調査を行った¹²⁾。調査は2018年7月の平日に、地下鉄t駅のホームにて実施した。測定日における地下鉄駅および同駅近傍の地上2地点でのPM_{2.5}濃度の一時間平均値の推移を図1に示す。地上においてPM_{2.5}濃度計を起動させた4:20~5:00の間、および地下鉄構内の観測機材を撤収して地上に出た20:20~21:00の間においては、PM_{2.5}濃度計の読みは約20~30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲を示し、これは地上の大気中PM_{2.5}濃度とほぼ一致していた。地下鉄構内におけるPM_{2.5}濃度は始発列車の到着より

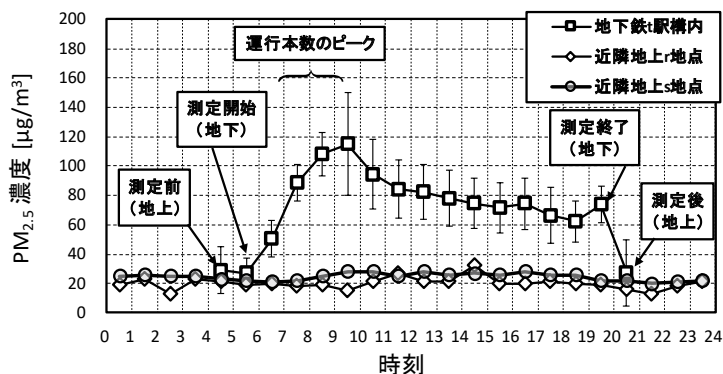


図1 地下鉄t駅構内と屋外(近隣2地点)のPM_{2.5}濃度の変動

徐々に上昇しはじめ、到着本数が過密になる午前7～8時台（約20本／時間）を過ぎた時間帯においてピークを示した。PM_{2.5}濃度はその後徐々に減少し、午後（運転本数約10本以下／時間）になるとほぼ定常的な値となった。午前6時から午後8時までの14時間における地下鉄構内PM_{2.5}濃度の平均値は $80 \pm 17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、午前7～9時台のピーク時は同日の地上で観測されたPM_{2.5}濃度の約5倍となった。さらに空気中の粒子状物質中の元素濃度について、地下鉄構内と屋外観測地点を比較した結果を図2に示す。地下鉄構内の鉄の濃度は屋外観測地点と比較して極めて高く、TSPで約450倍、PM_{2.5}で約230倍の高濃度を示した。同様に、チタン、クロム、マンガン、ニッケル、銅、亜鉛などの金属類も、地下鉄構内では屋外観測地点の数十から百倍以上の高濃度であった。鉄およびこれらの金

属類の発生源は、輪軸とレールやブレーキの摩擦といった、地下鉄の運行に由来するものであると考えられた。

さらに筆者らによる最近の調査事例を紹介する。2019年12月の平日に、3社のPM_{2.5}濃度計を用いて、東京都内の鉄道会社3社8路線18駅における地下鉄環境調査を行った。調査は、朝夕のラッシュ時を避けて、1時間あたりの電車の運行本数が比較的定常となる11:30～14:30の時間帯に実施した。その結果を図3に示す。これより、PM_{2.5}濃度は駅ごとに大きく異なることがわかった。今回の調査において最もPM_{2.5}濃度が高かったのはα社B線h駅（ $72 \pm 11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であったが、これは上述のt駅における測定結果とほぼ同様の値であった。調査を行った18駅中、地上ホームは3駅あったが、そのいずれもPM_{2.5}濃度は低かった。地下駅と地上駅で分けてデータを解析すると、地下駅のPM_{2.5}濃度（ $23 \pm 19 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）は、地上駅の値（ $1.7 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）と比較して10倍以上高かった。地下ホームのみのPM_{2.5}濃度の測定結果を用いて鉄道会社3社の比較を行ったが、有意な違いは見られなかった（図4左）。また今回の調査範囲では、フルスクリーンタイプのホームドア（ただし上部は開口部がある）が設置されている複数の駅においてPM_{2.5}濃度を測定したが、ホームドアがPM_{2.5}濃度の低減に効果があるとは言えない結果となった（図4右）。

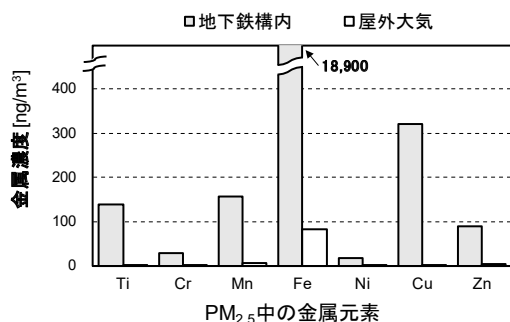


図2 地下鉄t駅構内と屋外のPM_{2.5}中の元素濃度の比較

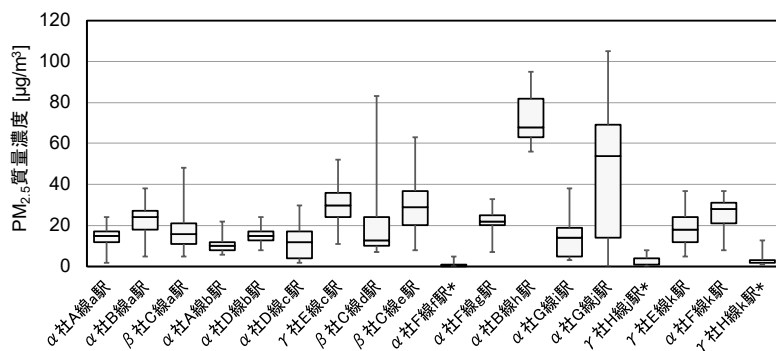


図3 地下鉄環境中PM_{2.5}濃度の駅ごとの比較 (*印は地上駅を示す)

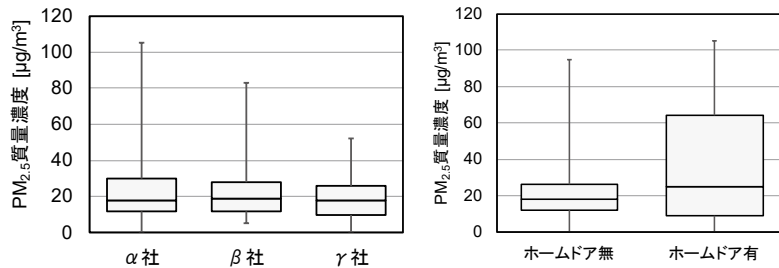


図4 PM_{2.5}濃度の比較 (左) 鉄道会社ごと (右) ホームドアの有無

今回の調査からも、地下鉄環境中の粒子状物質濃度が、それぞれの駅によってかなり異なることがわかった。したがって、今後日本において地下鉄環境中粒子状物質の対策を進める際には、まず駅ごとの環境状況を調査した上で、粒子濃度の高い駅から優先的に実施していく必要があることが示されたと言える。

5. 日本における地下鉄環境中の粒子状物質に係る法規制の現状

日本において地下鉄環境中の粒子状物質への対応が進まない理由は、その法規制の現状が挙げられる。閉鎖的環境である地下鉄構内などは、屋外ではないため環境省によるPM_{2.5}環境基準値は適用されない。また地下鉄構内（プラットホーム）は、建築基準法による建築物とみなされないため、厚生労働省による建築物環境衛生管理基準（粒子状物質に関しては、建築物における衛生的環境の確保に関する法律（建築物衛生法）により、事務所や公共の建物などある規模以上の不特定多数の居住者が使用するような建築物に対し、粒径10μm以下の粒子を対象として質量濃度で0.15mg/m³（= 150 μg/m³）以下とするもの）の適用もされない。ただし、法令の解釈によってはプラットホーム空間における粒子状物質濃度を低減させる努力義務はあるとも取れるが、いずれにせよ、建築物環境衛生管理基準ではPM_{2.5}の基準は定めていない。国土交通省では鉄道に関する技術上の基準を

定める省令により、地下駅等の設備においては必要な換気量に応じた換気設備の設置を義務づけているが、粒子状物質に関する定めはない。すなわち、現状では地下鉄構内の空気環境、特にPM_{2.5}を含む粒子状物質の管理について責任を持つ省庁が明確ではない。このような状況に起因するためか、日本における地下鉄構内空気環境問題への対応は、海外と比較して非常に遅れていると言わざるを得ない。地下鉄構内における大規模な環境調査には鉄道運営事業者の許可が必須であるが、現行の関連法令の下では、積極的に環境調査に協力するメリットに乏しい。もちろん利用客や従業員の健康を考えれば、法規制がなくとも環境対策を行うべきと言うことはできるが、鉄道事業者は日本の主要な運輸インフラとしての鉄道の安全かつ安定的な運行に対する責任を担っており、経営リソースの割り当てには限界がある。現状では責任省庁すら曖昧であることから、地下鉄に関する環境問題に対する法的面からの対応も遅れている。地下鉄構内の空気環境管理に向けては、海外の事例等を参考にしながら関係各所が共同で取り組む必要がある。今後早急に問題解決に向けた省庁横断的な産官学連携を進めていくことが望ましい。

謝辞

本論文の内容の一部は第50回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会（堀口高

彦会長)のランチョンセミナー「地下鉄環境におけるクリーンエア～働く人の健康のためのPM_{2.5}対策～」で発表したものである。堀口高彦会長、セミナー座長の橋本修先生、ほか関係各位に深謝いたします。地下鉄環境の実地調査にあたり、石戸谷滯氏、岡本拓真氏、および慶應義塾大学理工学部の関係者一同に感謝する。地下鉄における環境調査は、マン・ウント・フンメル・ジャパン社との共同研究の一環として実施された。本研究は、慶應義塾先端科学技術研究センター(KLL)2018・2019年度指定研究プロジェクト産学連携支援の助成を受けた。ここに記し感謝の意を表する。

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。

参考文献

- 1) Loxham M., Nieuwenhuijsen, M.J. Health effects of particulate matter air pollution in underground railway systems – a critical review of the evidence. Part Fibre Toxicol 2019; 16: 12, 24 pages.
- 2) Cooper D.M., Loxham M. Particulate matter and the airway epithelium: the special case of the underground? Eur Respir Rev 2019; 28: 190066, 10 pages.
- 3) (一社)日本地下鉄協会. 地下鉄事業の現況. 2020
- 4) (一社)日本民営鉄道協会. 大手民鉄鉄道事業データブック2019.
- 5) 国土交通省. 国交省鉄道統計年報 [平成28年度].
- 6) Gustavsson P, Bigert C, Pollan M. Incidence of lung cancer among subway drivers in Stockholm. Am J Ind Med. 2008; 51(7): 545-547.
- 7) 環境省：令和元年版 環境・循環型社会・生物多様性白書 (2019).
- 8) Seaton A., Cherrie J., Dennekamp M., Donaldson K., Hurley J.F., Tran C.L. The London Underground: dust and hazards to health, Occup Environ Med 2005; 62: 355-362.
- 9) Martins V., Moreno T., Minguillón M.C., Amato F., de Miguel E., Capdevila M., Querol X. Exposure to airborne particulate matter in the subway system. Sci Total Environ 2015; 511: 711-722.
- 10) Moreno T., Reche C., Minguillón M.C., Querol X., Martins V., Amato F., Pérez N., Bartolí R., Cabanas M., Martínez S., Vasconcelos C., de Miguel E., Capdevila M., Centelles S., Pellot M. Improving air quality in the subway environment: Technical Guide. (T. Moreno, Ed.). 2017. ISBN: 978-84-697-5167-1, 48 pp. Barcelona, Spain.
- 11) Abbasi S., Wahlström J., Olander L., Larsson C., Olofsson U., Sellgren U. A study of airborne wear particles generated from organic railway brake pads and brake discs. Wear 2011; 273: 93-99.
- 12) 奥田知明, 坂出壮伸, 藤岡謙太郎, 田端凌也, 黒澤景一, 野村優貴, 岩田歩, 藤原基. 地下鉄構内空气中粒子状物質の特性調査. 大気環境学会誌2019; 54: 28-33.

Current Status of Particulate Matter in Subway Environment

Tomoaki OKUDA

Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University

Abstract

Atmospheric aerosols such as fine particles are of serious concern for human health, but the actual state of particulate matter in a subway environment has not been elucidated. Previous toxicological and epidemiological studies have shown that exposure to subway particles has significant effects on *in vitro* reactive oxygen species generation and oxidative stress, and on *in vivo* fibrinogen and regulatory T cells; however, no clinically significant effect has been found so far. Generally, PM_{2.5} concentrations in subway platforms range from the outdoor levels to as high as exceeding 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Subway particles contain iron and many other reactive metals that would be associated with human health. Further epidemiological study should take the difference in PM_{2.5} concentrations in subway environment of each station into account. EU and some other countries have already started to take serious actions to reduce the particles in subway environment. However, the ministry responsible for managing the air quality in subway environment is currently not clear in Japan. It is required to promote intergovernmental industry-government-academia collaboration including legislation to solve the subway environment problem as soon as possible.

Key words:

Subway, Platform, PM_{2.5}, Iron Particles, Brake Dust

原 著

看護師を対象としたアナフィラキシーショックに関するアンケート調査 －2010年から2018年の推移－

木村友之¹⁾、鈴木慎太郎¹⁾、田崎俊之²⁾、木村佳代子³⁾、佐藤裕基¹⁾
山本成則¹⁾、江波戸貴哉¹⁾、菅沼宏光¹⁾、賀嶋絢佳¹⁾、秋本佳穂¹⁾
松永智宏¹⁾、金子佳右¹⁾、佐藤春奈¹⁾、宇野知輝¹⁾、内田嘉隆¹⁾、神野恵美¹⁾
平井邦朗¹⁾、宮田祐人¹⁾、本間哲也¹⁾、大田 進¹⁾、山本真弓¹⁾、渡部良雄¹⁾
楠本壮二郎¹⁾、田中明彦¹⁾、相良博典¹⁾、松川正明²⁾

1) 昭和大学医学部 内科学講座 呼吸器アレルギー内科部門

2) あそか会あそか病院 内科

3) あそか会あそか病院 看護部

要 旨

【背景】アナフィラキシーショックは全ての看護師が遭遇する可能性があり、救急対応を要する病態である。その知識や治療法は医師だけでなく医師以外の看護師を含むメディカルスタッフにも普及していることが望ましい。

【目的】同一の施設に勤務する看護師を対象にアナフィラキシーショックの基本的事項に関する質問を行い、8年間で知識の習熟度に変化が見られるか調査した。

【方法】2010年と2018年にあそか病院に勤務する看護師に質問票を配布し、集計して得られた結果を上記の2年度間で比較調査した。

【結果】アナフィラキシーショックという病名・定義に関する認知度、プレホスピタルケアとしてのアドレナリン自己注射薬の認知度、医療機関での発症例における第一選択薬としてのアドレナリンの重要性に関する認識が、8年間で向上していた。

【考察】2010年から2018年の8年間で、アナフィラキシーショックに関する知識は看護師にも浸透しつつある。しかし、未だに十分な状況とはいえず、専門領域の学会あるいは医療機関が企画する講習会などを介して、継続的に啓発を図ることが望まれる。

キーワード：アナフィラキシー、アドレナリン、アドレナリン自己注射薬(エピペン[®])、看護師、プレホスピタルケア

〒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医局

鈴木慎太郎

TEL: 03-3784-8532

FAX: 03-3784-8742

E-mail: szshintr@med.showa-u.ac.jp

諸言

アナフィラキシー（以下、ANA）は外来物質の侵入により生じる急激な生体反応であり、皮膚や粘膜、呼吸器、循環器など多臓器に障害を来す重篤な病態であり、ときにショックに至り生命を脅かすことがある¹⁾。

再発を防ぐためには、アレルギー専門医が主体となり、原因を同定し回避するように患者を指導することが重要であるが、食物の誤食や薬剤間の交差反応などにより予期し得ず再発を繰り返す症例も少なからず存在する。ANAは医療機関の内外を問わず発症し、医師だけでなく全ての看護師が遭遇する可能性がある病態であり、目の前で生じた際に適切な処置・治療を速やかに施行することが求められる救急の病態である。

その一方で、2011年に世界アレルギー機構(World Allergy Organization, WAO)がANAの判断基準¹⁾²⁾を作成するまでは、明確な診断基準が示されてこなかったため、各施設で独自の診断基準が設けられていたり、ANA以外の病態として誤診されたりしていた。それ以前は医学部や看護学校などの卒前教育でその対処法を教育する機会も殆ど存在しなかった。上記の診断基準や、それを基に作成された本邦におけるANAに関する診療ガイドライン³⁾(以下、GL)の普及により、ANAに関する知識は徐々に浸透してきた、と考えられている。

しかし、ANAに関する知識や治療・対処方法が看護師にどの程度普及・浸透しているのか調査した研究は乏しく、一定期間でそれらがどのように変化したかを調べた文献はほぼ皆無である。

そこで、著者らは2010年にあそか病院(当時254床、二次救急医療機関)に勤務する看護師を含めた医療従事者を対象にANAに関する基本的な医学知識についてアンケート調査を行った。全ての医療従事者、とくにベッドサイドで患者に接する機会がもっとも多い看護師で、ANAに関する認知度は予想以上に低い結果が示された⁴⁾。患者療養の世話をを行い、医師の診療補助を担う看護師の役割はANA患者でも大きく、我々は上記の結果をアレルギー診療上の問題点として着目した。2018年(当時254床、うち38床は療養病

床)に再度、同一の施設で同じアンケート調査を看護師のみを対象に行う機会が得られ、2010年から2018年の8年間にアナフィラキシーに関する知識の啓発がどの程度進んだのかについて調査することが可能となった。

研究方法

【対象・調査期間】

社会福祉法人あそか会あそか病院(東京都災害拠点医療施設、東京都二次救急医療機関)に勤務・従事する20歳以上の看護師150人に、回答者の属性や背景について尋ねる設問1つと、ANAに関する基本的な知識について尋ねる4つの設問(択一式)からなる質問票(図1)を配布した。質問票は無記名方式で、対象者の個人情報やプライバシーが記載・漏洩されないよう配慮した。アドレナリン自己注射薬の処方頻度は大都市圏と過疎部で差があるのではないかと著者らは推察していたため、出身都道府県を記入する欄を設けていたが、要配慮個人情報と考え、解析する対照データから除外した。2010年8月16日から各部署に配布し、2010年8月16日～10月15日の期間で回答を受け付けた。回答、提出については任意とした。同様のアンケート配布を2018年8月16日から各部署に配布し、2018年8月16日～10月15日の期間で回答を受け付けた。

【研究に対する倫理的配慮】

本研究はあそか病院倫理委員会の承認を得て実施した。質問票は無記名式とし、データの保存・解析にあたり回答者の個人情報やプライバシーの保護に努めた。

結果

回答者の主たる勤務部署(図2)

2010年では配布した150人のうち91人(61%)から結果の解析に有効な回答が得られた。対象者の年齢範囲は20歳～62歳で、

この質問用紙は表面と裏面があります。お手数ですが、以下の全ての質問についてよくお読みになり正確にお答えください。答えが複数になる場合にはあてはまるもの全てをお答えください。

Q1. あなたの年齢、性別、現在の居住地、出身都道府県、職種（所属先）を教えてください。

年齢 _____ 歳 性別 (男性 / 女性)

現在の居住地: _____ (都・県)

出身地: _____ (都・県・府・道)

職種: (看護師 / 看護助手 / 医師 / 薬剤師 / 栄養士 / 医療事務職)

→ 看護師の場合: (病棟勤務(階) / 外来勤務(階) / 手術室)

Q2. 職種が看護師または医師の方に伺います。患者さんを診察する際に、食物アレルギーの既往歴を確認しますか。
最も近い答えを○で囲んでください。

1 必ず聞いて、原因(疑い含む)や症状まで確認する 2 必ず聞か、原因(疑い含む)だけを確認する

3 時々聞か、忘れることもたまにある 4 ほとんど確認しない 5 自分から確認したことはない

Q3. 「アナフィラキシー」あるいは「アナフィラキシーショック」という言葉を知っていますか？
あてはまるものを○で囲んでください。(複数回答可)

1 他人に説明できるくらい詳しく知っている 2 だいたいの意味は知っている

3 名前を聞いたことがある 4 全く知らない 5 かかったことがある

Q4. 職種が看護師または医師の方に伺います。重症の「アナフィラキシー(ショック)」で第一選択となる治療薬は以下のうち、どれでしょうか？(回答はひとつのみ) 周りの人に聞いたり、教科書を調べずにお答えください。

1 副腎皮質ステロイドホルモン 2 気管支拡張薬 3 強カミノファーゲンC 4 アドレナリン(エピネフリン)

5 抗アレルギー薬(抗ヒスタミン薬) 6 このなかには答えがない 7 わからない

Q5. 「アナフィラキシーショック」の治療薬にエピペン®という携帯型自己注射薬が日本でも処方されています。その薬に対する知識についておたずねします。あてはまるものを○で囲んでください。(複数回答可)

1 他人に説明できるくらい詳しく知っている 2 だいたいどんな薬か知っている

3 名前を聞いたことがある 4 全く知らない 5 処方されたことがある

6 自身が使った(打った)ことがある 7 他人が打とうとするのを介助したことがある

図1 アンケート内容

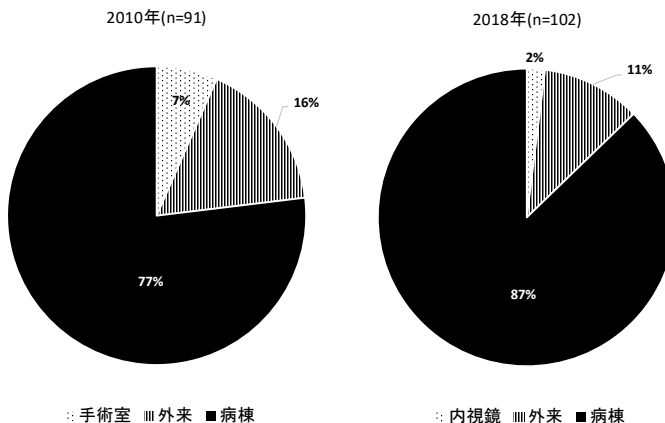


図2 回答者の主たる勤務部署

2010年および2018年に実施したアンケートに回答した看護師の主たる勤務部署の分布である。

平均年齢は 38.0 ± 10.5 歳だった。性別は男性8名、女性83名だった。勤務する部署については病棟70人、外来15人、手術室6人であり、各々77%, 16%, 7%の分布を示した。2018年では配布した150人のうち102人(68%)から結果の解析に有効な回答が得られた。対象者の年齢範囲は20歳～62歳で、平均年齢は 32.7 ± 12.5 歳だった。性別は男性7名に対して女性94名と明らかに女性が多くを占めた。勤務する部署については病棟88人、外来11人、手術室2人であり、各々87%, 11%, 2%の分布を示した。

担当する患者にアレルギーに関する問診を行っているか？ (図3)

患者への診察(問診)の際に食物アレルギーや薬剤過敏症について確認するかどうかの質問に対して、2010年では66%の対象者が「必ず確認する」と回答したのに対し2018年では83%の対象者が必ず確認するようになった。しかし残りの17%の対象者は、「時々聞くが忘れる」、「ほとんど確認しない」「自分から確認しない」など、情報収集に対する姿勢が依然として不十分であった。

ANAショックという用語についての知識の有無 (図4)

「ANA (ANAショック)」という用語についての知識の有無に関する質問に対しては、95%の対象者が「だいたい知っている」「詳しく知っている」と回答した。2010年は92%であり、僅かながら増加していた。また、2010年にANAショックについて「全く知らない」と回答した者は2%存在したが、2018年には0%に減少した。しかし、依然として5%が「名前を知っている」程度の知識であり、知識の深さ(程度)には依然職員間で差があることが伺えた。

ANA (ANAショック) に対する第一選択となる治療薬に関する質問 (図5)

つぎにANA (ショック) に対する第一選択となる治療薬に関する質問では、2010年では「アドレナリン」と回答した正解者は全対象者の49%にとどまっていたが、2018年にはその正答率は66%と大幅に増加した。誤った回答で最も多かったのは2010年当時、副腎皮質ステロイドで34%だったが、2018年に「副腎皮質ステロイド」との回答した者が

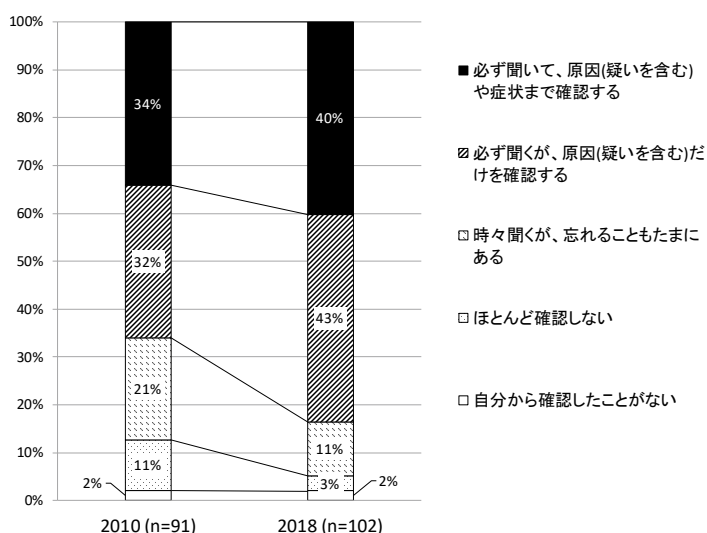


図3 担当する患者に行うアレルギーに関する問診の程度

8%程度存在した。

アドレナリン自己注射薬に対する知識についての質問 (図6)

主に院外での「ANAショック」発症時における緊急治療薬（プレホスピタルケア）としてのアドレナリン自己注射薬に対する知識についての質問を設けた。2010年当時は「全く

知らない」と回答した者の割合が全体の69%を示していたが、2018年には12%に大幅に減少し、全体の「だいたいどんな薬なのかは知っている」「詳しく知っている」と答えたのは53%と過半数を超えるようになった。また、受け持ち患者あるいは家族などに対しての使用経験のある対象者も1%であるが存在するようになった。

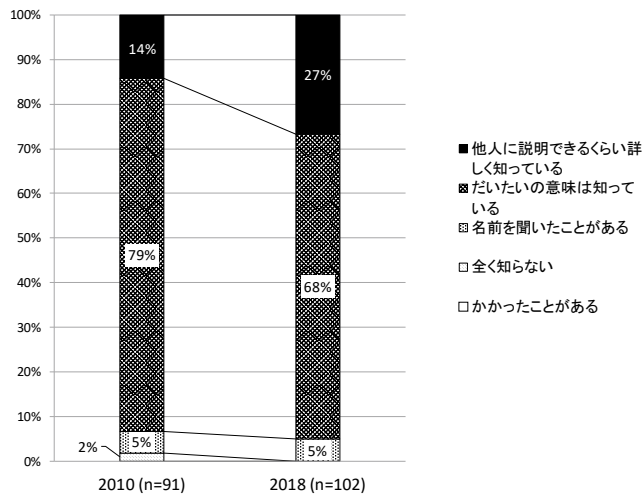


図4 アナフィラキシーショックという用語についての知識の程度

どちらの年度もANAに罹患したことがあった者はいなかった。

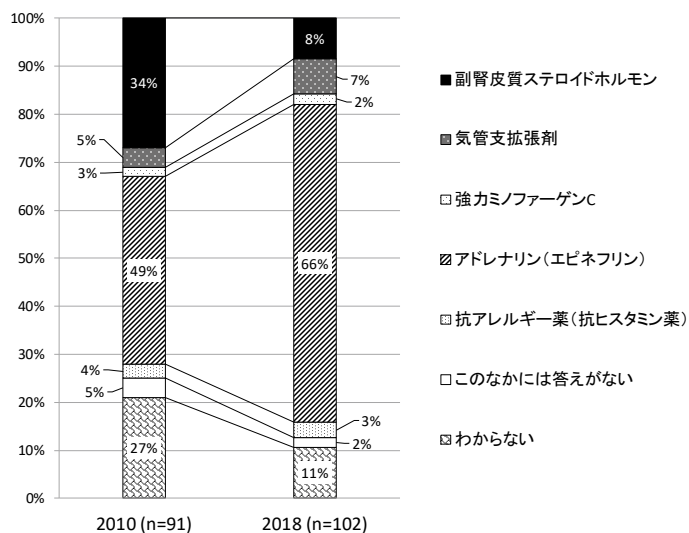


図5 アナフィラキシー(ショック)に対する第一選択となる治療薬に関する質問

看護師を対象としたアナフィラキシーショックに関するアンケート調査

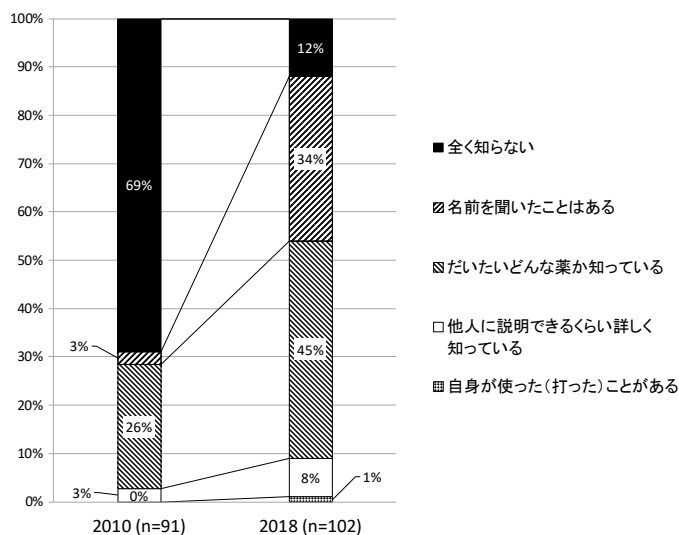


図6 アドレナリン自己注射薬（エピペン®）に対する知識についての質問

アドレナリン自己注射液に対する認知度が大幅に増加した。質問票の回答肢5「処方されたことがある」、7「他人が打とうとするのを介助したことがある」を選択した対象者はいなかった。6「自身が使った(打った)ことがある」(1%, 2018年)の回答は、目の前のアナフィラキシー患者を治療するために注射を介助した、との意である注釈が回答者からあった。

考察

ANAは看護師が遭遇する可能性の高い致死性の疾患であり、診断の迅速性と正確性、適切な処置・加療の実施が求められる。しかしながら、2011年にWAOがANAの判断基準を作成するまでは明確な診断基準が示されてこなかったため、各施設で独自の診断基準が設けられていたり、ANA以外の病態として誤診されたりしていた。実際に2010年に我々が単一施設で施行したアンケート調査ではANAに対する知識の修得度は看護師として十分とは言えない結果であった。

それ以降は本邦でもGLが作成され、徐々に知識や治療・対処方法は普及されているようだが、実際にANAに関する知識や治療・対処方法が看護師にどの程度普及・浸透しているのか調査した研究は乏しい。一定期間でそれらがどのように変化したかを調べた文献はほぼ皆無であるため、今回我々は、同一の施設において再度同じ内容のアンケート調査

を行い8年間の経過を追った。単一施設における研究ではあるが、本邦における看護師のANAに関する知識の習得度を経年的に追跡し得たことで貴重な結果が得られた。

看護師にはANAやアドレナリン自己注射液に関する知識が備わっていて当然、という考え方に拠るものなのか、看護師を対象としたANAに関する知識習熟度を調べた報告は稀少である。同様の調査は学校教員を対象とした研究のみが検索可能であった。「食物によるアナフィラキシーを「よく知っている」と回答した養護教諭は87.3%であったが、アドレナリン自己注射液を詳しく知っているものは4.2%と少なかった⁴⁾。本研究の結果から、看護師は学校教員に比べてANA、アドレナリン自己注射液に関する知識習熟度が高いことが示唆されたが、著者らの事前予測に比べ正答率が低く、ANAに関する更なる教育・啓発の必要性が示唆された。日常の医療現場でもアドレナリンの筋注などの処置の役割は

主に医師が担っていることが多く、経験事例の少なさも低い正答率に関係しているのではないかと考えた。

ANAに対する第一選択薬としてはアドレナリンがGLに記載されている。2010年の調査で、ANAに対する第一選択薬としてアドレナリンを選んだ看護師は39%と多くなかった。その理由としては、2010年当時にアドレナリンは市販されていた薬剤の商品名「ボスミン®」や旧称の一般名「エピネフリン」などが依然として普及していたことが考えられた。また、アンケート結果をみた看護師について意見を求めたところ「古い看護教本の一部で治療薬はステロイドと記載されていた」や「アドレナリンは劇薬なので重篤な状態に限定して使用する薬剤である、と同僚から指導を受けた」などの意見が挙がっており、当時はANAの対処法について正しい教育や研修が行われてなかった背景も存在したのではないかと推察した。2010年と2018年の間に、国際的には2011年にWAOのANA GLが、本邦では前述の通り2014年に日本アレルギー学会からANA GLが刊行された。また、2011年にはアドレナリン自己注射薬が

薬価収載され、保険適用となった(図7)。それに伴い処方医に対する講習が義務付けられるようになり、患者にも使用方法・保管に関する啓発用のDVDの閲覧が行われるようになった。2003年に厚生労働省(当時、厚生省)がハチによるANAに対して国内におけるアドレナリン自己注射液の使用を承認して以来、2018年までのアドレナリン自己注射液の使用に関する学術報告を医学中央雑誌(<https://search.jamas.or.jp>, 2020年1月29日閲覧)で検索したところ(「エピペン」and「使用」), 2013年頃より件数は急増しており、当該の時期より本邦におけるアドレナリン自己注射液の重要性やANAに関する医師、看護師の関心が増してきたことが推察される。また、同様に2003年から2018年の期間で、「アナフィラキシー」で検索したところ、2010年頃より報告数が漸増している傾向が示された。学術誌に発表された文献で、GL刊行後に医師をはじめとする看護師のANAに関する認識、知識の習熟度が改善したとする報告は見られず、またGLの普及に伴う看護師の行動変容に関する記述も乏しい。しかしながら、こうした国内の動向から推察する

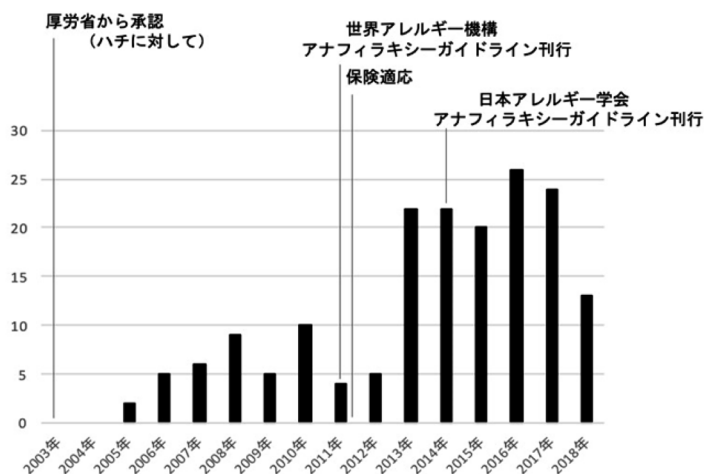


図7 医中誌にて「エピペン」「使用」で検索して検出された演題・文献数

WAOのアナフィラキシーガイドライン刊行後から学術発表等の件数が増加している。

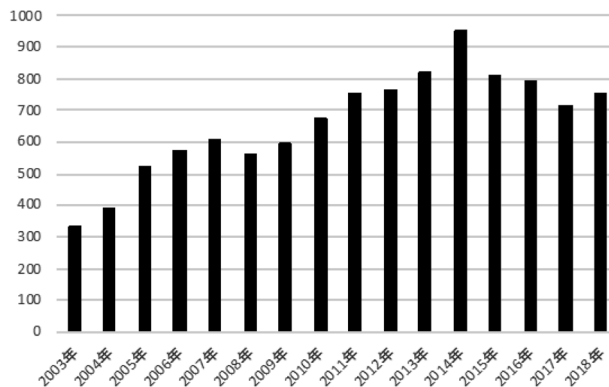


図8 医中誌にて「アナフィラキシー」で検索して検出された演題・文献数
(2020年1月29日に検索した)

2010年頃より演題や文献数が漸増していた。

2003年から増加傾向であった演題・分件数は2007年に一度ピークを迎えたが

図7同様2010年にWAOのアナフィラキシーガイドライン刊行後から再増加した。

と、本研究の調査期間内に医師、看護師のANAに関する学術的関心が緩やかではあるものの向上しているのではないかと考えた。上記の経緯が本研究の結果に関与した可能性は証明できないが、本邦におけるANAに対する知識の習熟度や、アドレナリン自己注射薬の重要性に関する認識は全国的に改善しているものと推察される。2010年から2018年の期間内に、研究対象施設において定期的なANAに対する研修等は行われていなかったにもかかわらず正答率が上昇したことも上記の経過を示唆しているのかもしれない。

しかし、緊急性を要する疾患に対する正答率が本邦で最も多い医療従事者である看護師を対象にして66%というのは十分な結果とは言えない。近年、普及がめざましく、市民・バイスタンダーの使用による救命事例も増えてきている。Basic life support (BLS) やAEDによる除細動は繰り返しの地域における講習への参加により、その技能が向上することが示されている⁵⁾。バイスタンダーに心肺蘇生を実施されたのは2005年には50.0%だった割合が、2012年には86.2%と増加していた。また、バイスタンダーにAEDで除細

動されたのは2005年には7.1%だったのが、2012年は62.1%と大きく増加していた⁵⁾。これに伴い、1か月後の社会復帰割合も2005年は28.6%、2012年は58.6%と改善していた。こうした事例からも、ANAに関する対処法の習熟度のさらなる改善には、医療機関や地域が連携して、常に最新の医療知識を学修・研修させる機会を設け、知識や技能の定着を図ることが重要である。近年はメディカルスタッフ向けの講習が盛んに企画・開催されており、アレルギーに関連する諸学会への参加や小児臨床アレルギー学会におけるアレルギーエデュケーターといった専門資格の取得を目指すことも生涯学習につながる。学校教員を対象とした、ANAやアドレナリン自己注射薬に関する講習の効果を調査した文献には、受講回数の少なさが知識の定着には悪影響を及ぼしていることが示されているため⁶⁾、繰り返し学修する機会を提供すべきであろう。また、軽症～中等症のANAの場合、病態の過小評価により救急要請の頻度が低下することも示されており、ANAの多彩な症状やそれらの時間経過をよく観察して、目の前の患者の重症度にあった行動をとれるよう

に訓練することが重要である。ANAの症例に不適切な量のアドレナリンが静脈注射されたことによる死亡事故は時折発生している。アドレナリンが第一選択薬としての知識の定着に加えて、投与経路・投与量についてなど適切な治療介入が行われるような周知が望まれる。

今回施行したアンケート調査は同施設で施行したアンケート調査であるが、完全に同じ母集団とは言えない(職員の異動、いれかわりなど)。アンケートも回答時間の制限がなく、教科書などで調べてから記入する時間もあった可能性があり、正確性にかかる面があったかもしれない。あそか病院は8年間のうち2017年より経営母体が変わり、療養病床が増えたため、救急疾患に対する職員の意識も変化があった可能性があり、結果に影響を及ぼした可能性が推察された。医療行為に関わる技術や知識は教科書を読んだだけでは修得できず、実際に当該の病態を呈した患者の臨床経験が影響しやすい。本研究では、ANAに関する知識を問う設問肢に自身の罹患経験を尋ねる項を設置したが、医療従事者として患者を経験したかどうか、その頻度がどのくらいなのかを十分に聞き取れていない。看護師におけるANAの知識、診療技術の向上にどのような臨床経験と啓発活動が必要なのかを調べるのが今後の研究課題である。

(本論文の要旨は第68回日本アレルギー学会学術大会(2019年6月、東京)で発表した。)

謝辞

データ収集にご尽力いただきました、あそか病院看護部には深く御礼申し上げます。

利益相反(conflict of interest)に関する開示:本研究に関連した開示すべきCOIはありません。

文献

- 1) Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J 2011; 4: 13-37.
- 2) Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 587-93.
- 3) Anaphylaxis 対策特別委員会. アナフィラキシーガイドライン. 東京:一般社団法人日本アレルギー学会, 2014.
- 4) 鈴木 慎太郎, 田崎 俊之, 木村 輝明 ほか. 医療従事者を対象としたアナフィラキシーに関するアンケート調査アレルギーの臨床. 2011; 31: 929
- 4) 鉄穴森 陽子, 水羽 陽子, 坂井 堅太郎. 小学校におけるエピネフリン自己注射液の認知状況. アレルギー. 2007; 56: 397.
- 5) 清原 康介, 西山 知佳, 木口 雄之 ほか. 運動中に発生した心停止に対する市民救命行為と予後の年次推移. 日本循環器病予防学会誌 2017; 52: 184
- 6) 村井 宏生, 藤澤 和郎, 岡崎 新太郎ほか. エピペン®実技指導を加えた食物アレルギーに関する講習会は、学校関係者のアナフィラキシー対応意識を改善する. 日本小児アレルギー学会. 2013; 27: 566-573.

Questionnaire survey on anaphylactic shock for nurse: changes in proficiency on anaphylaxis from 2010 to 2018.

Tomoyuki Kimura¹⁾, Shintaro Suzuki¹⁾, Toshiyuki Tasaki²⁾
Kayoko Kimura³⁾, Hiroki Sato¹⁾, Shigenori Yamamoto¹⁾, Takaya Ebato¹⁾
Hiromitsu Suganuma¹⁾, Ayaka Kashima¹⁾, Kaho Akimoto¹⁾
Tomohiro Matsunaga¹⁾, Keisuke Kaneko¹⁾, Haruna Sato¹⁾, Tomoki Uno¹⁾
Yoshitaka Uchida¹⁾, Megumi Jinno¹⁾, Kuniaki Hirai¹⁾, Yoshito Miyata¹⁾
Tetsuya Honma¹⁾, Shin Ota¹⁾, Mayumi Yamamoto¹⁾
Yoshio Watanabe¹⁾, Sojiro Kusumoto¹⁾, Akihiko Tanaka¹⁾
Hironori Sagara¹⁾, Masaaki Matsukawa²⁾

1) Department of Medicine, Division of Allergology and Respiratory medicine, School of Medicine, Showa University, Shinagawa, Tokyo, Japan

2) Department of Internal Medicine, Asoka Hospital, Koto, Tokyo, Japan

3) Nursing department, Asoka Hospital, Koto, Tokyo, Japan

Abstract

Anaphylactic shock is an emergency disease that is encountered by nurse. Knowledge surrounding anaphylactic shock and its treatment should be disseminated not only to physicians, but also to non-physician healthcare providers, especially nurse. We administered a questionnaire to nurses working at the same hospital. All questions centered on the nurses' basic understanding of anaphylactic shock, and the questionnaires were administered twice: in 2010 and 2018. The objective of this study was to determine whether there was a change in the nurses' knowledge proficiency over the intervening eight years.

A questionnaire was distributed to nurses working at Asoka Hospital in 2010 and 2018. We compared the results obtained during each of the two years.

The awareness of the term and definition of anaphylactic shock, the awareness of adrenaline auto-injector (EpiPen[®]) as a prehospital care measure, and understanding of the importance of epinephrine as a first-line drug in cases of onset at medical institutions increased during the eight years between the two surveys.

In the eight years between 2010 and 2018, knowledge about anaphylactic shock had been disseminated to nurses; however, knowledge gaps remain. Therefore, we must continuously raise awareness through engagement with the academic societies of allergology or practical training at workshops organized by medical institutions.

Keywords:

anaphylaxis; adrenaline; adrenaline auto-injector (EpiPen[®]); nurse; prehospital care

原 著

川崎市内におけるPM2.5／光化学オキシダントと 成人喘息有病率の経年的変化の関連性と罹患率・有病期間の経年変化

高柳良太、坂元 昇

川崎市立看護短期大学

要 旨

今回、川崎市における過去10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成人喘息の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成人喘息の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成人喘息有病率とそれぞれのPM2.5濃度と光化学オキシダント濃度については、統計的に有意な相関関係は確認できない。これらの結果は小児喘息と同様であった。ここ10年の大気汚染指標が環境基準をおおむね満たしている状態においてはこれらの汚染物質は小児においても成人においても喘息発症の要因にはならないことが強く推察される。また有病率と罹患率から各区の毎年の有病期間を算出した。市全体では9～14年であるが、川崎区では約21～40年と他の区に比較して長くなっている。これは川崎区の75歳以上の有病率が他の区と比較して高いことが影響していると思われる。これは高齢者の喘息がしばしば重症化・遷延化しやすいという臨床知見を裏付けている。また成人喘息患者の新規登録件数が特定の医療機関に集中しているということは医療費の助成が医師による喘息の診断を促進させ、また医師による喘息診断根拠の違いが大きいことを示唆していると思われる。また医療費助成を行うことにより未受診の潜在患者の積極的掘り起こしにつながっている可能性や、さらに患者にとっては継続的受診を容易にさせている可能性も否定できない。

キーワード：大気汚染物質、成人喘息、有病率、罹患率、有病期間

〒212-0054

神奈川県川崎市幸区小倉4-30-1

川崎市立看護短期大学

高柳良太

坂元 昇

Tel：044-587-3500

Fax：044-587-3506

Email：r-taka@kawasaki-nursing-c.ac.jp

sakamoto-n@kawasaki-nursing-c.ac.jp

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)}。このことから大気汚染が喘息の増悪もしくは発症に一定の影響を与えていることを否定するものではないが^{5), 6)}、少なくとも最近の環境基準を満

たしてきているわが国の低濃度汚染状況下においては喘息発症の主要な要因であると言
い難いと思われる^{1), 7)}。特に喘息に影響を与
えているとされている大気汚染物質として近
年注目を集めているPM2.5と光化学オキシダ
ントについては、環境基準を超える短期的な
暴露と喘息増悪との関係を示唆する報告は多
くある^{8), 9)}。長期的な影響として欧米諸国に
おける研究では、PM2.5が高濃度の地域に居
住している人は喘息の有症率や発症率が高い
ことが報告されている^{10), 11), 12), 13)}。我々は前
回の研究で川崎市の毎年の喘息有病率の調査
と大気汚染指標との比較研究から小児喘息有
病率とPM2.5と光化学オキシダントとの間に
相関が認められないことを明らかにした¹⁴⁾。

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
(以下喘息患者)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)¹⁵⁾の中から成人喘息有病率の経年推移と
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¹⁶⁾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。

また成人喘息では無治療・無症状を続ける
長期寛解状態に至ることは容易ではないと言
われているが^{17), 18)}、慢性疾患の罹患率の調査
が難しいために、実際に成人喘息の有病期間
を調べた大規模な一般集団における研究は見
当たらない。今回医師会調査により10月一か
月間の喘息での受診者数を地域の対象人口で
除したものを有病率(人口千対)とし、一方川
崎市成人喘息患者医療費助成制度(以下、医療
費助成制度とする)による毎年の医療費助成制
度新規認定者主治医診断報告書数(以下、医療
費助成制度による新規登録患者数)を地域の対
象人口で除したものを罹患率(人口千対)とし
て計算した。この有病率を罹患率で除すること
により有病期間の算出を試みた。

II 川崎市におけるPM2.5と光化学オキシ ダント濃度と成人気管支喘息有病率の調査

1 調査対象

2009年から2018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)。ま
た医療費助成制度による毎年の新規登録患者
数を対象とした(表2)

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%
	2010	84	77	91.7%	46	39	84.8%
	2011	81	79	97.5%	48	42	87.5%
	2012	81	74	91.4%	50	41	82.0%
	2013	79	69	87.3%	51	45	88.2%
・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	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	47	97.9%
	2018	72	66	91.7%	48	47	97.9%
調査時期および期間 ・10/1～10/31の1ヶ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。							

表2 成人喘息医療費助成制度の申請数の経年・各
区別表

年度	川崎区	幸区	中原区	高津区	多摩区	宮前区	麻生区	市全体
2009	111	93	94	112	85	184	118	797
2010	95	54	85	94	103	164	222	817
2011	84	58	64	110	106	177	343	942
2012	120	79	74	150	181	286	484	1,374
2013	104	73	93	115	153	248	425	1,211
2014	123	82	96	124	136	195	379	1,135
2015	100	69	98	127	135	215	332	1,076
2016	117	92	80	110	125	227	204	955
2017	83	80	119	111	136	187	245	961
2018	105	108	175	139	119	207	340	1,193

2 対象疾病

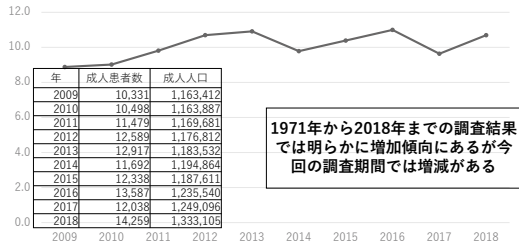
上記医療機関や制度で取り扱った気管支喘
息患者(以下喘息患者とする)を対象として、
喘息性気管支炎、肺気腫、慢性気管支炎を除
外した。

3 調査時期

2009年から2018年までの毎年10月1日
～31日の1カ月間に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喘息患者
のうち20歳以上の成人喘息患者を対象とし
た(表3)。また2009年から2018年までの医

療費助成度の毎年の新規の申請数を対象とした(表2)

表3 川崎市内における成人喘息有病率(人口千対)の経年変化



4 有病率、罹患率、有病期間の定義

毎年10月1日～31日の1か月間に市内の医療機関を受診した成人喘息患者数を居住している地域の成人人口で除したものを成人喘息有病率とし、また医療費助成制度による毎年の新規登録患者数を同様に居住している地域の成人人口で除したものを成人喘息罹患率とした。

さらに疾病の状態が定常的な発生状況と有病期間が長く致死率が極めて低い場合、ある程度大きな集団であれば、有病率は罹患率と有病期間の積に等しいと考えられていることから¹⁹⁾、この研究においても成人喘息有病率を成人喘息罹患率で除することにより成人喘息有病期間の算出を試みた。

5 PM_{2.5} (μg/m³) と光化学オキシダント (ppm) 測定値

今回の研究調査では、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¹⁶⁾。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、一般環境大気測定局のものしかない。

III 結果

1 成人喘息有病率(人口千対)の経年変化(図1)

この10年間で、川崎区の成人喘息有病率は13.9から20.0の範囲で増減を繰り返しており、高津区は7.2から8.7の範囲で小さな増減を繰り返している。両区間の成人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($r=0.193$, $t=0.555$, $p=0.594$)。よって、川崎区と高津区の成人喘息有病率の推移については、統計的には関連性があるとは考えられない。

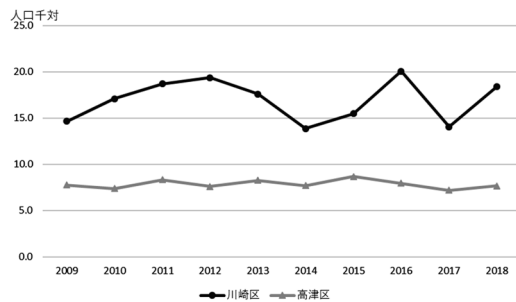


図1 成人喘息有病率の経年変化

2 PM_{2.5}濃度(μg/m³)の経年変化(図2)

この10年間で川崎区の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。図からも川崎区と高津区の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($r=0.756$, $t=3.266$, $p=0.011$)。

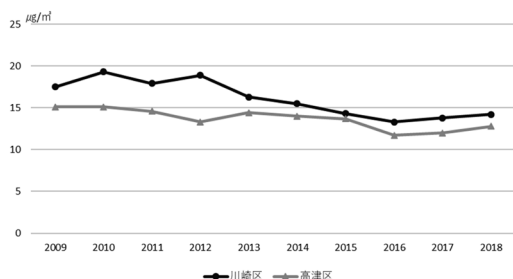


図2 PM2.5濃度の経年変化

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年間川崎区は0.025から0.027、高津区は0.030から0.031と、ほぼ変化がない状況といえる。図から、川崎区と高津区の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 ($r=0.776$, $t=3.480$, $p=0.008$)。

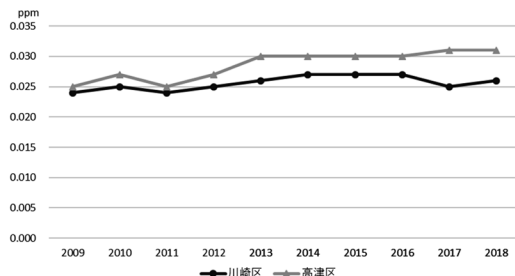


図3 光化学オキシダント濃度の経年変化

4 成人喘息の有病率 (人口千対) とPM2.5濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) (図4)

川崎区の成人の喘息有病率は13.9から20.0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。川崎区の成人の喘息有病率とPM2.5濃度については、統計的にも有意な相関関係は確認できない ($r=0.157$, $t=0.450$, $p=0.665$)。

高津区の成人の喘息有病率は7.2から8.7の範囲で増減を繰り返し、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成人の喘息有病率と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 ($r=0.213$, $t=0.617$, $p=0.554$)。

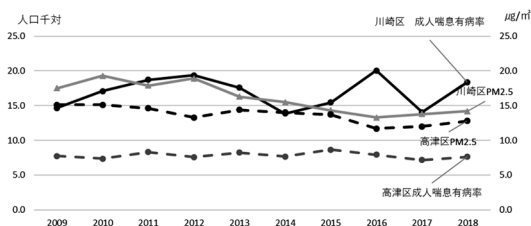


図4 川崎区と高津区の成人喘息有病率とPM2.5濃度の経年変化

5 成人喘息の有病率 (人口千対) と光化学オキシダント濃度 (ppm) (図5)

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増減繰り返しているが、ほぼ一定とも言える。図から見ても、成人の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成人の喘息有病率との間に統計的にも有意な相関関係は確認できない。(川崎区： $r=-0.008$, $t=0.021$, $p=0.984$ 高津区： $r=-0.064$, $t=0.181$, $p=0.861$)

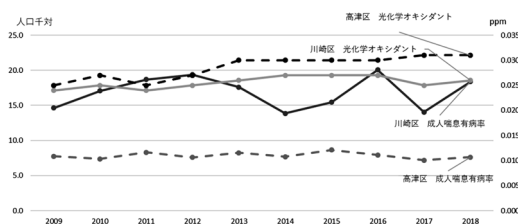


図5 川崎区と高津区 成人喘息有病率と光化学オキシダント濃度の経年変化

6 年齢階級別成人喘息有病率の経年推移 (図6)

この10年間の川崎市の年齢階級別の成人喘息有病率の変化を見ると、年齢階級が上昇するとともに有病率は上昇し、20～44歳の年齢階級で最も低く75歳以上の高齢者が最も高くなっている。これは区別に見ても同様である。各年齢階級においては一貫して川崎区の有病率が高いことがわかる。特に川崎区の高齢者の有病率は他に比べて際立って高い。また麻生区のみで35歳～44歳に軽いピークが認められる。

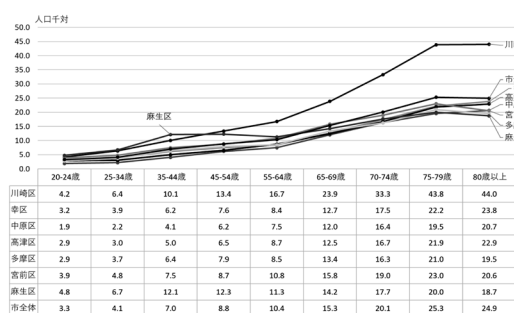


図6 各区別年齢階級別成人喘息有病率(人口千対) 10年間平均

7 10年間の成人喘息有病率と成人喘息罹患率の経年推移の区間比較 (図7、図8、表2、表4)

成人喘息有病率(人口千対)は2009年から2018年の10年間に市全体では8.9～11.0(変動幅2.1)、川崎区は13.9～20.0(変動幅6.1)、幸区は7.7～10.7(変動幅3.0)、中原区は5.6～6.9(変動幅1.3)、高津区は7.2～8.7(変動幅1.5)、多摩区は7.1～9.6(変動幅2.5)、宮前区は9.3～12.7(変動幅3.4)、麻生区は6.8～15.5(変動幅8.7)の変化が認められ、麻生区の変化が際立って大きいことが分かる。

一方成人喘息罹患率(人口千対)は2018年の10年間に川崎市全体としては0.48～0.69(変動幅0.28)、川崎区0.43～0.68(変動幅0.25)、幸区0.42～0.73(変動幅0.31)、中原区0.33

～0.78(変動幅0.45)、高津区0.53～0.83(変動幅0.30)、多摩区0.48～1.0(変動幅0.54)、宮前区0.94～1.6(変動幅0.67)、麻生区0.87～3.48(変動幅2.61)の変化が認められ、麻生区の変動幅が際立って大きい。

成人喘息医療費助成制度の市全体の申請件数は、2012年度に1374件であった。そのうち最多の医療機関である麻生区のA診療所の申請件数は、412件で市全体の約30%を占めていた。次に多いのは宮前区のB診療所で、申請件数77件(市全体の約5.6%)であっ

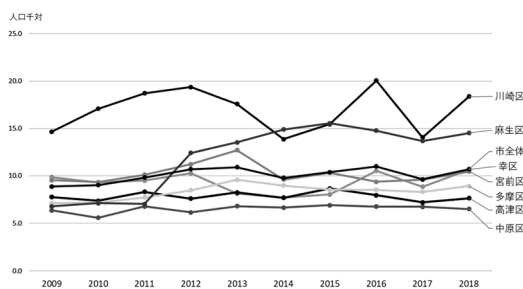


図7 成人喘息有病率の経年推移の区間比較

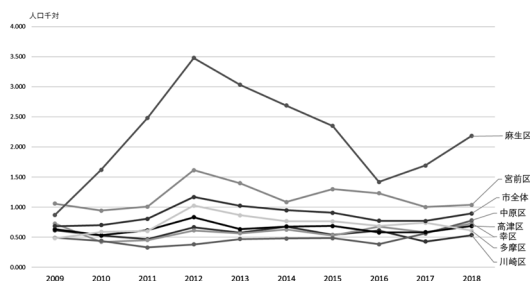


図8 成人喘息罹患率(人口千対の助成制度による1年間の患者数)

表4 成人喘息医療費助成制度の申請件数の経年・特定医療機関の表

医療機関	区	開業年	2012年		2013年		2014年		2015年		2016年		2017年		2018年	
			件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
A診療所	麻生	2010	412	30.0%	369	30.5%	311	27.4%	264	24.5%	133	13.9%	144	15.0%	133	11.1%
B診療所	宮前	2000	77	5.6%	73	6.0%	53	4.7%	80	7.4%	99	10.4%	85	8.8%	84	7.0%
C診療所	麻生	2015									18	1.9%	61	6.3%	141	11.8%
D診療所	中原	2017											40	4.2%	119	10.0%
川崎市合計			1374	100%	1211	100%	1135	100%	1078	100%	955	100%	961	100%	1193	100%

た。この2ヶ所の診療所で、市全体の申請件数の約36%も占めていた。A診療所の件数は減少傾向であるが、2015年度まではこの2カ所の診療所で市全体の申請件数の30%強を占めていた。患者申請の実績のある医療機関（病院と診療所で以下同様）は毎年180～190ヶ所程度で推移しており、麻生区、宮前区のこの2診療所の申請数は極めて突出している。

2016年度までは市全体の申請件数は減少傾向であったが、2017年度からは増加に転じている。2017年度以降は、前述のA、Bの2つの診療所に加え、2015年に麻生区に開業したC診療所と、2017年に中原区で開業したD診療所を合わせた4ヶ所の診療所の申請件数が極めて突出している。2017年度はこの4診療所の申請件数は全体の約34%、2018年度においては約40%をも占めている。残りが他の180～190ヶ所の医療機関からの申請であることを考えると、医療費助成制度の申請は、特定の診療所から集中して行われているといえる。

8 毎年の成人喘息有病率と成人喘息罹患率の経年変化（図9）

毎年の市全体の成人喘息有病率と成人喘息罹患率の推移の間には相関が認められる（ $r=0.667$ $t=2.462$ $p=0.039$ ）。

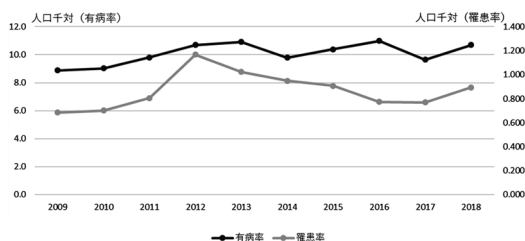


図9 10月一か月の成人喘息有病率と毎年の成人喘息罹患率の経年変化

9 各区の成人喘息有病期間の経年推移（図10）

成人喘息有病期間は市全体としては約9～14年であり、川崎区約21～40年、幸区約12～22年、中原区約8～20年、高津区9～14年、多摩区8～15年、宮前区7～10年、麻生区3～10年となっている。川崎区が最も長く、麻生区が最も短くなっている。これは年齢階級別喘息有病率で川崎区の75歳以上が最も高く、麻生区で最も低いことと関係している。

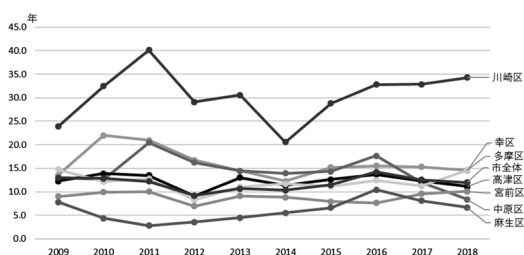


図10 各区の成人喘息平均有病期間の経年推移

10 川崎区と麻生区の年齢階級別成人喘息有病率の経年変化（図11）

この10年間の川崎市の年齢階級別の喘息有病率の変化を川崎区、麻生区に分けて見ると、2011年までは各年齢階級においては一貫して川崎区の成人喘息有病率が高いが、2012年以降からは麻生区の成人喘息有病率が上昇を開始し、20～44歳は川崎区よりも麻生区の方が成人喘息有病率は一貫して高

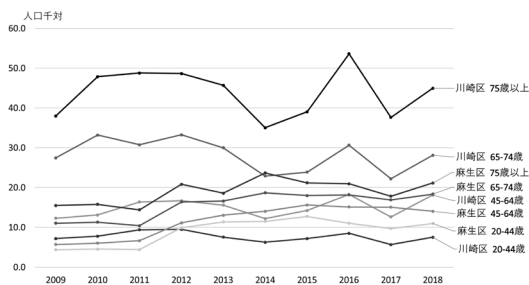


図11 川崎区 麻生区 年齢階級別成人喘息有病率の経年変化

く、45～64歳においても、成人喘息有病率の高低が年によって両区で入れ替わる程に麻生区の成人喘息有病率が上昇していることがわかる。高齢者の成人喘息有病率については一貫して川崎市が麻生区よりも高いが、65歳以下は川崎市よりも麻生区の成人喘息有病率が高い傾向にあることがわかる。

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陸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²⁰⁾。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2017年の年平均値は一般局(11.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、自排局(12.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)ともに、2013年以降穏やかな改善傾向が続いている²¹⁾。また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、2016年の環境基準達成率は、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²¹⁾。川崎市においても同様な傾向がみられる¹⁶⁾。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の端にある川崎区は石油コンビナート等を有する重工業地帯を後背地に持ち幹線道路が多く、一方高津区は北西方向に12km離れた川崎市の中心に位置する郊外型住宅地である。しかしながら基幹道路網や工場地帯が発達している川崎区とそこから12kmはなれた一般住宅地域である高津区との間にPM2.5や光化学オキシダント濃度の経年変化について高い相関が認められることから、地域限局的な汚染源より、市域を越えたより広域的な汚染の影響下にあるものと考えられる。しか

し川崎区と高津区との間の成人喘息有病率と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濃度以外の年齢構成や居住生活環境などの地域的な要因の影響が考えられる。これは2011年に公表された我が国で唯一の自動車排気ガスと喘息発症との因果関係を調査する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」(いわゆるSORAプロジェクト)によると²²⁾、自動車排出ガスへの曝露と喘息発症との間に成人においては統計的に有意な関連性が認められなかったという結果とも符合している。また都市部での大気汚染が深刻化しつつあった1960年代のわが国の成人喘息の発症率は1程度であったが、大気汚染の改善傾向が認められてきた2003年ぐらいには6.0～9.7と逆に上昇し、ほぼ大気汚染物質の環境基準を満たし始めてきた2006～2007年にはさらに9.3～10.1と上昇していった^{23), 27)}。つまり大気汚染状況とはむしろ逆相関しており、川崎市においても同様な傾向が認められる^{1), 14)}。

小児から成人に至るまでの喘息患者数の経年的推移をみると、小児喘息は2～3歳までに60～70%が、6歳までに80%以上が発症するといわれている。その後、思春期になると症状が軽快してゆき約30%が成人喘息に移行する。一方、症状が消失(寛解)した50～70%の小児喘息患者の内、30%弱が成人になって再発するといわれている。また小児期に喘息がなく、成人になって初めて症状が出る成人発症喘息は、成人喘息全体の70～80%を占め、そのうち40～60歳代の発症が60%以上を占める^{25), 26), 27)}。年齢階級別にみた喘息の有病率も川崎市においても同様な傾向が認められるが、成人喘息においては全国患者調査では40～44歳と65～69歳の2相性のピークが認められるが^{23), 24)}、川崎市では20～24歳が最も少なく、その後は右肩上がりに一定して患者数が増えて行き、75～79

歳にピークが認められるという違いがある。ただし麻生区のみは35歳～44歳の間に軽いピークが認められる。これは川崎市全体としては成人喘息医療費助成制度があるため、喘息患者の医療機関へのアクセスが容易であることから継続的な治療に結びつきやすいことが影響しているものと考えられる。麻生区のように軽いピークが認められることは、他の区と比較して若い患者の受診が多いことを示している。

小児喘息の大半はダニを原因アレルゲンとするアトピー型であり^{28), 29), 30)}、ダニの発生と密閉性の高いコンクリート住宅化との間に関係が高いとされている^{30), 31)}。一方成人喘息では非アトピー型が多いとされているが、ダニなどのアレルゲン暴露、他の呼吸器感染症、喫煙、生活習慣病などが発症や難治化することと関連が高いとされており^{27), 32)}、また小児においても成人においても貧困など社会的地位の低さやストレスの高さは喘息の独立したリスクであると考えられている^{33), 34)}。しかし、成人喘息については発症要因が未知な部分もあると言われている^{26), 27), 32)}。

さらに成人喘息の中でも高齢者の喘息については確立した定義はなく、同一年齢における個人差も大きく一般的に論議できないこともあるが、その基礎には生理・解剖学的な加齢変化や慢性閉塞性肺疾患や心疾患その他の慢性疾患の合併が多いことなどの諸因子の相互作用により喘息の症状や肺機能が修飾されて、診断根拠にばらつきが多いとされている^{35), 36), 37)}。今回の我々の調査では川崎区において高齢者の喘息患者が際立って多いことが明らかになったが、これは高齢化率が市内で最も高いことや、川崎区と幸区には1991年から2007年まで喘息を含む慢性閉塞性肺疾患に対する医療費無料助成制度である「成人呼吸器疾患医療費助成制度」(以下、旧助成制度)があり、患者の医療機関へのアクセスを高めていたことが影響していると思われる。

また川崎市では、2018年の結核罹患率は12.9(人口10万対)と、前年(14.4)に比べて減少しているものの、全国(12.3)よりやや高い状況となっている。これは川崎区が他の区の約3倍と極めて高いことが影響していると思われる³⁸⁾。結核発症の背景にはホームレス、貧困や生活困難者など社会的地位の低さが大きく影響していると考えられている³⁹⁾。

川崎市においては2007年から医療費助成制度を開始し、2009年からは呼吸機能検査に対しても助成対象とするなどしており、医療関係者においてこの制度の認知度は高いものと思われる。登録申請のための診断書作成料などは自己負担となるため、ごく短期間の場合を除き、一定期間喘息症状が続く者の大半がこの制度を勧められ利用してきていると推測される。つまり喘息のような慢性疾患で現在においては致死率が低い疾患は有病率を罹患率で除した値を有病期間とみなしても構わないとすると¹⁹⁾、最近10年間では市全体では約9～14年の間を変動しているのに対して、川崎区では21～40年、幸区では12～22年と他の区に比較して長くなっている。これは成人喘息患者の75歳以上が占める割合の大きさに関連していると考えられる。その背景には川崎区と幸区には現在の助成制度が2007年に開始される16年も前から医療費無料の旧助成制度があったため、昔から患者の医療機関へのアクセスを容易にしていたことと、それらの患者が高齢化し継続的に受診していることが関係していると思われる。成人喘息は数年間の無症状の寛解期間は認められることはあるが、特に高齢者においては基礎疾患との合併もあり治療は難しいと言われている^{26), 27), 32)}。

また喘息の診断根拠については医師によりさまざまであり、呼吸器科の専門医においても問診・理学所見や喘息治療薬に対する反応性に基づいて喘息を診断することが多く、検

査の実施率は低かったとの報告もある⁴⁰⁾。川崎市の成人医療費助成制度による患者の申請登録の際の診断根拠は「医師が喘息と診断した者」というのが唯一の条件であり、客観的に判断できる理学的所見や検査などの条件は求めている。このことが医療機関によって喘息登録の申請数が極端に偏在するものと考えられる。一方軽症で実際には受診をしていない潜在患者は受診している患者数の8倍程度存在するのではないかと国の委員会報告もあり⁴¹⁾、川崎市の医療費助成制度により積極的な医師により潜在患者の掘り起こしが行われている可能性も否定できない。今後喘息の診断根拠に関するさらなる研究調査が求められる。

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) Guarnieri M. and Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. Lancet 2014; 383: 1581-1992
- 7) 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29年度)、環境省 2018
- 8) 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
- 9) Iskandar A. Anderson ZJ, Bonnelykke K, 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
- 10) Peden DB1. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115(2): 213-219
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Roxana Khalili, Scott M. Bartell, Xuefei Hu, 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
- 14) 高柳良太, 坂元昇 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 環境アレルギー誌 2019; 26 (2) 71-79
- 15) 川崎市における気管支ぜん息患者実態調査報告 (平成21-30調査分度分) 社団法人 川崎市医師会 2010-2019
- 16) 大気環境情報 平成21-30年の測定結果 川崎市ホームページ <http://www.city.kawasaki.jp/kurashi/category/29-1-10-2-1-0-0-0-0-0-0.html>
- 17) 佐藤利雄, 秋山一男, 高橋清 気管支喘息患者の社会生活の実態－我が国の気管支喘息の実態調査から－ 日本呼吸器学会誌 2001; 39

- (9): 643-649
- 18) 秋山一男 気管支喘息患者の年齢階層毎の長期経過・予後に関する研究報告書 平成18年度～平成20年度 独立行政法人環境再生保全機構 2008
 - 19) Rothman, K. J. Epidemiology: An Introduction, (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press. 2012
 - 20) 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
 - 21) 平成29年度「大気汚染の状況」環境省 2018
 - 22) 局地的な大気汚染の健康影響に関する疫学調査報告書 環境省 2011
 - 23) 足立満 成人喘息の疫学 ドクターサロン 2017; 61 (4): 44-47
 - 24) 足立満, 廣瀬敬 I. 疫学 1. 喘息疫学の動向: 喘息死ゼロをめざして 日本内科学会誌 2009; 98: 2992-2998
 - 25) Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F. et. al Nationwide Cross-Sectional Population-Based Study on the Prevalences of Asthma and Asthma Symptoms among Japanese Adults. International archives of allergy and immunology 153: 280-287 2010
 - 26) 秋山一男, 饗庭三代治, 柳川洋, ほか 我が国における成人気管支喘息の実態 日本胸部疾患学会雑誌 1991; 29: 984-991
 - 27) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, ほか 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査: 国立病院機構ネットワーク共同研究 アレルギー 2010; 59 (1): 37-46
 - 28) 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 2010
 - 29) 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; 30 (1): 111-119
 - 30) 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
 - 31) 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
 - 32) 国立病院治療共同研究班、国立療養所中央研究班: 我が国の気管支喘息の実態調査－小児喘息及び成人喘息－ 国立病院治療 共同研究・国立療養所中央研究報告書 1998
 - 33) 藤原武男, 大澤万伊子 喘息の環境要因 保健医療科学 2010; 59 (4): 351-359
 - 34) Roberto J Rona Asthma and poverty Thorax 2000; 55: 239-244
 - 35) 秋山一男, 前田裕二, ほか アレルギー反応からみた高齢者気管支喘息の特徴 アレルギー 1994; 43: 9-15
 - 36) 谷崎勝朗, 高橋清, ほか 喘息－臨床分類とその気道細胞反応の特徴－ アレルギー 1990; 39: 75-81
 - 37) 福地義之助, 香山重則, ほか 高年喘息患者の臨床像の特徴 呼吸 1980; 1: 242-7
 - 38) 川崎市健康福祉局保健所感染症対策課 平成30年度川崎市結核資料 2019
 - 39) 多田有希, 大森正子, 伊藤邦彦, ほか 川崎市の結核対策 結核 2004; 79 (1): 17-24
 - 40) 福居嘉信, 檜澤伸之, 高橋大輔, ほか 呼吸器内科医による成人喘息診断の実態 日本呼吸器学会誌 2008; 46 (8): 601-607
 - 41) 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会 リウマチ・アレルギー対策委員会報告書 2011

Relationship between the chronological changes of PM 2.5 / photochemical oxidant and those of adult asthma prevalence, incidence rate and duration of illness 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 improvement of air pollution. As to the secular change of air pollutants concentration such as PM 2.5 and photochemical oxidant in the past ten years and the secular change of prevalence of bronchial asthma in adults (20 years or older) in Kawasaki city, we conducted a comparative study between the Kawasaki ward which has a hinterland area called the coastal heavy industrial zone including a lot of main roads and the Takatsu ward which is the suburban residential area 12 km away from Kawasaki ward. There is a high correlation between the secular change of PM 2.5 concentrations and photochemical oxidant concentrations in Kawasaki and Takatsu wards. On the other hand, no correlation can be found between the trend of increase and decrease in adult asthma prevalence between Kawasaki ward and Takatsu ward, and the correlation coefficient is also not statistically significant. There is no statistically significant correlation between the prevalence of adult asthma and PM2.5 concentrations in Kawasaki ward and Takatsu ward respectively. The same result is obtained for photochemical oxidant. In our previous study, the similar result was observed in children. Under the condition that these air pollution indicators have largely met environmental standards over the past decade, it is strongly speculated that these pollutants will not cause asthma in both children and adults. From the prevalence and incident rate of asthma, the duration of illness was calculated from 2009 to 2018 in each year. The average for each ward varied between 9 and 14 years. In Kawasaki ward, it varied between 21 and 40 years, which is the longest of all wards. This seems to be related to the fact that the prevalence of 75 years and older in Kawasaki ward is the highest of all wards. This supports the clinical finding that asthma in the elderly tends to be more severe and prolongs. The fact that the number of newly registered asthma patients is concentrated in specific clinics means that subsidizing medical expenses promotes the diagnosis of asthma by physicians and may suggests that there are large differences in the criteria for diagnosing asthma by physicians. It cannot be denied that subsidy for medical expenses may encourage potential patients to consult physicians and facilitate continuous consultation.

Keywords:

air pollutants, adult asthma, prevalence, incident rate, duration of illness

Original short report

Egogram evaluation for the management of smoking cessation in respiratory diseases (Short Report)

Hideki NISHIUE,¹ Etsuo FUJITA,² Shyohei NISHIOKA,³ Shyuhei SENDA³
Shyuto TANAKA,³ Taro HIROZANE,¹ Koudai WATANABE,¹ Tatsuya AOKI⁴
Hideko NISHIMURA,⁵ Hironobu HOSHIYA,⁶ Hiroo TAKIDANI,⁷ Yozo AOKI⁷
Masaaki KAWAHARA,¹ Kenichi FURUKAWA,⁸ Kousuke SHIMADA⁹
Kyuya GOSE,¹⁰ Yuji TOHDA,¹⁰ Katsuhiro YAMAMOTO⁶

¹ Postgraduate Center of Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

² Department of Respiratory Medicine, 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 Oto-ear-laryngology, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

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

⁷ Health Check-Up Center, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

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

⁹ Department of Surgery, Hashimoto Municipal Hospital, Hashimoto, Wakayama, Japan

¹⁰ Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University School of Medicine, Osaka, Japan

Abstract

Quitting smoking is especially important for patients complicated with respiratory diseases. We used the Self Grow-up Egogram (SGE) to help patients refrain from smoking before undergoing counselling. We performed the SGE in patients with respiratory disease (n=12; M=7, F=5; age 63.1 ± 14.8 years): bronchial asthma (BA; 4), chronic obstructive pulmonary disease (COPD; 4), asthma COPD overlap syndrome (ACOS; 2), pneumonia (1), and sleep apnea syndrome (SAS; 1).

The SGE includes a questionnaire with 5 parts: critical parents (CP), nurturing parents (NP), adult (A), free child (FC), and adaptive child (AC). Pulmonary function test results were categorized according to SGE results. Forced expiratory volume in one second (FEV₁) results categorized by smoking status showed levels of 2.15 ± 0.78 L in non-smokers, 1.74 ± 0.72 L in quitting smokers, and 2.17 ± 0.95 L in current smokers. Additionally, non-smokers, quitting smokers, and current smokers scored 14.0 ± 5.4 , 11.4 ± 5.8 , and 8.5 ± 5.0 , respectively, on the AC component of the SGE. Before patients with respiratory disease started to help them quit smoking, it was useful to have them complete the SGE questionnaire, because it helped patients understand how to quit smoking smoothly.

Keywords: respiratory disease, smoking, 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 and other authors have previously reported that the Self Grow-up Egogram (SGE) questionnaire is useful to help bronchial asthma patients understand that stressful factors in their backgrounds may aggravate their symptoms.¹⁻³⁾ In the present study, we used the SGE questionnaire in patients with respiratory diseases who were quitting smoking for their health in order to clarify whether or not there were avoidance factors.

Quitting smoking is especially important for patients complicated with respiratory diseases. We used the SGE^{4), 5)} to help patients refrain from smoking before undergoing counselling. Some reports present a methodological approach for quitting smoking.^{6), 7)}

Here we report the benefits of using counselling with the SGE before explaining the induction of smoking cessation. We previously reported on stress factors that might aggravate symptoms in asthmatic patients. Here, we might apply the questionnaire to prevent loss of pulmonary function,⁸⁾ and/or to prevent emphysema arising from a decrease in forced expiratory volume in one second (FEV₁) or small airway obstruction.⁹⁾

Methods

We administered the SGE to patients with respiratory disease (n=12; M=7, F=5; age 63.1 ± 14.8 years): bronchial asthma (BA; 4), chronic obstructive pulmonary disease (COPD; 4), asthma COPD overlap syndrome (ACOS; 2), pneumonia (1), and sleep apnea syndrome (SAS; 1).

The SGE includes a questionnaire with

5 parts: critical parents (CP), nurturing parents (NP), adult (A), free child (FC), and adaptive child (AC). We used this questionnaire to test the ability of the patient to cope with refraining from smoking or to not undergo stress before quitting smoking. Pulmonary function test results were matched with SGE scores. We performed pulmonary function tests in order to measure each patient's FEV₁ index and to determine the effect of quitting or not quitting smoking. We compared FEV₁ results among non-smokers, smokers who have quit, and current smokers, and studied the differences among their SGE scores. Statistical significance was set at $P < 0.05$ for unpaired t-tests and simple correlations in data comparison.

Results

Pulmonary function tests showed that the mean FEV₁ was 1.98 ± 0.73 L, %FEV₁ was $86.3 \pm 33.0\%$, and forced vital capacity (FVC) was 2.86 ± 1.00 . Smoking status was defined as non-smoker (5), quitting smoker (5), or current smoker (2). SGE scores were as follows: CP, 17.4 ± 2.3 ; NP, 14.8 ± 3.4 ; A, 13.7 ± 3.7 ; FC, 12.6 ± 4.6 ; and AC, 12.0 ± 15.4 (Table 1, 2 Fig. 1). We examined correlations between FEV₁ and each component of the SGE above CP, A and AC. (Table 3).

We studied the association between patients' backgrounds and smoking-related respiratory diseases. FEV₁ vs. CP yielded a result of $R=0.156$ ($P=0.6293$); FEV₁ vs. NP was $R=0.110$ ($P=0.6293$); FEV₁ vs. A was $R=-0.150$ ($P=0.6416$); FEV₁ vs. FC was $R=0.014$ ($P=0.9661$); and FEV₁ vs. AC was $R=0.099$ ($P=0.7592$) (Table 3). FEV₁ results

Table 1. Pulmonary function test and egogram data

Case	Age at time of questionnaire	Sex	FEV ₁ (L)	%FEV ₁ (%)	FVC (L)	Smoking status	CP	NP	A	FC	AC	Comments
TT	66	M	3.07	119.5	4.29	NON-SMOKER	14	10	7	9	5	ACOS
SSS	42	F	1.62	71.7	2.08	NON-SMOKER	15	14	17	11	18	BA
TK	77	M	1.14	53	2.18	NON-SMOKER	20	20	15	20	13	BA
MY	52	F	2.64	110.5	3.13	NON-SMOKER	19	13	11	13	18	SAS
UY	47	F	1.5	63	1.65	SMOKER	16	11	18	6	5	AFTER PNEUMONIA
DI	71	F	2.3	134.5	2.88	NON-SMOKER	20	19	16	17	16	BA
IH	62	M	2.84	112.3	4.28	SMOKER	18	16	12	14	12	COPD
OT	81	M	0.64	28.6	1.80	QUIT	14	10	7	9	5	COPD
TK	75	M	2.03	92.7	3.39	QUIT	17	16	14	16	6	ACOS
ME	38	F	2.14	78.7	2.98	QUIT	17	17	16	5	16	BA
SK	77	M	2.45	117.2	3.87	QUIT	20	18	16	16	12	COPD
ST	69	M	1.42	53.8	2.39	QUIT	19	13	15	15	18	COPD
mean	63.1		1.98	86.3	2.86		17.4	14.8	13.7	12.6	12.0	
SD	14.8		0.73	33.0	1.00		2.3	3.4	3.7	4.6	5.4	

Table 2. The CP, NP, A and FC components by smoking history

Group Info for CP

Grouping Variable: quit smoking or not

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NON-SMOKER	5	17.600	8.300	2.881	1.288
QUIT	5	17.400	5.300	2.302	1.030
SMOKER	2	17.000	2.000	1.414	1.000

Group Info for A

Grouping Variable: quit smoking or not

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NON-SMOKER	5	13.200	17.200	4.147	1.855
QUIT	5	13.600	14.300	3.782	1.691
SMOKER	2	15.000	18.000	4.243	3.000

Group Info for NP

Grouping Variable: quit smoking or not

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NON-SMOKER	5	15.200	17.700	4.207	1.881
QUIT	5	14.800	10.700	3.271	1.463
SMOKER	2	13.500	12.500	3.536	2.500

Group Info for FC

Grouping Variable: quit smoking or not

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NON-SMOKER	5	14.000	20.000	4.472	2.000
QUIT	5	12.200	24.700	4.970	2.223
SMOKER	2	10.000	32.000	5.657	4.000

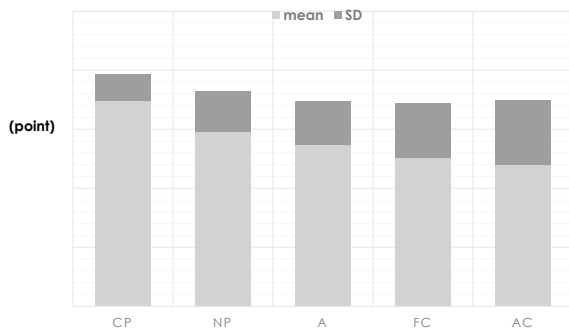


Figure 1. All egogram data (CP, NP, A and AC) (mean±SD)

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

	R	P
FEV ₁ vs. NP	0.110	0.7327
FEV ₁ vs. CP	0.156	0.6293
FEV ₁ vs. A	-0.150	0.6416
FEV ₁ vs. FC	0.014	0.9661
FEV ₁ vs. AC	0.099	0.7592

categorized by smoking status showed levels of 2.15 ± 0.78 L in non-smokers, 1.74 ± 0.72 L in quitting smokers, and 2.17 ± 0.95 L in current smokers (Fig. 2). The AC component was also compared with smoking status, and we found AC values of 14.0 ± 5.4 , 11.4 ± 5.8 , and 8.5 ± 5.0 for non-smokers, former smokers, and current smokers, respectively (Fig. 3).

Discussion

Regarding SGE components, we must be careful to reflect stress factors with regard to FC, and obedience-related factors with regard to AC. Pulmonary function tests showed lower FEV₁ values in former smokers than in current smokers or non-smokers.

We found that patients capable of quitting smoking already had poor pulmonary function and high AC scores and, if there was support for smoking cessation in their environment, such as neighbors recommending that they quit, they accepted their advice relatively easily. If patients had difficulties in refraining from their habitual

smoking, we explained the risk of lung cancer. From the standpoint of transaction analysis, these explanations were one of the methods of re-making decisions.⁽⁶⁾

There were no patients with lung cancer in the present study, but it might be useful to explain smoking risks to such patients. We would expect their egogram patterns to show relatively high FC levels and, if their A and AC levels were low, the therapists should gently explain the ill effects of smoking, such as declining pulmonary function^(8), 9) and lung cancers.⁽¹⁰⁾

Of course there have been reports of lung cancer patients with no history of habitual smoking.⁽¹¹⁾ Where disease is present, merely continuing smoking might lower pulmonary function. This is known to be true in cases of COPD, about which there have already been many reports.^(8), 9)

Thus, therapists must carefully explain the ill effects of smoking^(10), 12) unless the patients have compelling stress factors according to their SGE patterns. Where stress is a factor, we should explain alternative activities that might take their

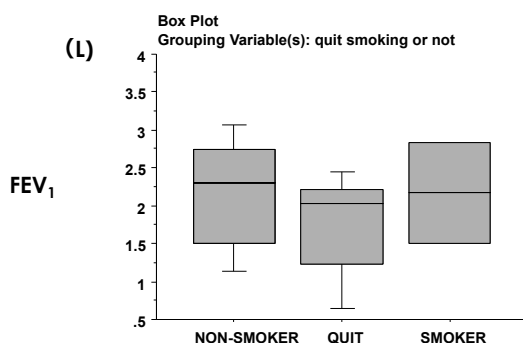


Figure 2. FEV₁ by smoking status

Graphs were box plots, FEV₁ of non-smoker quit smoking (quit) and smoker were each 2.15 ± 0.78 L, 1.74 ± 0.72 L and 2.17 ± 0.95 L (mean $\pm$ SD.)

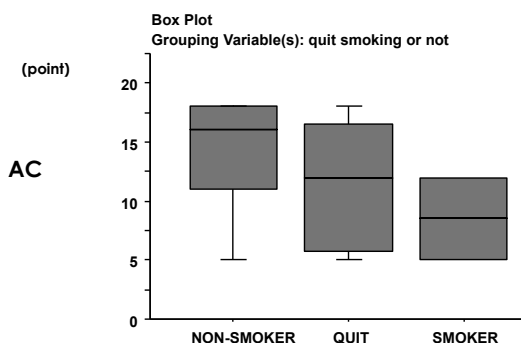


Figure 3. Egogram AC component

Graphs were box plots, AC component of non-smoker quit smoking (quit) and smoker were each 14.0 ± 5.4 , 11.4 ± 5.8 and 8.5 ± 5.0 (mean $\pm$ SD.)

mind off smoking, such as writing, watching television, listening to or playing music, walking, etc.⁶⁾ Engaging in these activities explained rising A and FC levels in patients suffering from stress.

Conclusion

Before starting counseling to help patients with respiratory diseases quit smoking, it is useful to administer the SGE questionnaire, as it was found to help patients understand how to quit smoking smoothly.

The author's disclosure of COI (conflicts of interest): The authors declare that they have no conflicts of interest to report.

References

1. Fujita E, Ishikawa K, Nishiue H, et al. Egogram evaluation for the management of asthmatic patients. *Occup Environ Allergy*. 2019; 26(2): 89-95.
2. Lee JT, Smith DW, Colwell B. An exploration of transactional states and cessation-related social variables within adolescent smokers. *Tob Induc Dis*. 2012; 10(1): 20. doi: 10.1186/1617-9625-10-20.
3. Rigotti NA, Stoller JK, Kunins L. Overview of smoking cessation. Wolters Kluwer. 2019 UpToDate, 1-30.
4. Yamakita T, Shimizu Y, Arima M, et al. Successful treatment of multiplex alopecia areata using transactional analysis: A case report. *Case Rep Dermatol*. 2014 t28; 6(3): 248-252.
5. Ashihara M, Sada A. Medical psychology for comedical staff. Tokyo. Iryo Kagaku Inc. 2005.
6. Text of transactional analysis, ed. by Japanese Society of Transactional Analysis. Tokyo. Team Iryo Inc. 1-41. 2017.
7. Burne E. Transactional analysis in psychotherapy. A systematic social psychiatry. Multino Publishing, USA, 2015. 17-67.
8. Fishman AP. Chronic obstructive lung disease. *Prev Med*. 1973; 2(1): 10-13.
9. Shimoda T, Obase Y, Nagasaka Y, et al. Peripheral bronchial obstruction evaluation in patients with asthma by lung sound analysis and impulse oscillometry. *Allergol Int*. 2017; 66(1): 132-138.
10. Bastian LA, Fish LJ, Peterson BL, et al. Assessment of the impact of adjunctive proactive telephone counseling to promote smoking cessation among lung cancer patients' social networks. *Am J Health Promot*. 2013; 27(3): 181-910.
11. Kawaguchi T, Matsumura A, Fukai S, et al. Japanese ethnicity compared with Caucasian ethnicity and never-smoking status are independent favorable prognostic factors for overall survival in non-small cell lung cancer: A collaborative epidemiologic study of the National Hospital Organization Study Group for Lung Cancer(NHSGLC) in Japan and a Southern California Regional Cancer Registry databases. *J Thorac Oncol*. 2010 Jul; 5(7): 1001-1010.
12. Mochizuki M, Hatsugaya M, Rokujoh E, et al. Randomized controlled study on the effectiveness of community pharmacists' advice for smoking cessation by Nicorette-Evaluation at three months after initiation. *Chem. Pharm. Bull*. 2004; 124(12): 989-995.

原 著

呼吸器疾患での喫煙歴, Self Growing up Egogram(SGE) 肺機能検査値等の評価

西上英樹¹⁾、藤田悦生²⁾、西岡照平³⁾、千田修平¹⁾、田中秀門³⁾
廣實太郎¹⁾、渡邊航大¹⁾、青木達也⁴⁾、西村日出子⁵⁾、星屋博信⁶⁾、
瀧谷裕緒⁷⁾、青木洋三⁷⁾、河原正明²⁾、古川健一⁸⁾、
嶋田浩介⁹⁾、御勢久也¹⁰⁾、東田有智⁹⁾、山本勝廣⁶⁾

1) 橋本市民病院 臨床研修センター

2) 橋本市民病院 呼吸器内科

3) 和歌山県立医科大学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 耳鼻咽喉科

6) 橋本市民病院 循環器内科

7) 橋本市民病院 健診センター

8) 橋本市民病院 産婦人科

9) 橋本市民病院 外科

10) 近畿大学医学部呼吸器アレルギー内科

要 旨

呼吸器疾患 (n=12, M 7, F 5, age 63.1 ± 14.8 yrs BA 4, COPD 4, ACOS 2, pneumonia 1, SAS 1) で喫煙状況 (no smoker 5, quit smoking 5, smoking 2) で肺機能検査をno smoker, quit smoking, smoking例で比較した. また, 禁煙指導のカウンセリング前にself growing up egogram (SGE) を用いて指導の補助とした. 肺機能検査でFEV₁はno smoker例で 2.15 ± 0.78 L, quit smoking例 1.74 ± 0.72 L, smoking例 2.17 ± 0.95 Lで SGEはAC (adaptive child) でno smoker例 14.0 ± 5.4 , quitting smoking例で 11.4 ± 5.8 , smoking例で 8.5 ± 5.0 であった. 禁煙指導のカウンセリングの開始時において, SGEの質問表を用いるのは患者が禁煙を円滑にする方法を理解する助けになり, 有効であった.

キーワード: 呼吸器疾患、喫煙、自己成長型エゴグラム(SGE)

原 著

岡山大学医学部屋上における落下花粉の通年的観測

小山貴久¹⁾、岡野光博^{1,2)}、藤原田鶴子¹⁾、春名威範¹⁾、檜垣貴哉¹⁾
假谷 伸¹⁾、藤木利之³⁾、難波弘行⁴⁾、西崎和則¹⁾

1) 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

2) 国際医療福祉大学医学部 耳鼻咽喉科学

3) 岡山理科大学理学部 基礎理学科

4) 松山大学薬学部 臨床薬学研究室

要 旨

岡山大学医学部屋上にダラム型捕集器を設置し、重力法による落下花粉の推移を2016年の1年間にわたり観察した。落下花粉は染色のうえ検鏡し、形態を基にヒノキ科、イネ科、キク科、ブナ科、カバノキ科、ニレ・ケヤキ、マツ属、アカザ科、不明に分類した。春期(3-5月)の落下花粉はヒノキ科花粉、ブナ花粉が多数を占めた。夏期(6-8月)の落下花粉数は多くないが、イネ科、ブナ科、カバノキ科花粉については1週で1個/cm²を超える飛散がみられた。秋期(9-11月)も落下花粉数は多くはないが、イネ科、キク科、ブナ科、カバノキ科、ニレ・ケヤキ花粉については9月に1週で1個/cm²を超える飛散がみられた。10-11月にはヒノキ科花粉のみが1週で1個/cm²を超える飛散を示した。冬期(12-2月)も10-11月と同様で、主体はヒノキ科花粉で2月に若干のカバノキ科花粉の飛散を認めた。冬期以外はイネ科およびカバノキ科花粉の飛散が認められた。

キーワード：花粉、スギ・ヒノキ、岡山市

はじめに

花粉症は致死的な疾患ではないが鼻汁、くしゃみ、鼻閉の3大症状を有し、飛散花粉の

吸入曝露により感作・発症する疾患である。また花粉症症状を発症した場合は日常生活のQOLを大きく損なう¹⁾。そのため生活環境への花粉飛散の動態を知ることは重要である。スギ・ヒノキ花粉症については風土病とも言われ、本邦特有の疾患と言える。なお以前はスギ花粉はスギ科スギ属と分類されていたが近年のDNA塩基配列情報を用いた植物の分類体系により、スギ科はヒノキ科に2000年頃に統合されたため、スギ花粉はヒノキ科スギ属に分類されている。スギ・ヒノキ花粉の

〒700-8558

岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科

耳鼻咽喉・頭頸部外科学

小山貴久

TEL：086-235-7307 (医局)

FAX：086-235-7308

Email：koyatakaco@gmail.com

飛散パターンについての検討は多くされてきた。一方、岡山市街部におけるスギ・ヒノキ花粉以外の花粉も含めた通年的な花粉飛散の現況にはまだまだ不明な点が多い。

今回、岡山大学医学部基礎研究棟屋上（地上約10m：岡山市北区鹿田町）において落下花粉の推移を2016年の1年間にわたり観察したので報告する。

方法

岡山大学医学部屋上（3階建て屋上）にダラム型捕集器を設置し、花粉の捕集を行なった。日本花粉学会で報告された方法に従い、ワセリンを薄く塗布したスライドガラスを捕集器にセットし、春期（1月26日から5月11日まで）は週に5日間スライドガラスを交換し、それ以降は毎週1回スライドガラスを交換した。花粉数は自然落下した花粉をカルベラ液で染色した後18×18mm内の花粉数を観測し1cm²あたりの数とした。検鏡し、形態を基にヒノキ科、イネ科、キク科、ブナ科、カバノキ科、ニレ・ケヤキ、マツ属、アカザ科、不明に分類し解析を行った。解析は春期（3-5月）夏期（6-8月）秋期（9-11月）冬期（12-2月）に分けた。

結果

春期（3-5月）は落下花粉数が多く、特にスギ・ヒノキ花粉およびブナ科花粉の飛散が顕著であった。その他の花粉（イネ科、キク科、カバノキ科、ニレ・ケヤキ、マツ属、アカザ科）も1週で10個/cm²峰性を超える飛散を示した。夏期（6-8月）には落下花粉数は激減するが、イネ科、ブナ科、カバノキ科花粉については1週で1個/cm²を超える飛散がみられた。秋期（9-11月）も落下花粉数は多くはないが、イネ科、キク科、ブナ科、カバノキ科、ニレ・ケヤキ花粉については、9月に1週で1個/cm²を超える飛散がみられた。10-11月にはヒノキ科花粉のみが1週で1個/cm²を超

える飛散を示した。冬期（12-2月）も10-11月と同様で、主体はヒノキ科花粉で2月に若干のカバノキ科花粉の飛散を認めた。冬期以外はイネ科およびカバノキ科花粉の飛散が認められた。

考察

スギ・ヒノキ花粉は風土病とも言われ、本邦に特有の疾患と言える。スギ・ヒノキ花粉症の飛散期についての検討はこれまでに多くなされている¹⁾。世界ではスギ、ブタクサ、イネ科植物による花粉症は世界3大花粉症といわれ、アメリカではブタクサによる花粉症が、ヨーロッパではイネ科の植物による花粉症が多くみられる。

スギ花粉はごく少数の飛散が毎年10月から観察され、飛散は翌春の本格飛散期へと続く²⁾。また平らは富山市での1989～1997までの9年間の花粉モニター調査で、秋冬期花粉飛散数と翌春の花粉飛散数が直線的な関係（ $R^2 = 0.907$ ）にあることを指摘している³⁾⁴⁾。スギ花粉飛散に関しては10月から12月までの少量飛散を認めた。これは夏期に形成された花芽の一部が分化して飛散するものと考えた。加えて11月が秋期飛散のピークであった。12月と翌年春のスギ花粉飛散数の相関が最も高い⁵⁾。春期はスギ・ヒノキ花粉の飛散が主体であるものの、多彩な花粉が少なからず飛散した。10-11月の飛散花粉はスギ花粉が中心であり、この時期の花粉症としてはスギ・ヒノキ花粉症が無視できないことが改めて示された。

イネ科植物は、ヨーロッパでは代表的な花粉症の原因植物であるが、わが国にもイネ科植物は200種類以上と数多くあるため、曝露の機会は極めて多い。加えてその飛散時期のピークが初夏（春）と秋の2峰性であるため、年間の飛散期間は長く、花粉症発症期間も長いことが示唆されている⁶⁾⁷⁾。今回の検討でも過去の報告と同様に2月3週から飛散し始

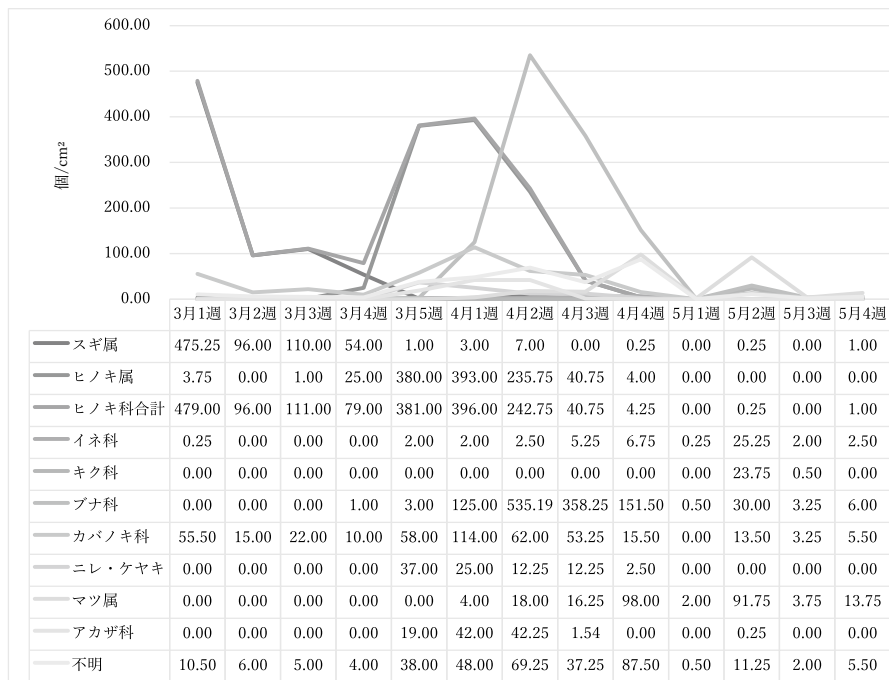


Figure1. 春期 (3 - 5月)

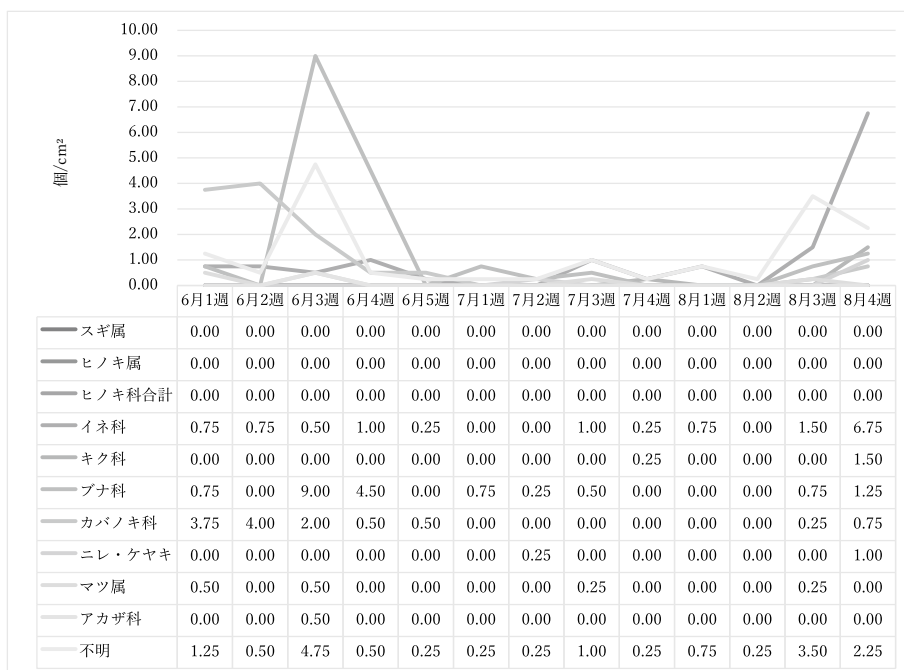


Figure2. 夏期 (6 - 8月)

岡山大学医学部屋上における落下花粉の通年的観測

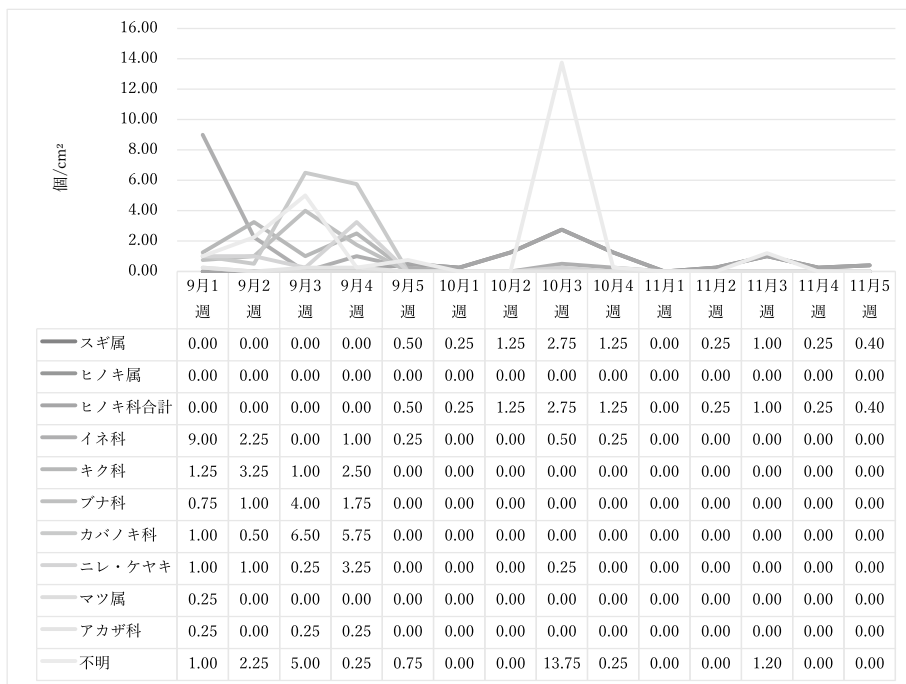


Figure3. 秋期（9－11月）

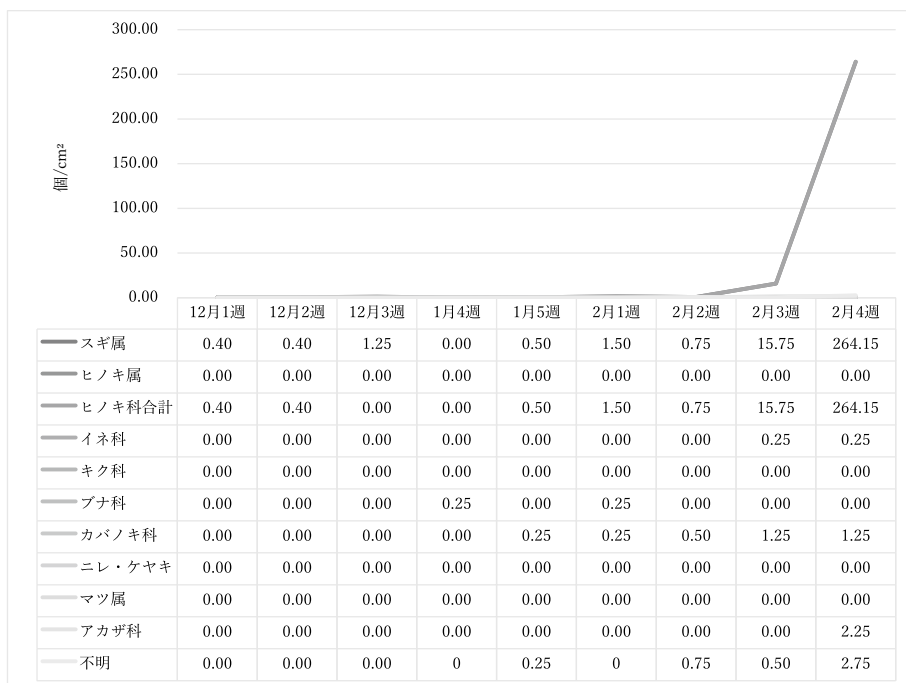


Figure4. 冬期（12－2月）

め、5月2週で最大花粉飛散週を示した。5月3週で一度飛散が終了するものの、7月4週から9月4週まで飛散し、2峰性を示した。また夏期終盤にイネ科花粉の飛散が認められたが、測定地点は地上約10mの所での観測であった。空中飛散イネ科花粉は測定場所の高さや周りの植生に影響を受けるとの報告があり⁸⁾、低い位置での花粉採取の追加検討が必要と考える。

一般的にカバノキ科花粉は春から夏までの飛散が報告されている。今回の検討では、カバノキ科花粉は秋にも少量飛散を認め、口腔アレルギー症候群発症のリスク因子となる可能性が示唆された。

結論

春期はスギ・ヒノキ花粉の飛散が主体であるものの、多彩な花粉が少なからず飛散した。10-11月の飛散花粉はスギ花粉が中心であり、この時期の花粉症としてはスギ・ヒノキ花粉症が無視できないことが改めて示された。またカバノキ科花粉は他の花粉と比較して春期から秋期にかけてに飛散する結果が得られ、口腔アレルギー症候群発症のリスク因子となる可能性が示唆された。

今後も経年的に飛散数を計測し、さらなる追加検討が必要であると考ええる。

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) 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性と花粉症－2016年版(改訂第8版)．東京：ライフサイエンス：2015
- 2) 秋冬期のスギ (*Cryptomeria japonica*) 花粉飛散について－過去24年間の花粉飛散状況と秋冬期花粉飛散に関するアンケート調査－
- 3) Taira H, Teranishi H, Kennda Y. Preseasonal scattering of *Cryptomeria japonica* pollen in Japan, with reference to the dormancy of the male flowers. *Allergol Int* 2000; 49: 263-268.
- 4) 平英彰、吉井エリ、寺西秀豊．スギ雄花の花粉飛散特性．アレルギー 2004; 53: 1187-1194.
- 5) 服部 央、岡野光博、三好教夫．秋期スギ花粉数と秋期スギ花粉症. *Progress in Medicine* 23: 101-104, 2003
- 6) 太田伸男、笠島直子、石田晃弘ほか：イネ科花粉症に対するリボスチン®の効果．耳鼻臨床 2001; 94: 657-663
- 7) 太田伸男、笠島直子、青柳 優：イネ科花粉症に対するアレロック®の効果．耳鼻臨床 2002; 95: 647-652
- 8) 西川恵子：アレルギーの臨床に寄せる－365－イネ科花粉症飛散数の屋上と・地上での比較アレルギーの臨床 20(14), 51-55(2000)

All year round observation of falling pollen in the roof top at Okayama University

Takahisa Koyama¹⁾, Mitsuhiro Okano^{1, 2)}, Tazuko Fujiwara¹⁾
Takenori Haruna¹⁾, Takaya Higaki¹⁾, Shin kariya¹⁾
Toshiyuki Fujiki³⁾, Hiroyuki Nanba⁴⁾, Kazunori Nishizaki¹⁾

1) Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, Okayama University
Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

2) Department of Otorhinolaryngology, International University of Health and Welfare
School of Medicine, Narita, Japan

3) Department of Applied Science, Okayama University of Science, Okayama, Japan

4) Department of Clinical Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University School, Ehime,
Japan

Abstract

We set Dahrum type pollen collector in the roof top at Okayama University. We investigated falling pollen change by gravity method for one year in 2016. Falling pollen was stained and examined under the microscope, and was classified as Cupressaceae, Gramineae, Asteraceae, Fagaceae, Betulaceae, Elm and zelkova, Pine genus, Akazaceae, and unknown.

In the spring(March to May), the falling pollen was dominated by Cupressaceae and Crypress and Beech pollen. The number of fallen pollen in summer(June to August) is not large. but the pollen of Gramineae, Fagaceae, and Betulaceae exceeded 1/cm² per week. In Autum season(September to November), the number of fallen pollen is not large. But in September, it was seen that the number of Gramineae, Asteraceae, Fagaceae, Betulaceae, Elm and Zelkova pollen exceeds 1 piece/cm² per week. In October-November, only Cupressaceae pollen scattered at more than 1/cm² per week. The winter season(December-February) was the same as in October-November. Mainly Cupressaceae pollen and some Betulaceae pollen scattered in February. Except in winter, Gramineae and Betulaceae pollen were scattered.

Keywords:

anaphylaxis; pollen, Ceder • Cypress, Okayama city

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

理 事 岡野 光博 谷口 正実 東田 有智 土橋 邦生 中村 陽一
永田 真 久田 剛志 堀口 高彦 松永佳世子 山口 正雄

監 事 浅井 貞宏 足立 満

評 議 員 浅野浩一郎 石塚 全 岩永 賢司 大田 健 岡野 光博
金廣 有彦 黒澤 一 相良 博典 佐藤 一博 佐野 博幸
下田 照文 杉浦真理子 谷口 正実 玉置 淳 東田 有智
土橋 邦生 長瀬 洋之 永田 真 中村 陽一 新實 彰男
西村 善博 久田 剛志 檜澤 伸之 平田 一人 笛木 直人
笛木 真 藤枝 重治 保澤総一郎 堀口 高彦 松永佳世子
村木 正人 山口 正雄 横山 彰仁 吉原 重美 渡邊 直人

(任期：令和元年7月14日～令和4年総会日まで)

編 集 委 員 岡野 光博 川部 勤 古賀 康彦 佐藤 一博 杉浦真理子
土橋 邦生 久田 剛志 山口 正雄

名 誉 会 員 小林 節雄 牧野 莊平

(五十音順)

日本職業・環境アレルギー学会誌投稿規定

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

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

[記載例]

<学術雑誌>著者名. 表題. 雑誌名 発行年(西暦); 巻: 初頁-終頁

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

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

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

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

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

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

日本職業・環境アレルギー学会 編集委員会

委員長 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、著者及びコレスポンディングオーサが会員であれば無料とする。未会員の場合は 6,000 円とする。作り直し図版下の制作費、カラー刷りの制作費は実費を著者の負担とする。また別刷りは 50 部までを無料とし、それ以上の増版について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

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第27巻 第2号
OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY
(Occup Environ Allergy)

編集委員

委員長 久田 剛志
委 員 岡野 光博 川部 勤 古賀 康彦
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2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. 27 No. 2

May 2020

REVIEWS :

Occupational asthma in tea factory workers	T. Shirai	(1)
New insight of filamentous-basidiomycetes on the allergic bronchial airway disease	H. Ogawa	(9)
Endotoxin and allergy	M. Nagata, et al.	(17)
Current Status of Particulate Matter in Subway Environment	T. Okuda	(25)

ORIGINALS :

Questionnaire survey on anaphylactic shock for nurse	T. Kimura, et al.	(33)
Relationship between the chronological changes of PM 2.5 / photochemical oxidant and those of adult asthma prevalence, incidence rate and duration of illness in Kawasaki City	R. Takayanagi, et al.	(43)
Egogram evaluation for the management of smoking cessation in respiratory diseases (Short Report)	E. Fujita, et al.	(55)
All year round observation of falling pollen in the roof top at Okayama University	T. Koyama, et al.	(61)