

日本職業アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL
ALLERGY

OEA

Vol.3-2
1996年3月

JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL ALLERGY

日本職業アレルギー学会

目 次

日本職業アレルギー学会誌発刊にあたり

日本職業アレルギー学会理事長 小林 節雄 …… 1

職業アレルギー研究会発足から学会発展までの回想

独協医科大学名誉教授 石崎 達 …… 2

[総 説]

気管支喘息の成立機序
—職業喘息と関連して— …… 伊藤 幸治 …… 3

職業性金属アレルギーの発生機序をめぐって …… 島 正吾 …… 5

[原 著]

職場にて鼻アレルギー症状を呈した症例について …… 内藤 健晴・妹尾 淑郎
石原 正健・武田 伸郎 …… 7
井畑 克朗・横山 尚樹
岩田 重信

カキ従業者におけるガラクトオリゴ糖
による即時型アレルギーについて …… 城 智彦・勝谷 隆 …… 12
大塚 正・坪井 信治

職場環境が発症の起因と考えられた
過敏性肺臓炎の臨床的研究 …… 妹川 史朗・佐藤 篤彦
戸館 亮人・豊嶋 幹生
須田 隆文・源馬 均 …… 21
岩田 政敏・早川 啓史
千田 金吾

群馬県農村地区における成人のアレルギー
疾患有病率調査成績 …… 中澤 次夫・佐藤久美子
都丸 正・大野 絢子 …… 30
狩野 繁之

[症例報告]

樹木医にみられたイソシアネート (MD I)
による過敏性肺臓炎の1例 …… 石川 明子・相良 博典
岡田 壮令・有馬 雅史 …… 34
山田 吾郎・本島 新司
福田 健・牧野 莊平

High levels of serum eosinophil cationic protein in a patient with Kimura's disease
Yutaka Motohashi, Tsugio Nakazawa …… 40

日本職業アレルギー学会会則 …… 46

日本職業アレルギー学会雑誌投稿規定 …… 49

第4回日本職業アレルギー学会開催予告

第4回（平成8年度）日本職業アレルギー学会を下記のように開催致しますので御案内申し上げます。

会 期：平成8年7月18(木)－19日(金)
場 所：千里ライフサイエンスセンター（千里中央）サイエンスホールほか
会 長：森本兼義教授（大阪大学医学部 環境医学）
特 別 講 演：西村泰治教授（熊本大学医学部免疫識別学）
"アレルギーペプチドのアナログを用いたT細胞脱感作の試み"

シンポジウム：アレルギー予防学とは何か

1. アレルギー疾患と環境要因
——学童を中心とした疫学調査より——
宮崎医大公衆衛生 常俊 義三
2. アレルギーと環境化学物質
国立衛生試験所機能生化学部 手島 玲子
3. IgE 結合阻害によるアレルギーの予防治療
順天堂大学医学部 免疫 羅 智靖
4. 減感作療法の現状と将来
東京大学医学部物療内科 伊藤 幸治
5. アトピーの遺伝的側面
北海道大学医学部第一内科 川上 義和

一般演題締切：平成8年5月31日

連絡および申込み先 第4回 日本職業アレルギー学会事務局
大阪大学医学部環境医学教室
森本 兼義、竹下 達也
〒565 大阪市吹田市山田丘2-2
T E L 06-879-3922
F A X 06-879-3923
E-mail : takesita@envi.med.osaka-u.ac.jp

* 本学会は日本アレルギー学会認定医制度の認定学会であり筆頭発表2単位、出席2単位となります

日本職業アレルギー学会誌発刊に当たり

理事長 小林 節雄

この度編集委員各位のご尽力に因り、念願の学会誌が発刊されることになりご同慶の至りである。本学会の歴史については石崎先生が詳細に述べられることと思うが、長い間セミクロードで主として内科と耳鼻科とが中心で行われてきた職業アレルギー研究会が、その伝統と歴史を終え、広く学会として再発足したわけであるが、本来職業病としては産業医学の専門家と、またアレルギーとしては皮膚科の人達との共同作業はどうしても必要な分野であった。一方では産業医学の人達もアレルギーには強い関心があり、職業性アレルギー研究会として産業医学の一分科会として運営しているようである。この度その研究会は一応その儘でその分野の人達が我々と共同で、学会として盛り上げようとして、日本職業アレルギー学会を発足させるに至った訳である。当初から学会誌の必要性は考えられていたが原稿の集まり具合など時期尚早の意見もあり、ここによりやく第一刊が発刊されることとなった。今や職業病は広義に作業関連疾患として直接間接の作業との関連でその存在が重要になってきている。職業アレルギーもその視点で広義に考えて進めるべき段階と思われる。一方アレルギーは最近の分子生物学の進歩につれてその本質がかなり明らかになりつつある。しかし分子レベルで病気の本体が明らかになったことと、実地の臨床や患者の治療とはまだ直接には結び付かず、現実にはアレルギーは増え続けているし、難治例も少なくない。塵肺などの狭義の職業病はいわゆる文明国では産業医学の人達や行政当局の努力により最近は大幅に減ったとされている。これら狭義の職業病はいわゆる量反応関係が明らかで、通常の対策が立てやすい、しかしアレルギーはその基に素因といわれる遺伝や食習慣やストレスや家族関係など種々の性格形成に及ぼす因子などが絡み合っでできあがった特殊な感受性の上に発症するもので、通常的环境整備だけでは完全には対応し切れない特徴を持っている。ただ仕事に従事することが悪化因子となっていることが明らかなアレルギーを職業性というわけで、その意味で正しく作業関連疾患である。今までの職業アレルギー研究会はどちらかといえばIgE依存型のアレルギーが中心だったようで、その結果そのようなIgE型職業アレルギーはわが国においては殆ど発見し尽くされた観があり、その中にはわが国固有のアレルゲンも少なくなく、その意味でこの研究会の過去の成果は学問的に永久に残る実績だったと思う。しかし国際的にも国内的にも今後に残された職業アレルギーはTDIなどで代表されるIgE型アレルギーのみでは説明できない複雑な機序で起こっている例である。しかもそのような例は臨床的な症例を検討する以外に真の解決方法はない。その場合、臨床的検討には職業性のものは対照が採りやすいことなどから、今後ともアレルギー学研究における一つの最も有用なモデルであり、その社会的重要性和共に学問的にも今後益々その有用性は増すものと考えている。今後の本学会の発展が強く望まれるものである。

職業アレルギー研究発足から学会発展までの回想

獨協医科大学名誉教授 石崎 達

昭和43年秋、藤沢薬品KK主催で英国 Fison 社 Cox 博士が Intal を以て来日し、アレルギー関係の基礎・臨床の先生方が集まり講演会があり、この薬が予防効果はあるが喘息発作は止められないという不思議な薬理には驚かされた。そして昭和医大川上教授を首班に臨床的研究班ができて有効性が認められた。昭和45年には厚生省に認可申請が出された。

これより先、群大一内の七条教授と門下生は職業病として養蚕喘息、コンニャク喘息を、岩手医大三内の光井教授と門下生（城智彦）はホヤ喘息を、私共は米杉喘息の研究を発表して、職業アレルギーの重要性が注目されてきた。

藤沢薬品KKのインタル研究会終了にあたり、私と光井先生は職業アレルギーがまだ日本で重要視されないのを残念に思い、インタルの予防効果を基にして藤沢薬品の協力を得て、七条先生に連絡し、助教授小林先生を事務局として職業アレルギー研究会が成立した。

第一回は昭和45年8月水上温泉で5施設20余名にの研究発表があり温泉を楽しみながら盛会であった。最初から抄録は「最新医学」、ついで「アレルギーの臨床」に連載され、まもなく会員が100名を超え、毎年の会長の計画で会員報告のほか特別講演（米国の Prof. Reed など）やシンポジウムが加わり、はじめ半日が一日を必要とするように成長し、早いもので23年が経過しアレルギー学会の第一線の指導者が皆会長を務めた。

当初は数年で対象が種切れになるかと思われたが、抗原が動物、植物、鉱物、化合物すべての分野に発見され、その成果は単行本として「職業喘息」（昭48）、「職業アレルギー」（昭58）として刊行された。

会の設立者七条先生（昭62）と光井先生（昭63）が亡くなったので、第19回のとき優秀研究に対し七条賞、光井賞、石崎賞が贈られるようになって、会は益々盛り上がっていき、小林先生が国際アレルギー学会シンポジウムで日本の職業アレルギーを報告し、また各人の業績は英国の学会雑誌に発表され、日本の研究は欧米に追いつく事ができて、平成5年ここに日本職業アレルギー学会が発足した。一人長生きしてこの盛業をみる事ができて私は光栄の至りである。

気管支喘息の成立機序

—職業性喘息と関連して—

東京大学物療内科

伊藤 幸治

1. はじめに

気管支喘息の発症機序を考察することの目的は、治療を有効的に行うこと、さらに予防に役立てることである。この線に沿って議論をすすめたい。

2. 喘息予防

これまで各国よりすぐれた喘息ガイドラインが提唱されている。多くは急性発作の治療あるいは慢性喘息の管理法に重点がおかれてきたが、1995年に出されたNHLBI/WHOの喘息ガイドライン¹⁾では喘息の予防にも重点をおいており、予防として①primary prevention、②secondary preventionを挙げ、①は喘息発病予防であり、②はすでに発病している人の悪化予防である。①について戦略として、1) 室内環境、2) 喫煙、3) 室外環境、4) 職場環境、5) 出生時低体重、6) 感染、7) 栄養と食餌、の改善あるいは改良を挙げている。また喘息罹患以前の気道過敏性の解明を考慮している。職場環境に関しては以下のように言及している。職場の多くの物質が気道を感作し喘息をおこす。これら物質の曝露予防と曝露された場合の即座の除去と将来にわたる接触回避は職業喘息を予防する。アトピー患者は高分子物質に若干高い喘息発症リスクをもっている。喫煙もアトピーと同様そのリスクをもっているが、それぞれ職場でスクリーニングとして用いるには限界がある。職場における適切な衛生対策によって感作を予防することが最も重要である。

3. 気管支喘息の成立機序

現在、アトピー性気管支喘息はアレルゲン吸入後10～20分後に起きる即時型反応と、3～4時間後に起きる遅発型反応とによって成立すると考えられている。まずIgE固着肥満細胞・好塩基球と吸入アレルゲンとの反応の結果、遊離するケミカルメディエーターによって即時型喘息反応が起きる。次に感作リンパ球とアレルゲンとの反応によってインターロイキン5(IL-5)が産生遊離され、そのため好酸球が浸潤、活性化と寿命延長が起これ、好酸球浸潤と活性化好酸球からのケミカルメディエーターによる気道収縮の結果、遅発型反応が起きると考えられている。また好酸球からの傷害性物質による気道上皮傷害が起き、そのため気道過敏性の亢進が助長されと考えられる。好酸球からの化学伝達物質、細胞傷害性物質の遊離機構は不明だが、筆者らはIgG抗体とアレルゲンのimmune complexあるいはそれによって活性化される補体が関与しているデータを得た^{2) 3)}。

一方、非アトピー性喘息の成立機序は依然不明であるが、非アトピー性喘息患者においてもアトピー性喘息患者と同様、ホルボールエステルとイオノマイシンによる刺激で、末梢血T細胞は容易にIL-5を産生することが示されており、非アトピー性喘息患者においても何らかの原因によりT細胞が活性状態になっていることが示唆される。活性化する抗原として非アトピー性喘息でIgG抗体が高率に検出されるカンジダ、ダニなどの環境アレルゲンも考えら

れる。一方、肥満細胞、好塩基球は喘息患者の剖検あるいは生検気管支組織に増えており、単にこれら細胞が即時型反応への関与だけではないことが示唆される³⁾。

気管支喘息のもう一つの重要な要因は気管支上皮であろう。気管支上皮から IL-8、GM-CSF⁴⁾、フィブロネクチン⁵⁾等の細胞走化性物質やエンドセリンなどのメディエーターが産生され、気道炎症に大いに関連することが示唆される。これらサイトカインは大気汚染物質の刺激によっても産生が増強される。

アスピリン喘息は、アスピリンや NSAIDs の持つプロスタグランジン生成障害作用によると考えられているが、なぜ特定の人にのみ発症するかが不明である。

4. 職業性喘息の成立機序

職業性喘息の多くはアトピー性喘息と同様機序で成立すると思われる。しかし Toluene diisocyanate (TDI) あるいは methylene diisocyanate (MDI) 喘息では抗 TDI-IgE 抗体の検出率は低い。イソシアネートによる皮膚反応では我々の調べた 6 例⁶⁾では TDI, MDI 共に陽性が 3 例であった。しかし、ヒト血清アルブミンに結合したイソシアネートに対する IgE 抗体は既往にアトピーがある 1 例のみに陽性で他の 5 例は陰性であった。一方、抗 TDI-, 抗 MDI-IgG 抗体は 1 例を除き高値を示した。このようなデータから職業性喘息において非アトピー性喘息と同様、感作 T リンパ球あるいは IgG 抗体の関与が考えられるケースもあると思われる。今後の検討課題である。最後に、本研究に協力してくれた教室員諸君に感謝する。

文 献

1) Lenfant C. et al.: Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO

workshop report, May 1995, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number 95-3659, January 1995.

- 2) Ito, K., Kudo, K., Okudaira, H., Yoshinoya, S., Morita, Y., Nakagawa, T., Akiyama, K., Urata, C., Hayakawa, T., Ohta, K., Nakada, S., Horiuchi, T., Takizawa, H., Shoji, S., Ishii, A., Kitani, S., Haida, M., Yamashita, M., Honda, Z., Miyamoto, T.: IgG1 antibodies to house dust mite (*dermatophagoides farinae*) and late asthmatic response, *Int. Archs Allergy Immunol.* 84: 69-74, 1986.
- 3) Takafuji, S., Tadokoro, K., Ito, K., Dahinden C. A: Degranulation from human eosinophils stimulated with C3a and C5a, *Int Arch Allergy Immunol.* 104(S1): 27-29, 1994.
- 4) Mori, A., Suko, M., Tsuruoka, N., Etoh, T., Nakagawa, H., Kaminuma, O., Ito, K., Okudaira, H.: Atopic diseases and eosinophilic inflammation-possible management with agents which downregulate IL-5 gene transcription, *Environmental Dermatology* 1(1): 42-54, 1994.
- 5) Koshino, T., Teshima, S., Fukushima, N., Takaishi, T., Hirai, K., Miyamoto, T., Arai, Y., Sano, Y., Ito, K., Morita, Y.: Identification of Basophils by immunohistochemistry in the airways of post-mortem case of fatal asthma, *Clinical and Experimental Allergy* 23: 919-925, 1993.
- 6) Takizawa, H., Ohtoshi, T., Ito, K.: Human bronchial epithelial cells produce cytokines relevant to airway inflammation, *Allergy & Clinical Immunology News* 6(5): 146-150, 1994.
- 7) 庄司俊輔: 1995 年度 ATS 学会雑誌
- 8) 須甲松伸: 学会発表による

職業性金属アレルギーの発生機序をめぐって

— 第3回日本職業アレルギー学会特別講演要旨 —

藤田保健衛生大学医学部公衆衛生学

島 正吾

本研究では、職業性金属アレルギーの発生機序を解明するため、はじめに5種類の感作性金属によるアレルギー障害の臨床病態を系統的に検討し、ついでこれらの知見を基礎として、金属アレルギーの発生機序に関する実験的研究を行ったものである。

1. 金属アレルギーの発生に関する臨床的研究

著者らは、さきにベリリウム(Be)、白金(Pt)、ニッケル(Ni)及びコバルト(Co)の5種類の感作性金属暴露によるヒトにおける多くの健康障害事例を経験した。即ちその内容は皮膚粘膜障害(接触性皮膚炎、眼結膜炎、皮膚潰瘍、皮下肉芽腫等)、呼吸器系障害(気管支喘息、化学性肺炎、びまん性間質性肺肉芽腫症、肺線維症等)及び金属熱などの全身障害からなり、これらの金属アレルギーを対象として、臨床的、労働衛生学的視点から解析した。

本来金属アレルギーの発症は、暴露金属の種類や暴露濃度との関連性に加えて、固有の生体反応に対する免疫アレルギー学的評価が重要となる。この点今日確立されている免疫毒性に関する実験方法には、①血液学的検索(血液、血清検査)、②免疫担当細胞の検索(細胞の動態、リンホカインの産生、リンパ球の膜表面抗原の解析等)、③病理学的検索(組織重量、組織学的所見及び形態学的検査等)、④宿主抵抗性の検索(感染に対する感受性試験等)、⑤細胞性免疫系の検索(mitogenによるリンパ球幼若化反応、混合リンパ球培養試験、遅延型過敏試験、lymphocyte transformation test等)、⑦液性免疫

系の検索(胸腺特異的及び非特異的抗原に対するIgM抗体産生反応、特異的及び非特異的抗体の産生等)、⑧非特異的免疫系の検索(マクロファージ及び好中球の機能検査、NK細胞活性等)等がある。

著者らは上記の方法を用いて、前述した臨床症例に関連したBe、Zr、Pt、Ni、Coの5種金属を用いて、免疫毒性に関する実験的研究を行ったので報告する。

2. 金属アレルギーの発生機序に関する実験的研究

1) 感作性金属の液性免疫能に及ぼす影響

胸腺依存性抗原である羊赤血球(SRBC)を用いたSRBC-IgM抗体産生応答において、5種金属のうちBe、Zr、Niでは反応が増強する傾向を認めた。またCoは前者の3金属のような増強作用は無いが、あってもこれらより弱いと考えられた。一方Ptは逆に抑制反応を示した。このように感作性金属は液性免疫応答に対して、activator又はinhibitorとして、2面性をもったimmunomodulatorとして作用した。

胸腺非依存性抗原(DNP-Ficoll)に対するIgM抗体産生反応では、Zrでは増強が認められ、この作用はT細胞の存在の有無とは関係なかった。

抗原非特異的IgG抗体産生応答では、Be、Pt及びNiは増強傾向が認められ、antigenicityとしての影響を認めた。

mitogen(LPS)によるリンパ球幼若化反応への影響は、Ptにおいて濃度依存性に抑制効果が認

められた。

2) 感作性金属の細胞性免疫能に及ぼす影響

lymphocyte transformation test (LTT)では、Be、CoとNiではLTT値の高値化を認め、うちBeに最も強い反応を認めた。一方Zrでの反応は弱く、またPtではLTT値には変化を認めなかった。

3) 免疫担当細胞に及ぼす影響

マウスインターロイキン1 (MIL-1)産生反応に対する影響では、Beのみに明らかなMIL-1の産生の増加を認めた。一方ZrにはBeとは異なった抑制反応を認めた。しかし5種金属のうちZrの毒性影響は最小であり、この抑制作用は、Zrがマクロファージ(M ϕ)を刺激し、M ϕ から胸腺細胞の活性を阻害するような物質が産生されると推論した。一方LPSによるMIL-1産生では、Zrは単独の系とは逆に増加傾向を認め、activatorとしての作用する可能性が示唆された。

マウスインターロイキン-2 (MIL-2)産生反応に対する影響は、Be及びNiでは増強を認めた。

Con AによるMIL-2の産生影響は、Be、Zr、Co及びNiにおいて増強傾向を認めた。

感作性金属投与マウスのリンパ球の動態は、BeではT細胞の減少を認め、特にこの傾向はTh細胞に強く現れ、一方B細胞では増加を認めた。Ptでは弱い類似作用を認めた。ZrとCo

では、T細胞及びB細胞のpopulationの変動は認めなかった。NiはBeと同様な作用を示したが、特にTs細胞に強く現れた。

4) 非特異的免疫反応に及ぼす影響

NK活性については、Zr及びCoはその作用を増強した。一方BeとNiはNK活性に対して抑制作用を示し、その程度はBeに強く現れた。Ptは影響がないか、あったとしても他の4つの感作性金属より小さいことが考えられた。

以上の実験的研究成果からみて、感作性金属による免疫毒性は、これら金属によって毒性影響をうける免疫担当細胞の違いによって様相が異なることを明らかにした。また、感作性金属では、それ自体に毒性作用を有するものと、抗原やmitogenによる反応によって、相乗的或いは拮抗的に作用するものがあることを確認した。

3. むすびにかえて

以上の臨床的、実験的研究を通して今後に期待されることは、第一に感作性金属暴露によるヒトでの免疫応答を、本質的かつ特異的に把握することであり、そのためにはより新しい特異的免疫能を示すパラメータの開発に努め、感作性金属暴露とアレルギー発症との免疫毒性学的関連性を解明するよう、さらなる研究の発展を指向したい。

職場にて鼻アレルギー症状を呈した症例について

内藤 健晴, 妹尾 淑郎, 石原 正健, 武田 伸郎,
井畑 克朗, 横山 尚樹, 岩田 重信

A clinical study of allergic rhinitis in occupational area

Kensei NAITO, Toshio SENOH, Masatake ISHIHARA, Nobuo TAKEDA,
Katsurou IBATA, Naoki YOKOYAMA, and Shigenobu IWATA,

Dept. of Otolaryngology, Fujita Health University, School of Medicine.

Twenty-five patients with allergic rhinitis who complained of nasal symptoms only in their occupational area and visited our clinic were clinically investigated. There were 19 males and 6 females with mean age of 35.8 years. The subjects were considered of 7 woodworkers, 6 bakers, 4 farmers, 3 factory hands, 2 painters, 2 clothiers and 1 representative of Japanese flower arrangement. We were able to determine antigens as occupational allergic rhinitis in 16 patients (64.0%) of the 25 by means of skin test, nasal provocation test and Prausnitz Küstner reaction. Timber dust and wheat flour were easily identified as antigens of occupational allergic rhinitis, while chemicals including inorganic substances and medicine powder were difficult to prove as antigens.

Key words : Occupation, Occupational allergy, Occupational nasal allergy, Allergic rhinitis

緒 言

職業性気道アレルギーとして、アレルギー性鼻炎は重症感に乏しいことから軽視されがちであり、そのため関心が薄く、頻度も低く見られている。しかし、製パン業者における baker's asthma のように、まず鼻炎が先行し、その後同一環境下で作業を継続しているうちに、より重篤なアレルギー性疾患である喘息へと進展するため¹⁾、我々耳鼻咽喉科医による早期の適切な対処が大変重要である。また、職業性アレルギーの場合、近年職場環境の多様化から、暴露される抗原も複雑多岐にわたり、抗原の確定が極めて困難となっている²⁾。そのため抗原は不

明であるが職場にて特異的に鼻アレルギー症状を呈する症例も临床上、注意が払われるべきである。今回我々は、当教室鼻アレルギー外来を受診した患者の中で職場にて特異的に鼻アレルギー症状を呈した症例について臨床的観察を行ない、若干の知見を得たので報告する。

方法および成績

1976 年以來、当教室に開設された鼻アレルギー専門外来を受診した鼻アレルギー患者のうち、職場にて鼻アレルギー症状を呈し、職業性鼻アレルギーが疑われたのは 25 例で、その詳細は表 1 に示したごとくである。男性 19 例、女性 6 例で、平均年齢は 35.8 歳の働き盛りであった。受診するまでの期間は平均 4.2 年であ

考 察

った。業種は農業4例、塗装業2例、工場内作業3例、木工関係7例、衣料品関係2例、製パン業者6例、華道家1例であった。

中村³⁾は職業性気道アレルギーを来し易い業種を抗原の種類から

- A. 植物性の微細な粉塵を生ずる職業
- B. 動物の体成分あるいは、その排泄物を取り扱う職業
- C. 花粉や孢子、菌糸などの飛散する職業
- D. 種々の薬剤あるいは無機物を含めた化学物質粉塵が飛散する職業

の4つに分類している。表1の中の推定抗原の種類もこの分類に従って分けられた。抗原が確定できたのは25例中16例(64.0%)で、抗原の種類については表2にまとめたように、木材、小麦粉など中村³⁾の分類Aにあたる植物性の微細な粉塵が最も多かった。抗原検索未施行のものは7例で、これらの症例の推定抗原は中村³⁾の分類Dの薬剤や無機物を含めた化学物質粉塵に相当するものがほとんどであった。

次に、この25例の一般的な抗原に対する感作状況を見るため、当鼻アレルギー外来でのルチン皮内テストの成績より得られた重複抗原についてみると、表3に示したようにハウスダスト、カンジダが各々9例と比較的多かった。職場での特異抗原が確定し得なかった9例の重複抗原は表4に示したごとくカンジダ2例、アルテルナリア、ハウスダスト、絹、スギ、カナムグラが各1例であった。

この25例に行なわれた治療は一般的な鼻アレルギーに行なわれる方法と同様の治療が種々行なわれたが、特異的減感作療法は1例もなかった。職業性アレルギーの治療として最も重要である職場転換や抗原の回避は5例に行なわれた。治療抵抗性の製パン業症例で職場内配置転換を強く勧めたにも拘らず、そのまま同一環境下で就業を続け、最終的に小麦粉喘息に移行した2症例を認めた。

近年、日本の産業は著しい発展を遂げ、生活の向上に多大の貢献をしてきた。しかしその一方で、工業製品の多様化により、職場で取り扱う原料の種類が増加したり、建築ブームに伴う安価な輸入材の増加、パン食の普及による小麦粉使用量の増大、農業では稲作主体からビニールハウス栽培や人工交配を行なう果樹栽培への移行など、職業性アレルギーを起こさせる要因も多くなってきた。宇佐神⁴⁾は本邦での職業性鼻アレルギーの抗原は42種の報告があるとしているが、職業性気道アレルギーの抗原の発見が相次いだのはまだ最近のことで、特に近年職業性鼻アレルギーの報告例が増加してきたと述べている。このように職業性鼻アレルギー例の報告が増加してきた理由として、単に職場環境の問題ばかりでなく、耳鼻咽喉科医による職業性アレルギーの診断率の向上、内科医の職業性鼻アレルギーへの理解が深まったことなども挙げられている。

先にも述べたが、職場での抗原の種類は動植物に由来する有機物から化学物質粉塵などの無機物へと多岐にわたり、それらが複雑に混在し、単純な原因抗原として特定することをより困難にしている。今回我々は、職業性鼻アレルギーとして確定診断できた症例だけでなく、抗原が確定できなくても職場にて特異的に鼻アレルギー症状を呈した症例も含めて臨床的に観察を行なってみた。

過去に職業性鼻アレルギーとして報告された抗原以外に、今回の我々の報告で新たに確定できた抗原は、木工業者の米母、米桜、米梅、カボール、衣料品業者の綿、農業従事者の石松子、華道家のセリ科花粉であった。これらの症例の詳細については別の機会に改めて症例報告する予定である。

確定され易かった抗原は植物性の微細な粉塵で、逆に確定し難い抗原は薬剤や無機物を含め

た化学物質粉塵であった。これら抗原不確定例あるいは抗原検索未施行例の取り扱いには慎重にしなければならない。薬剤や無機物を含めた化学物質粉塵は抗原の確定が困難なことが多いと先に述べたように、これらの物質が抗原として容易に特定できる検査法の更なる進歩が望まれる。職業性鼻アレルギーの抗原不確定例の問題として、職場環境での一般的な暴露抗原についても考慮する必要がある。Blainey ら¹⁾ はダニが、Jimenez-Diaz ら²⁾ は真菌が粉塵職場での感作抗原として重要であることを指摘している。このことから自験例についてルチーンの皮内テスト成績を見てみると、ハウスダスト、カンジダ陽性が各々9例と最も多かった事や、職業性鼻アレルギーとして抗原の確定ができなかった9例については重複抗原が全くない4例を除いた5例のうち4例(80%)は真菌がハウスダストが陽性を示している事から、今後は職場での真菌やハウスダストによる感作にも注意を要するものと思われた。

職業性アレルギーは、職場にて常時起因物質に頻回かつ高濃度に暴露される可能性があり、やがて重症化し医学的にも社会的にも不幸な転機を取ることが少なくないことから、一般のアレルギー性疾患と区別されるべきとされている³⁾。この様な理由から、職業性アレルギーの治療の理想は、転職か職場内配置転換など抗原を回避することにある。自験例については職場内配置転換を4例、抗原回避を1例に実施することができたが、製パン業の2例で職場内配置転換を強く勧めたにも拘らず、同一環境下での就業を継続し、最終的に喘息となってしまった症例を経験した。前述したように baker's asthma は鼻炎が先行し、その後喘息へと発展するため、我々耳鼻咽喉科医の果たす役割は患者の予後にとって極めて大きいと思われる⁴⁾。

感作抗原の暴露下で就業を免がれ得ず、しかも一般的な鼻アレルギーの治療が功を奏さない場合には特異的減感作療法が採用される。職業性

アレルギーの特異的減感作療法は抗原の種類によっては有効とされているが⁵⁻⁹⁾、抗原によっては不可能であり、また可能であってもショックを起こし易く、かえって危険なこともある⁸⁾。自験例では特異的減感作療法を行なった症例は1例もなかった。職業性鼻アレルギーに対する特異的減感作療法については、抗原の精製法、安定化、安全性の確立と各抗原による治療成績の蓄積が必要であると思われる。

結 語

当教室鼻アレルギー外来を受診した、職場にて鼻アレルギー症状を呈した25症例について臨床的観察を行ない以下の成績を得た。

1. 症例は男性19例、女性6例、平均年齢36歳で、木工関係7例、製パン業6例、農業4例、工場内作業3例、塗装業2例、衣料品関係2例、華道家1例であった。
2. 職業性鼻アレルギーとして抗原を確定できたのは16例(64.0%)で、木材、小麦粉など植物性微細粉塵によるものが多く、薬剤、無機物を含めた化学物質粉塵は抗原として確定し難かった。
3. 職場での真菌やハウスダストによる感作も注意を要するものと思われた。

本論文の要旨については第1回職業アレルギー学会(1993年7月23日、群馬)および第12回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(1994年3月25日、東京)において口演した。

文 献

- 1) Bonnevie P. Occupational allergy. H E Stenfort Kroese NV, Leiden, 1958.
- 2) 宇佐神篤, 鼻アレルギーの増加とその要因—職業性抗原の観点から, 耳展 1980 ; 23 補(4) : 255-261.
- 3) 中村晋, 職業性喘息の臨床, 東京, 金原出版, 1979, 10-11.
- 4) Blainey AD, Topping MD, Ollier S et al. Allergic respiratory disease in grain workers : The role of storage mite. J Allergy Clin Immunol 1989 ; 84 : 296 - 303.
- 5) Jimenez-Diaz C, Lahoz C, Canto G. The allergens of mill dust asthma in millers, farmers and others. Ann Allergy 1947 ; 6 : 519-525.
- 6) 島正吾, 感作物質と職業性アレルギー, 館正知ほか編 : 産業医学総論, 医歯薬出版, 東京, 1986, 411-420.
- 7) 内藤健晴, 岩田重信, 西村忠郎ほか, 小麦粉鼻アレルギーの2症例, 耳鼻 1982 ; 28 : 771-776.
- 8) 城智彦 : 特集・減感作療法・職業アレルギー, アレルギーの臨床 1986 ; 6 : 29-33.
- 9) 清水章治, 安枝浩, 信太隆夫, モモ花粉症患者の長期減感作療法による臨床並びに免疫学的検討, 耳鼻 1983 ; 29 : 716-720.
- 10) 袴田勝, 朴沢二郎, 長井政男ほか, リンゴ花粉症における特異的減感作療法, 耳鼻臨 1983 ; 76 : 3159 - 3165.

表 1 職場にて鼻アレルギー症状を呈した症例

症例	年齢	性	職 業	推定抗原 (抗原の分類)	確定方法
1	27	M	農 業	トマト、メロン (C)	トマト NP(-)
2	32	M	農 業	ブロッコリー、レタス (C)	未施行
3	42	M	農 業	ナシ、石松子 (C)	石松子 NP(+)
4	43	F	農業(養鶏)	HD (B)	未施行
5	34	M	塗装業	有機溶剤 (D)	未施行
6	21	M	塗装業	有機溶剤 (D)	未施行
7	50	M	旋盤工	不 明	未施行
8	43	F	プラスチック工	アセタール樹脂、ドッチライト	未施行
9	36	M	アルミ研磨	研磨剤、接着剤 (D)	未施行
10	29	M	大 工	木 材 (A)	ラワン、米杉、カポール ST(+)
11	31	M	大 工	木 材 (A)	米杉、米母、米桜 ST(+)
12	48	M	製材業	木 材 (A)	米杉 ST(+)
13	44	M	建築業	木 材 (A)	米杉、米母、米松、ラワン ST(+)
14	34	F	木工業	木 材 (A)	米杉 ST(+)
15	22	F	木材会社事務	木 材 (A)	米母、米桜、ラワン ST(+)
16	29	M	内装業	木 材 (B)	米杉、米母、米松、米桜、ラワン ST(+)
17	28	M	衣料品店	綿 (A)	綿 (+)
18	45	F	製縫業	ナイロン、皮革、羊毛 (D, B)	未施行
19	26	M	パン研究所	小麦粉 (A)	グルテン、グルテニン、小麦粉 ST(+), PK(+)
20	31	M	製パン業	小麦粉 (A)	グルテン、小麦粉 ST(-), 小麦 RAST (-)
21	43	M	製パン業	小麦粉 (A)	グルテン、グルテニン、小麦粉 ST(+)
22	48	F	製パン業	小麦粉 (A)	小麦粉 ST(+), NP (+), PK (+),
23	28	M	ケーキ職人	小麦粉 (A)	グルテン、グルテニン ST(+)
24	45	M	製パン業	小麦粉 (A)	小麦、ソバ ST(+), 小麦、大麦、ソバ RAST(+)
25	31	M	華道家	セリ科花粉 (C)	ウイキョウ、ブルーレース、レースアザリ ST(+), NP(+)

(ST : skin test, NP : nasal provocation, PK : Prausnitz Kuster reaction)

表2 職場性鼻アレルギーとして確定された主抗原
() 中村による抗原の分類

1. 米杉(A)	6例	8. 米桜(A)	2例
2. 米母(A)	4例	9. カボール(A)	1例
3. ラワン(A)	4例	10. 米梅(A)	1例
4. 小麦粉	4例	11. 石松子(A)	1例
5. 米松(A)	3例	12. HD(B)	1例
6. グルテン(A)	3例	13. 綿(A)	1例
7. グルテニン(A)	3例	14. セリ科花粉(C)	1例

表3 職業性鼻アレルギーと考えられた症例の
重複抗原(皮内テスト)

1. HD	9例	8. ソバガラ	3例
2. カンジダ	9例	9. スギ	2例
3. カモガヤ	3例	10. アルテルナリア	2例
4. カナムグラ	3例	11. チモシー	1例
5. ブタタサ	3例	12. バスバート	1例
6. 綿	3例	13. ホウレンソウ	1例
7. 絹	3例	14. ヨモギ	1例

表4 抗原不確定例の重複抗原について
(皮内テスト)

症例No.	職業	推定抗原	重複抗原
1	農業	トマト、メロン	(-)
2	農業	アロココリー、レタス	カナムグラ
5	塗装業	有機溶剤	ハウスダスト
6	塗装業	有機溶剤	アルテルナリア、朝
7	旋盤工	不明	(-)
8	プラスチック工	アセトン、塩化メチル	カンジダ、スギ
9	アルミ研磨	研磨剤、接着剤	(-)
18	製縫業	ナイロン、皮革、羊毛	カンジダ
20	製パン業	小麦粉	(-)

カキ従業者におけるガラクトオリゴ糖による 即時型アレルギーについて

城 智彦¹, 勝谷 隆², 太塚 正³, 坪井 信治⁴

Immediate type allergy in oyster-workers due to galacto-oligosaccharide

Toshihiko JYO¹, Takashi KATSUTANI², Tadashi OTSUKA³ and Shinji TSUBOI⁴

1 Hiroshima Prefectural Hospital

2 Katsutani Clinic

3 Otsuka Internal Medicine Clinic

4 Tsuboi Internal Medicine and Respiratory Disease Clinic

In Nov. 1991, 12 oyster workers at an oyster culture farm drank a 80ml sample of a new lactic acid beverage and immediately thereafter developed such symptoms as urticaria, eye itching, numbness of the lips, cough and dyspnea. Three serious cases fainted, but they all recovered spontaneously or by therapy. Of these cases, four had Hoya (seasquirt) asthma, of whom immunotherapy with Hoya antigen extract proved remarkably effective. The new lactic acid beverage was a heretofore marketed product to which galactooligosaccharide (GO) was added. The cases who developed these symptoms reacted positive in the scratch test (ST) by this beverage and the added GO. Moreover, histamine release test (HR) using the leucocytes of the cases reacting positive to ST was also positive. In the ST and HR, by 1-3, 1-6 or some β 1-4 binding, GO of more than four saccharides reacted positive, while even that of more than four saccharides reacted negative by 1-4 binding. In the animal experiments, sensitization could not be observed by GO alone, but when sensitized with GO bound β -lactoglobulin (LG), antibody specific to GO could be produced. Here, cross reaction between anti-GO antibody and Hoya purified antigen Girep could not be observed, but cross reaction between that and crude Hoya antigen could be seen. From the foregoing, it is considered that GO has sensitization function as hapten and that Hoya has not only Hoya asthma induction antigen but also antigen which has GO epitope. Due caution should be made that anaphylaxis or immediate type allergy due to GO may develop in not only oyster workers but also in pearl culture workers who are engaged in a working environment where Hoya antigen is inhaled.

Key words : Galacto-oligosaccharide, Immediate type allergy, Oyster workers

I はじめに

オリゴ糖は2-10分子の単糖類が結合したもので、ガラクトオリゴ糖(GO)は乳糖に β ガラ

クトシダーゼを作用させて作られる、原料が天然の乳由来で、低カロリー、味がマイルド、加熱、保存に安定、むしろ菌になりにくいなどの長所をもつため、近年いわゆる「機能性食品」として多くの食品、飲料、菓子類などに添加されている。GOはさらに、難消化性、難吸収性で、下部消化管で乳酸菌やビフィズス菌の発育を促進する性質があるため、乳酸菌飲料にも添加利

〒730

広島市中区上幟町8-10-301
広島県立病院内科

用されている¹⁾。著者らは最近 GO の添加された乳酸菌飲料により、養殖カキ従業者において即時型アレルギーによると思われる症例を経験したが、この作業に従事するものでは、従来カキ殻に着生するホヤ類によるアレルギー性喘息の存在が知られているので²⁾、両者の関係も含めて検討し、興味ある知見をえたので成績を報告する。

II 検査方法ならびに成績

1 乳酸菌飲料による即時型アレルギーの症例

1991 年 11 月、広島県某町のカキ作業場において、新製品のサンプルとして配布された乳酸菌飲料(80ml)により、従業者など 70 名中 8 例

において即時型アレルギーによると思われる症例が発生した。2 例は飲用直後より目の痒み、口唇のしびれ感、咳、呼吸困難などを訴え、ついで失神状態になったが、近医より点滴注射などをうけて回復した。他の 6 例は軽症で蕁麻疹などがあつたが、短時間内に自然に緩解した。これら 8 例中 3 例はホヤ喘息で、症例 2 は月 1 回の精製ホヤ抗原注射のみで作業時の喘息症状誘発は解消していたものである。症例 6 はカキ従業者の子供で、しばしば作業場に遊びに来ていたものである。なお、症例 1, 2 は同じ会社製の乳酸菌飲料の従来品を愛飲していたが、これではなんらの副作用も見られなかった。後日、近隣のカキ作業場の調査により、4 例の同様症例のあることが判明した。1 例はホヤ喘息で、本例も減感作著効例であつた(表 1)。

表 1 ガラクトオリゴ糖 (GO) による即時型アレルギーの症例

症 例	職 業 など	症 状
1 K S 58 才 女	カキ従業者	口唇のしびれ、意識混濁、血圧低下
2 U S 62 女	カキ従業者、ホヤ喘息	口唇のしびれ、目の痒み、顔面腫脹、呼吸困難
3 M F 女	カキ従業者	蕁麻疹
4 K K 女	カキ従業者、ホヤ喘息	咳、蕁麻疹
5 U M 62 女	カキ従業者、ホヤ喘息	蕁麻疹
6 Y Y 11 女	カキ従業者の子	蕁麻疹
7 A K 女	カキ従業者	蕁麻疹
8 S R 女	カキ従業者	目の痒み
9 T K 80 女	カキ従業者	発疹、意識混濁
10 Y K 80 女	カキ従業者、ホヤ喘息	咳、呼吸困難
11 N O 60 女	カキ従業者	全身の痒み、眼瞼腫脹
12 T S 60 女	カキ従業者	結膜の充血、蕁麻疹、顔面腫脹

新製品は従来品に GO などを添加して強化したものであったため、これによるアレルギーを疑って以下の検索を行った。なお、本品に含まれる GO の 30 % はブドウ糖にガラクトース 2 個が、残りの 70 % は 3-6 個が、いずれも

1-3, 1-6 一部は 1-4 結合したもので、腸内で乳酸菌、ビフィズス菌を増殖させる働きがあるとされている(表 2)。

2 GO 単独による抗原性の検索

表2 新乳酸菌飲料の組成 (80ml)

カロリー	60 kcal
水分	67 %
蛋白質	1.0 %
脂肪	0.1 %
灰分	0.2 %
カルシウム	50 mg
* 鉄	1.0 mg
* ビタミンC	30 mg
* ビタミンD	40 IU
糖質	15.4 %
しよ糖	2.6 %
ぶどう糖	3.8 %
果糖	2.7 %
乳糖	2.3 %
* ソルビトール	0.9 %
* ガラクトース	0.4 %
ガラクトオリゴ糖	2.7 %
菌種	Lactobacillus casei

(*は新たに加えられたもの)

1) スクラッチ試験

発症者を含むホヤ喘息 24 例、慢性気管支炎 10 例、一般の気管支喘息 19 例、健常者 7 例などにおいて定法⁶⁾によりスクラッチ試験を実施した。すなわち、前腕屈側を注射針で搔皮後、被検試料を滴下し、15 分後に生じた紅斑径が 10mm 以上となるものを陽性と判定した。

ホヤ喘息例においてのみ当該試供品ならびに新製品に含まれる GO 液に対して各 5 例の陽性者を認めたが、これらにおいても GO を含まない従来品では陰性であり、健常者、慢性気管支炎、一般の気管支喘息などには陽性例は見られなかった。なお、今回検査した健常カキ従業者 2 例での反応は陰性であったが、GO によると思われるアレルギー症状は健常カキ従業者や作業場に出入りする小児にも発生しているので、本グループについては後日症例を増して再検討する必要がある (表 3)。

表3 GO によるスクラッチ試験の成績

被 験 者	当該試供品	GO 糖 液	従 来 品
ホヤ喘息 陽性/総数 (%)	5 / 24 (20.8)	5 / 24 (20.8)	0 / 20 (0)
慢性気管支炎	0 / 10 (0)	0 / 10 (0)	0 / 10 (0)
気管支喘息	0 / 19 (0)	0 / 19 (0)	0 / 19 (0)
一般呼吸器疾患	0 / 4 (0)	0 / 4 (0)	0 / 4 (0)
健常カキ従業者	0 / 2 (0)	0 / 2 (0)	0 / 2 (0)
健 常 者	0 / 7 (0)	0 / 7 (0)	0 / 7 (0)

2) ヒスタミン遊離試験(HR)

さきに報告した手技⁶⁾により HR を実施したが、本法陰性のものに対しては遊離促進剤⁷⁾ protein kinase C 製剤 phorbol 12-myristate-13-acetate(TAP)を添加して再試験を行った

表 4 に示すごとく、スクラッチ試験が陽性であった 4 例の血液で GO 添加によるヒスタミン

遊離試験を実施したところ、2 例で明らかな陽性反応を認めた。

また、HR 陽性例の血液に種々の構造の GO を添加し、その構造とヒスタミン遊離の関係を検討したところ、ヒスタミンの遊離は 4 糖以上の GO で、1-3、1-6 と 1-4 結合が混在する GO で陽性、4 糖以上でも 1-4 結合のも

表4 スクラッチ試験陽性者におけるGOによるヒスタミン遊離試験

被 験 者	ヒスタミン遊離率 (%)				
	GO 濃度 (/ ml)				
	250	50	10	2	0.4
Y K	26	23	12	0	0
K M	18	22	ND	ND	ND
U M	1	1	0	0	ND
S Y	0	0	1	ND	ND

のでは陰性であることが判明した(表5)。なお、今回アレルギー症状を起こした乳酸菌飲料には、ブドウ糖にガラクトースが1-3, 1-6, 一部1-6結合したGOが含まれていたが、

1-4結合主体の糖液であるビオラクタ反応糖液(以下GO-B)では、当該GOによるスクラッチ試験が陽性のものであっても、1例を除き本反応は陰性であった(表6)。

表5 アレルギー症状発症者における白血球ヒスタミン遊離試験の成績(症例YK)

添 加 抗 原	ヒ ス タ ミ ン 遊 離 率						判 定
	濃 度 (μ ml)	100	50	10	2	0.4	
3P-1 [Gal β 1-4 (Gal β 1-6) Glc]		0	0	0	0	0	(-)
3P-2 [Gal β 1-6 Gal β 1-6 Glc]		0	0	0	0	0	(-)
3P-3 [Gal β 1-6 Gal β 1-4 Glc]		0	0	0	0	0	(-)
3P-4 [Gal β 1-4 Gal β 1-4 Glc]		0	0	0	0	0	(-)
3P-5 [Gal β 1-3 Gal β 1-4 Glc]		0	0	0	0	0	(-)
4P-1 [Gal β 1-4 Gal β 1-6 Gal β 1-4 Glc]		4	2	1	0	0	(+-)
4P-2 [Gal β 1-6 Gal β 1-6 Gal β 1-4 Glc]		4	1	0	0	0	(+-)
4P-3 [Gal β 1-6 (Gal β 1-3) Gal β 1-4 Glc]		37	37	34	11	1	(+)
4P-4 [Gal β 1-6 (Gal β 1-4) Gal β 1-4 Glc]		36	31	19	10	2	(+)
4P-5 [Gal β 1-6 Gal β 1-4 Gal β 1-4 Glc]		30	16	9	7	3	(+)
4P-6 [Gal β 1-6 Gal β 1-3 Gal β 1-4 Glc]		34	23	15	9	6	(+)
4P-7 [Gal β 1-3 Gal β 1-6 Gal β 1-4 Glc]		32	21	13	4	1	(+)
4P-8 [Gal β 1-3 (Gal β 1-4) Gal β 1-4 Glc]		42	26	12	4	1	(+)
4P-9 [Gal β 1-3 Gal β 1-3 Gal β 1-4 Glc]		31	10	4	0	0	(+)
当該 GO>4 糖		20	12	10	4	ND	(+)
GO-B (1-4 結合主体の糖液)		3	0	0	1	0	(-)
当該 GO+GO-B 混合		12	4	1	ND	ND	(+)

表6 ホヤ喘息患者におけるオリゴ糖によるスクラッチ試験

症 例	当該GO	左同4糖以上	GO-B	左同4糖以上
S Y	0x0 (3x3)	0x0 (2x2)	0x0 (3x3)	0x0 (3x3)
S Y	20x17 (7x4)	20x30 (7x7)	0x0 (0x0)	0x0 (0x0)
H H	25x25 (6x6)	30x30 (6x6)	0x0 (0x0)	0x0 (0x0)
K S	33x40 (6x5)	30x30 (6x6)	0x0 (0x0)	0x0 (0x0)
U N	14x15 (5x4)	14x15 (5x4)	3x3 (3x3)	3x3 (3x3)
M F	35x38 (5x5)	25x30 (9x6)	25x20 (3x3)	20x17 (4x4)

3 GO とホヤ精製抗原 Gi-rep[®] の交叉抗原性について

1) GO または Gi-rep 感作動物における経口全身反応と受身感作皮膚反応 (PCA)

GO と Freund's complete adjuvant(FCA)の等量混合物を週 1 回間隔, 4 回皮下注射してモルモットを感作し, GO による経口全身反応, PCA

を実施し, PCA 値は抗血清の最大希釈倍数で表した。

当該 GO による経口全身反応, PCA はともに陰性であり, GO とホヤ喘息抗原の間の交叉反応を見るために行った Gi-rep による惹起反応も全て陰性であった (表 7)。

表 7 モルモットにおける GO の抗原性試験

	誘 発 抗 原 (mg / kg)		感 作 抗 原	
			当該試供品 (0.5mg / 匹)	GO (40mg / 匹)
経口全身反応	GO (100)	陽性 / 総数	0 / 5	0 / 5
PCA	GO (100)	PCA 値	< 5	< 5
		陽性 / 総数	0 / 5	0 / 5
	Gi-rep	PCA 値	< 5	< 5
		陽性 / 総数	0 / 5	

Silica をアジュバントとしてモルモット, マウスを Gi-rep10 μ g/匹で 1 週 1 回間隔, 経腹腔 3 回感作し, 当該製品ならびに GO による経口全身反応, PCA を実施した。受身感作動物には Crj: CD (SD) 系ラットを使用した。

モルモットでは当該製品, GO による経口誘

発全身反応, PCA は全て陰性であったが, 当然のことながら Gi-rep による PCA は 1280 倍と陽性であった。同様に, 感作マウス血清によるラット PCA でも当該製品, GO は全例陰性であり, Gi-rep は全例陽性であった (表 8)。

表 8 Gi-rep 経腹腔感作モルモット, マウスにおける GO の反応

感作動物	誘 発 試 験	誘 発 抗 原		
		Gi-rep	当該試供品	GO
モルモット	経口全身誘発反応 (誘発量)		5mg / kg	0.42 g / kg
	陽性 / 総数		0 / 5	0 / 5
	PCA (IV 誘発量)	1mg / 匹	1mg / 匹	1mg / 匹
	PCA 値	1280	< 5	< 5
	陽性 / 総数	5 / 5	0 / 5	0 / 5
マウス	ラット PCA (IV 誘発量)	1mg / 匹	1mg / 匹	1mg / 匹
	PCA 値	40	< 5	< 5
	陽性 / 総数	5 / 5	0 / 5	0 / 5

2) 抗血清による阻止試験

予め抗 Gi-rep ウサギ抗血清に被験体を加えて 37 , 1 時間反応させた後, 抗血清中に残存

する抗体価を測定した。残存抗体価の測定は Gi-rep(1 μ g/well)を吸着させたイムノプレートに処理抗血清を加え, 37 , 1.5 時間反応させた

後、ペルオキシダーゼ標識ウサギ抗体を添加して行った。反応阻止率＝〔無処理血清（対照）の抗体価－被検体処理抗血清中の残存抗体価〕 $\times 100$ ／〔対照の血清抗体価〕とした。

抗 Gi-rep ウサギ血清に Gi-rep を添加した場合には、Gi-rep 添加による反応阻止率は容量依存性が増加したが、当該飲料や GO の添加では阻止は見られなかった（表 9）。

表 9 Gi-rep ウサギ血清に対する GO の交叉反応性

被 験 体	被験体による反応阻止率（％）	交叉反応性
対照 0	0	—
Gi-rep (μ g / ml)		
0.01	10	+
0.1	24	+
1	72	+++
10	94	+++
100	98	
当該試供品		
1 / 10 希釈液	1	
1 / 3	1	
1 / 1	1	
GO		
30 (mg / ml)	4	
100	0	

4 GO がハプテンとなる可能性の検討

1) 感作動物における PCA

GO と β ラクトグロブリン (LG) 結合物またはホヤ粗抗原（両者 5mg/kg）を FCA と共にモルモットの皮下に 1 週 1 回、計 3 回注射して感作し、最終感作 2 週間後に採血し、それぞれ抗 GO 血清、抗ホヤ血清とした。PCA では抗血清をモルモット背部に皮内注射して受身感作し、

4 時間後に各種抗原 1-40mg / 匹を静注して誘発した。PCA 値は反応陽性を示す血清希釈値の 3 匹平均値として表した。

GO 結合 LG 感作血清に対して、誘発抗原として GO 結合 LG を用いたものでは強陽性反応があり、GO で強い反応を、ホヤ粗抗原でも陽性反応を認めた。これに対して LG 単独による反応は陰性であった。また、ホヤ粗抗原感作血

表 10 抗 GO 結合 β -ラクトグロブリン (LG) 血清および抗ホヤ粗抗原血清による GO とホヤ粗抗原の PCA による交叉抗原性の検討

抗 血 清	誘 発 抗 原	誘発抗原量 (mg / 匹)	PCA 値
抗 GO 結合 β -LG 血清	GO 結合 β -LG	40	> 10240
	β -LG	1	< 10
	GO	5	1280
	ホヤ粗抗原	1	640
	GO 結合 β -LG	5	5120
抗ホヤ粗抗原血清	ホヤ粗抗原	1	5120
	β -LG	10	< 10
	GO	5	< 10

清では、ホヤ粗抗原や GO 結合 LG による誘発は陽性であったが、LG または GO 単独による反応は陰性であった (表 10)。

2) 抗血清による阻止試験

前記方法でえられた抗血清を LG で吸収後に阻止試験を実施した。抗血清中に各種被検体を加え、37, 1 時間反応させた後、抗血清中に残存する抗体価を測定した。予め GO 結合 LG またはホヤ粗抗原 (1 μ g/well) を吸着させたイムノプレートに処理抗血清を添加し、37, 1.5 時間反応させた後、ペルオキシダーゼ標識抗ウサギ抗体 1 g を加えて残存抗体価を測定した。反応阻止率 = [無処置抗血清 (対照) の抗体

価 - 被検体処理血清中の残存抗体価] X100 / [対照の血清抗体価] とした。抗 GO 結合 LG 血清と GO 結合 LG の結合は、後者の添加で 100 % 阻止されたが、LG 単独では 25 % と僅かしか阻止されなかった。また、GO 結合モルモット血清アルブミン、GO 結合卵白アルブミン、GO 単独、ホヤ粗抗原でも、それぞれ 74%、75%、53%、41% の阻止を認めたが、ホヤ精製抗原 Gi-rep やカキ粗抗原では阻止は見られなかった。一方、抗ホヤ粗抗原血清とホヤ粗抗原の結合は、ホヤ粗抗原で 100%、GO 結合 LG で 53 % 阻止され、GO 単独の添加では阻止されなかった (表 11)。

表 11 抗 GO 結合 β -LG 血清および抗ホヤ粗抗原血清による
GO とホヤ粗抗原の ELISA による交叉抗原性検討

反 応 系	被検体 (1mg / ml)	反応阻止率 (%)	交叉反応性
抗 GO 結合 β -LG 血清 + GO 結合 β -LG	GO 結合 β -LG	100	+++
	β -LG	25	+
	GO 結合 GPSA	74	+++
	GO 結合 OA	75	+++
	GO	53	++
	ホヤ粗抗原	41	++
	Gi-rep	9	-
	カキ粗抗原	1	-
抗ホヤ粗抗原血清 + ホヤ粗抗原	ホヤ粗抗原	100	+++
	GO 結合 β -LG	53	++
	GO	0	-

GPSA : モルモット血清アルブミン

OA : 卵白アルブミン

Ⅲ 考 察

GO は乳糖を β ガラクトシダーゼで分解して作られ、ブドウ糖に 9 個以下のガラクトースが serial に連結した低分子糖である。近年いわゆる機能性食品として多くの飲料、菓子、食品などに添加されようになっている。1991 年の秋、広島県下のカキ作業場において、サンプルとして配布された GO 添加の新乳酸菌飲料により即時型アレルギーと思われる症例が発生したが、症例の一部は GO を含まない従来品をなんらの

副作用なく愛飲しており、GO が原因物質として疑われた。

一方、カキ従業者ではカキ殻に着生するホヤによる職業性喘息の発生が知られており、原因抗原として高純度の糖蛋白が分離され、主要抗原決定基は分岐した糖鎖末端に N-アセチルガラクトサミンをもつオリゴ糖であることが判明している¹⁰⁾。今回アレルギー症状を起こした乳酸菌飲料は全国各地で連日数百万本が飲用されており、そこではなんらの副作用も報告されていない。本論文では新乳酸菌飲料に含まれる

GO とホヤ喘息抗原の関係についても検討し、カキ従業者においてのみ何故に高率のアレルギー症例の発生を見たかについて明らかにしようとした。

即時型アレルギーを発生した症例において、当該乳酸菌飲料に含まれる GO によるスクラッチ試験が高率に陽性反応を呈し、陽性反応例での HR も陽性であったことから、GO のアレルギー-症状発生関与が疑われた。また、GO の構造とこれら反応の解析結果から、アレルギー-症状の惹起には 4 糖以上で、1-3, 1-6 一部 1-4 結合を含む GO が関与しており、1-4 結合の GO では副作用が起きにくいと考えられた。

しかしながら、動物実験において当該飲料または GO 単独による感作は成立せず、経口誘発試験や PCA が陰性であったことから、低分子の GO はそのままでは抗原になりにくいものと判断された。また、GO 感作動物でホヤ精製抗原 Gi-rep による PCA が、逆に Gi-rep 感作動物で GO による PCA がともに陰性であったが、GO 単独では感作能がないことから、これのみで GO と Gi-rep の交叉抗原性の有無について判定することは困難と思われた。

乳糖その他の糖残基は LG や卵白アルブミンと結合して抗原性を獲得することが知られている^{11,12)}。このような機序を介して GO がハプテンとして反応した可能性を検討したところ、当該乳酸菌飲料に含まれる GO においても、蛋白質との結合により抗体産生能を獲得し、産生された抗体は GO と結合することが明らかとなった。

また、抗 GO 結合 LG 血清は Gi-rep と結合しなかったが、ホヤ粗抗原とは結合したので、ホヤの体液中にはホヤ喘息惹起抗原 Gi-rep とは別に、GO をエпитロープとする抗原が存在すると考えられた。

ホヤ抗原に暴露される人にはカキ従業者のほか、同作業場に出入りする商人¹³⁾、カキ殻粉砕

業者(肥料、飼料製造)¹⁴⁾、真珠養殖従業者¹⁵⁾、外材製材業者(輸入外材が海面貯木場に繫留される間にホヤが着生する)¹⁶⁾などがあり、これらにおいても同じ機序によるアレルギーの発生に留意する必要がある。

IV まとめ

1991 年 11 月、広島県某町において、乳酸菌飲料の新製品サンプル 80ml を飲用したカキ従業者など 12 例に、飲用直後より蕁麻疹、目の痒み、口唇のしびれ感、咳、呼吸困難などの症状が発生し、重症の 3 例は失神状態となったが、いずれも治療により回復した。これらの症例中 4 例はホヤ喘息で、うち 2 例はホヤ抗原液による減感作療法の著効例であった。この乳酸菌飲料の新製品は従来品に GO を添加したもので、今回の発症者では当該飲料ならびに添加 GO によるスクラッチ試験が陽性で、陽性例の HR も陽性であった。スクラッチ試験や HR では 1-3, 1-6 および一部 1-4 結合が混在する 4 糖以上の GO が陽性を示し、4 糖以上でも 1-4 結合主体のものは陰性であった。

動物実験において GO 単独では感作能は認められなかったが、GO 結合 LG で感作すると GO に対する抗体が産生された。この際、抗 GO 抗体とホヤ精製抗原 Gi-rep の間には交叉反応を認めなかったが、ホヤ粗抗原との間には交叉反応が見られた。

以上より、GO はハプテンとして感作能を持ち、ホヤはホヤ喘息誘発抗原のほかに GO をエピトープとする抗原を持つと思われる。カキ従業者以外でもホヤ抗原を吸入する条件下にあるものでは、GO によるアナフィラキシーないし即時型アレルギーの発生に留意することが肝要である。1-4 結合の GO はほぼ安全と思われるので、早急に本品へ変更することを提言する。

本論文の要旨は第 1 回日本職業アレルギー学

会に発表した。

文 献

- 1) 松元圭介, ガラクトオリゴ糖, 食品の包装 1990; 22: 1-11.
- 2) 農林水産省食品流通局委託事業.No.1, 飲食料品用機能性素材有効利用技術シリーズ, オリゴメイト(ガラクトオリゴ糖類), 菓子総合技術センター, 1990; 1-30.
- 3) 城智彦, 勝谷隆, 猪子嘉生, ほか, 広島県下のかきのむき身業者にみられる喘息様疾患(かきの打ち子喘息)に関する研究, 第1報, アレルギー 1964; 13: 88-99.
- 4) 城智彦, カキ養殖従業者の職業性喘息, 日本災害医学会誌 1990; 38: 343-9.
- 5) 城智彦, 中村晋ほか編, アレルギー診療マニュアル, 東京, 金原出版, 1990: 207-17.
- 6) 大坊中, 北沢俊一, 城智彦, ほか, ホヤ喘息における試験管内ヒスタミン遊離に対する遮断抗体の影響について, 岩手医学雑誌 1988; 40: 511-20.
- 7) Nolte H, Poulson M, Schlotz PO et al. Passive sensitization and histamine release of basophils. Allergy 1990; 45: 427-35.
- 8) 岡智, 城智彦, ホヤ喘息研究の展開, 感染症免疫 1986; 16: 225-42.
- 9) Oka S, Suzuki T, Jyo T et al. Purification of two types of seasquirt antigens. Int Archs Allergy appl Immunol. 1979; 59: 408-19.
- 10) 岡智, ホヤ抗原の抗原活性と化学構造, 昭和58年度科学研究費補助金研究成果報告書 1984; 1-31.
- 11) 大谷元, 牛乳蛋白質の抗原決定部位, 日畜会報 1987; 58: 907-18.
- 12) Matsuda T, Nakashima I, Kato I et al. Antibody response to haptenic sugar antigen; Immunodominancy of proteinbound lactose formed by aminocarbonyl reaction. Molecular Immunology 1987; 24: 421-5.
- 13) 城智彦, 勝谷隆, 大塚正, ホヤ喘息の診断と治療, 臨床と研究 1967; 44: 1557-60.
- 14) 城智彦, 勝谷隆, 大塚正, ホヤ喘息に関する研究, 第8報, 真珠養殖従業者にみられたホヤ喘息, アレルギー 1967; 16: 668-72.
- 15) 城智彦, 菊地博通, 小川保一, ほか, 木工作業ならびに製材業従業者における気管支喘息について, 広島医学 1970; 23: 731-6.

職場環境が発症の起因と考えられた 過敏性肺臓炎の臨床的検討

妹川 史朗, 佐藤 篤彦, 戸舘 亮人, 豊嶋 幹生, 須田 隆文,
源馬 均, 岩田 政敏, 早川 啓史, 千田 金吾

Clinical study of hypersensitivity pneumonitis induced by agents in the occupational environment

Shiro IMOKAWA¹, Atsuhiko SATO¹, Akihito TODATE¹, Mikio TOYOSHIMA²,
Takafumi SUDA¹, Hitoshi GENMA², Masatoshi IWATA³,
Hiroshi HAYAKAWA¹, and Kingo CHIDA¹

The Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Clinical features of occupational hypersensitivity pneumonitis (HP) were investigated. Nine patients were included in this study. Six were men and three were women. An average ages was 61.8 years old. Environmental provocation tests to their place of work were positive results in all cases. The etiologic agents was determined in only one patient. He was able to return back to the previous occupation with making better their occupational environment and using a dust mask. Six patients who were able to remove from the work environments did not have any recurrence. Two patients, who lived near the work environments, have recurrence and worsend gradually, although they stopped working. In this respect, the best approach to manage the occupational HP is elimination of the antigens. If the etiologic agents are not identified, the best approach is to remove the patients from the work environment.

Key words : Hypersensitivity pneumonitis, Idiopathic interstitial pneumonia, Occupation, Prognosis, Therapy

はじめに

職業に関連した過敏性肺臓炎としては農夫肺^{1) 2)}や鳥飼病^{3) 4)}が知られている。農夫肺約2/3の症例は職場復帰後でも病状が安定してい

る^{5) 6)}。しかし、過敏性肺臓炎の中には経過遷延例があり⁷⁻¹⁰⁾、時に慢性型の特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonia : IIP) との鑑別が問題となる例がある⁸⁾。今回、職場環境が発症に起因した症例について、その遷延化に関与する因子、および遷延例と慢性型 IIP との異同を明らかにするため、その臨床像につき検討したので報告する。

〒431-31

静岡県浜松市半田町3600番地

浜松医科大学第2内科

対象および方法

当科およびその関連施設において、1982年1月から1995年9月までに、Andoらの診断基準¹⁰⁾で確診または強い疑いと診断された過敏性肺臓炎は44例(夏型15例、鳥飼病5例、加湿器肺5例、その他19例)であった。このうち、職場における環境誘発試験が陽性であるか、または職場に存在した抗原の吸入誘発試験が陽性であり、職場環境が発症に起因したと考えら

れた症例9例(既報の小麦粉による慢性型¹¹⁾を含む)を対象とし、患者背景、臨床像、画像所見、組織所見、治療、予後につき、retrospectiveに検討を加えた。

結 果

9例の患者背景をTable 1に示す。男性6例、女性3例、平均年齢61.8歳で、6例は喫煙者

Table 1. Clinical backgrounds of patients

Case	Age / Sex	Smoking (B.I.)	Occupation	Environmental challenge test	Suspected antigens
1	75 / M	350	a poultry keeper	+	unknown
2	60 / M	800	a strawberry grower (in green house)	+	unknown
3	74 / M	450	a paper hanger	+	unknown
4	70 / F	0	a hotel keeper	+	unknown
5	58 / M	570	painter	+	unknown
6	60 / M	800	painter	+	unknown
7	43 / F	0	a cucumber grower (in green house)	+	unknown
8	46 / M	200	a confectioner	+	wheat*
9	70 / F	0	an orchid grower (in green house)	+	unknown

B.I.: Brinkman Index * definite with inhalation challenge test

であり、職業に従事してから発症までの期間は2ヶ月から50年とまちまちであった。

臨床症状の特徴をTable 2に示す。臨床経過からは、①：発熱、咳嗽、呼吸困難で急性に発症し、その後再発を認めない症例(症例1～6)、②：一回の急性経過後、慢性経過に移行した例(症例7)、③：咳嗽、呼吸困難等の自覚症状が軽度で、終始慢性の経過を示した例(症例8)、④：急性経過を繰り返し、徐々に進行した例

(症例9)、の4通つの臨床経過が認められた。また、発症月別にみると、11月から2月までの冬季が7例と多く、夏期に発症のピークをもつ夏型過敏性肺臓炎¹⁰⁾とは異なっていた。

入院時検査所見(Table 3)では、WBC増加やCRP等の炎症反応陽性所見や低酸素血症を高率に認めたが、慢性経過例ではこれらの所見は軽度であった。呼吸機能検査が施行された症例の多くは拘束性障害と拡散能の低下がみら

Table 2. Clinical findings of occupational HP patients

Case	Type of disease	Working periods	Onset month	Fever	Dyspnea	Cough	Sputa	Fine crackle	Clubbed finger
1	acute	30y	January	□	○	○	×	○	×
2	acute	15y	February	○	○	○	○	○	×
3	acute	50y	November	○	○	○	×	○	×
4	acute	7m	November	○	○	○	×	○	×
5	acute	2m	December	○	○	○	○	○	×
6	acute	3m	November	○	○	○	×	○	×
7	chronic acute phase(+)	20y	June	○	○	○	×	○	×
8	chronic acute phase(-)	3m	March	×	○	○	×	○	×
9	chronic acute phase(+)	20y	June	×	○	○	×	○	×

y : years

m : months

Table 3. Laboratory findings on admission

Case	WBC (/ mm ³)	CRP (mg / dℓ)	PaO ₂ (Torr)	%VC (%)	FEV ₁ (% (%)	%DLCO (%)	BALF findings			
							TCC (×10 ⁶ / mL)	Lym (%)	Nent (%)	CD4 / 8
1	5,400	0.5	62.5	63.1	81.8	82.3	1.22	51.3	2.0	0.21
2	6,900	15.6	40.1	74.2	67.7		90.0	62.4	20.0	1.63
3	14,000	2+	57.5	71.3	38.3		1.75	27.8	0.6	4.78
4	6,600	2+	62.8				158.0	89.2	0.2	
5	8,300	0.9	63.5	87.9	82.8	71.7	42.4	89.5	1.5	0.06
6	1,200	7.0	65.8	110.9	69.9	66.7	13.4	82.0	1.0	2.80
7	11,500	19.9	48.5	97.5	84.6	61.4	5.2	46.4	0.8	1.2
8	8,500	(-)	94.6	59.0	76.0	54.0	1.97	55.2	0	
9	8,500	0.1	76.9	69.0	82.9		1.52	27.8	0.8	

れ、さらに一部の症例では閉塞性障害を伴う混合性障害を示した。気管支肺胞洗浄 (BAL) では、全例リンパ球分画高値を示したが⁸、CD4/8比に一定の傾向はみられなかった。好中球分画増加をみたのは2例であった。

16種の真菌^{9,10)}に対する沈降抗体の検討では、*Aspergillus fumigatus* に対して3例 (症例2, 3, 4)、*Cladosporium* には1例 (症例3) が陽性であった。いずれの職場も日照条件や通気状況は悪く湿気の多い環境であり、真菌の発育には好条件と思われる環境であった。そして、職場の落下真菌の培養を検討し得た症例7では、*Spherotheca* の培養同定とともに、沈降抗体も陽性であった。

胸部X線所見では、急性経過の6例は全肺野びまん性スリガラス状陰影や粒状影 (Fig. 1) が主体であった。これに対して慢性経過例では、下肺野有意の線状影や浸潤影 (Fig. 2) が主体であった。

なお、HRCT が撮影された5例についての検

討において、急性経過例は主に淡い肺野濃度の上昇や浸潤影、粒状影 (Fig. 3) が主体で上、中、下肺野にはほぼ均等にみられる例が多かった。一方、慢性経過例の中には、下肺に有意な、胸膜直下の線状影や輪状影、浸潤影の症例が主にみられた (Fig. 4)。

組織学的診断は、6例に経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB)、3例に開胸肺生検 (open lung biopsy: OLB) が施行された。その結果、胞隔炎が全例に認められ、肉芽腫が6例に、気腔内器質化滲出物が3例に観察された。遷延化した症例9では、胸膜直下の強い線維化と、一部に蜂窩肺所見がみられた (Fig. 5)。

治療に関しては (Table 4)、6例が入院による抗原からの隔離のみで改善したが、急性発症の3例では低酸素血症が持続したため、パルス療法を含むステロイド剤が投与された。病状改善後の職場における環境誘発試験が陽性であったため、8例が辞職あるいは転職した。予後として6例は再燃を認めず経過良好であったが、

Table 4. Follow up data on occupational HP patients

Case	Follow up period (months)	Therapy		Outcome	Reccurrence
		Drugs	Others		
1	12	(-)	retirement	improved	-
2	33	(-)	retirement	improved	-
3	20	(-)	retirement	improved	-
4	3	(-)	retirement	improved	-
5	32	Pulse	change occupation	improved	-
6	24	PSL	change occupation	improved	-
7	124	PSL	retirement	prolonged	+
8	162	(-)	dust mask, change work environment	prolonged	-
9	123	(-)	retirement	prolonged ^d	+

Pulse : steroid pulse therapy PSL : prednisolone

2例は慢性経過に移行し、進行性の病状がみられた。この2症例の職場環境としては、いずれも温室栽培に従事する農家であり、温室と自宅が同じ敷地内に存在し、患者自身は作業に従事しなくなったが、家族が作業を継続することから、抗原の家屋内への搬入も考えられた。

なお、既報の症例8¹⁰⁾は換気扇や通気口の設置等の職場環境の改善とマスク着用にて職場復帰が可能であった。

考 案

本邦における代表的職業性過敏性肺臓炎である農夫肺は、適切な処置と環境整備を施行後の長期的な経過観察から、約2/3の症例が職場復帰後も臨床症状、各種検査値、画像所見等の改善をみる³⁻⁸⁾。したがって、転職者の多くは症状の再燃、再発の危惧をもち、精神的不安を抱く例が多いようである⁶⁾が、農夫肺患者は、必ずしも転職や辞職の必要性は無いと考えられてきた⁵⁻⁸⁾。しかし、既報の過敏性肺臓炎の中には慢性呼吸不全¹¹⁻¹³⁾にいたる例や、呼吸不全による死亡例¹⁴⁾もみられることから、病勢の遷延化因子の検討は、過敏性肺臓炎の予後を推察する上で極めて重要な因子である。著者らの検討症例では、3/9例(33%)が遷延化し、慢性経過を辿った。そのうち、発症後も就労し、遷延化しながらも約12年間悪化のみられなかった症例8¹⁰⁾は、原因抗原が確定し、換気装置や通気口整備等の徹底的な職場環境の改善がなされ、かつ、作業中に防塵マスクの着用を行うなど、原因抗原の吸入予防に勤めていた。

発症後に就労を中断した2例の職場環境としては、家内で温室栽培を営んでおり、作業場である温室と住居が隣接している環境であった。一方、家族は作業を継続しており、作業服の洗濯等は引き続き患者が行っていた。したがって、これらの2症例は着衣や風等により少量ずつの

抗原が住居内に持ち込まれていた可能性がある上に、反復して長期間抗原を吸入していたことが推察される。このような環境は慢性化の要因として、抗原の同定とともに今後患者の健康管理の面で留意すべき点と認識される。職場環境から完全に隔離可能であった症例は遷延化や再発がみられなかったことから、抗原が同定できない症例では、可能であれば作業中止のみならず、発症環境から完全に隔離することが慢性化の防止に重要であると考えられた。

しかし、現実には患者の経済的、社会的状況から全例に職場環境からの隔離が可能な訳ではない。従来、防塵マスク^{15) 16)}やステロイド剤の効果^{5) 8) 17)}が検討されているが、前者は簡便性に問題があり^{15) 16)}、後者は現在までのところ長期的効果の有効性は確立されていない^{5) 8) 17)}。症例8のごとく12年以上病状が安定し、職業を継続可能であった例もあることから、職場に存在する抗原の除去のためには、高性能の換気装置や簡便な防塵マスクの開発等の今後の検討されるべき課題が残されている。

今回の検討症例中4例(症例2, 3, 4, 7)では真菌に対する沈降抗体が陽性であり、かついずれも環境誘発試験が陽性であったことから、発症環境とあわせて判断すると、これらの真菌が原因抗原である可能性が推定される。しかし、過敏性肺臓炎の原因抗原と診断するためには、抗原が発症環境に存在し、その抗原に感作されている免疫学的証拠が得られ、かつ抗原吸入負荷試験にて誘発されることの証明が必要である¹⁸⁾。したがって、これら4例のうち発症環境の真菌培養を施行し得たのは1例のみであり、その症例は沈降抗体が陽性であったものと同種の真菌が培養同定されたが、4症例とも吸入負荷試験は未実施のため、これらの症例の原因抗原は不明とした。

慢性型では、乾性咳嗽と労作時呼吸困難を主症状とし、胸部X線上、両側下肺野の線状網状影、輪状影が主体で、呼吸機能上拘束性障害と

拡散能の低下を認める例が多数みられた。これらの臨床像は、慢性型 IIP^{19, 21)} と極めて類似している。

慢性型 IIP では、組織学的に胸膜直下に強い線維化や蜂窩肺がみられ、正常部位と混在する UIP (usual interstitial pneumonia) の所見を呈する例が多く²²⁾、High-resolution CT では、胸膜直下の線状影や輪状影が認められる^{23, 24)}。症例 9 では組織学的にも、肉芽腫や胞隔炎、気腔内器質化滲出物の所見以外に、線維化や蜂窩肺所見を認め、かつ HR-CT でも上述のような、慢性型 IIP に類似した所見を呈した。しかし、慢性型 IIP では臨床像として高率にバチ指が^{19, 21)}認められ、BAL にてリンパ球分画が正常で好中球分画が軽度上昇する場合が多い^{19, 20)}。本症例では、バチ指は無く、BAL にてリンパ球分画が高値を示すことから、慢性型 IIP とは大きな異同があり、鑑別診断上重要な所見である。

慢性型 IIP は、原因不明の慢性的に肺の線維化が進行する予後不良の疾患¹⁹⁻²¹⁾であり、ステロイド剤に対する反応性は不良²¹⁾である。一方、過敏性肺臓炎は、早期のステロイド剤は有効であり⁸⁾、かつ、原因抗原からの隔離により病勢の進行を阻止することができることから、治療、予後の面において両者に大きな差異がある。したがって、慢性型 IIP が疑われた症例では、線維化を来すびまん性肺疾患の鑑別として慢性型過敏性肺臓炎を常に念頭に置いておく必要がある。特に BAL リンパ球分画が高値でバチ指を認めない例では臨床経過、生活環境および職業歴を含めた詳細な問診による早期診断が肝要である。

結 語

職場環境が発症に起因したと考えられた過敏性肺臓炎 9 例の臨床像につき検討した。抗原が同定可能であった 1 例は換気設備の改善と防塵

マスクの着用にて職場復帰が可能であり、職場環境から完全に離脱できた 6 例は再発がみられなかった。しかし、職場と家屋が隣接しており、抗原が不明であった温室栽培従事者 2 例は、作業中止後も慢性の経過で進行した。以上より、抗原不明な場合は就労中止のみならず、完全な職場環境からの撤退が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Emanuel DA, Wenzel FJ, Bowerman CL, et al. Farmer's Lung: Clinical, Pathologic and Immunologic Study of Twenty-Four Patients. *Am J Med* 1964; 37: 392-401.
- 2) Hapke EJ, Seal RME, Thomas GO. Farmer's lung: A Clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages. *Thorax* 1968; 23: 451-468.
- 3) Allen DH, Williams GV, Woolcock AJ. Bird breeder's hypersensitivity pneumonitis: progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 555-566.
- 4) Bourke SJ, Banham SW, Carter R, et al. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeder's. *Thorax* 1989; 44: 415-418.
- 5) Monkare S, Haahtela T. Farmer's lung-a 5-year follow-up of eighty-six patients. *Clin Allergy* 1987; 17: 143-151.
- 6) Bouchard S, Morin F, Bedard G, et al. Farmer's lung and variables related to the decision to quit farming. *Am J Rev Respir Crit Care Med* 1995; 152: 997-1002.
- 7) Cormier Y, Belanger J. Long-term physiologic outcome after acute farmer's lung. *Chest* 1985; 87: 796-800.
- 8) Monkare S. Influence of corticosteroid treatment on the course of farmer's lung. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 283-293.
- 9) Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 49-53.
- 10) Ando M, Arima K, Yoneda R, et al. Japanese hypersensitivity pneumonitis: Geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 765-769.
- 11) 千田金吾, 佐藤篤彦, 本田和徳. ほか. 小麦が原因と推定された慢性型の過敏性肺炎の 1 例. *日胸疾会誌*

- 1985 ; 23 : 1472-1479.
- 12) 石原享介, 富岡洋海, 長谷川 幹 ほか. 慢性呼吸不全に陥った夏型過敏性肺炎例. 日胸疾会誌 1989 ; 27 : 1355-1361.
 - 13) 中野寛行, 川崎雅之, 橋本修一 ほか. 慢性化した夏型過敏性肺臓炎の1例. 日胸疾会誌 1994 ; 32 : 689-693.
 - 14) Ando M, Yoshida K, Nakashima H, et al. Role of *Candida albicans* in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1994 ; 105 : 317-318.
 - 15) Muller-Wening D, Repp H. Investigation on the protective value of breathing masks in farmer's lung using an inhalation provocation test. *Chest* 1989 ; 95 : 100-105.
 - 16) Kusaka H, Ogasawara H, Munakata M, et al. Two-year follow up on the protective value of dust masks against farmer's lung disease. *Internal Medicine* 1993 ; 32 : 106-111.
 - 17) Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroids treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 3-5.
 - 18) Yoshida K, Ando M, Sakata T, et al. Environmental mycological studies on the causative agent of summer-type hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 81 : 475-483.
 - 19) Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis : Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976 ; 85 : 769-788.
 - 20) Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, et al. Interstitial lung diseases : Current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981 ; 70 : 542-568.
 - 21) Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *New Engl J Med* 1978 ; 298 : 801-809.
 - 22) Katzenstein ALA, Askin FB. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 2nd ed. Philadelphia:Saunders, 1990.
 - 23) Muller NL, Miller RR, Webb WR, et al. Fibrosing alveolitis : CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986 ; 160 : 585-588.
 - 24) Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al. Usual interstitial pneumonia : Histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992 ; 182 : 337-342.



Fig.1: Chest radiograph of case 6 shows diffuse ground-glass attenuation and small nodular shadows.

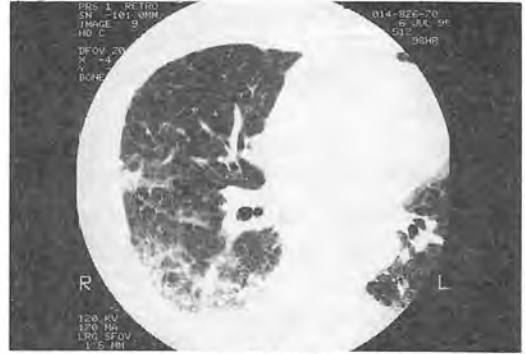


Fig.4: HR-CT of case 9 shows reticular shadows and the increased lung densities in the periphery of the lower lung fields.



Fig.2: Chest radiograph of case 9 (chronic type) shows bilateral reticulonodular shadows in the lower lung fields.

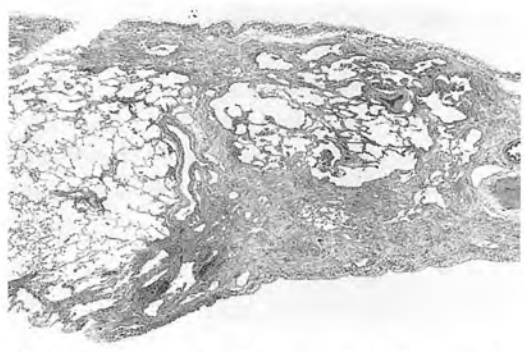


Fig.5: Open lung biopsy specimen of case 9 reveals sub-pleural distribution of the fibrotic changes and the alveolar walls are thickened with some mononuclear cells.



Fig.3: HR-CT of case 1 shows increased-lung densities and air space consolidation.

Foot notes

- ** Aspergillus fumigatus Extract
- Cephalosporium acremonium Extract
- Cryptosporidium parvum Extract
- Micropolyspora faeni Extract
- Pigeon dropping Extract
- Pigeon serum
- Pullularia pullulans Extract
- Sitophilus granarius Extract
- Thermoactinomyces vulgaris Extract
- Trichoderma viride Extract
- Trichosporon cutaneum (serotype I)
- Trichosporon cutaneum (serotype II)
- Candida albicans Extract
- Alternaria kikuchiana Extract
- Penicillium luteum Extract
- Cladosporium clado Extract

群馬県農村地区における成人のアレルギー疾患有症率 調査成績

中澤 次夫¹, 佐藤久美子¹, 都丸 正¹, 大野 絢子¹, 狩野 繁之²

Prevalence of allergic diseases in adult rural habitants in Gunma prefecture

Tsugio NAKAZAWA¹, Kumiko SATO¹, Tadashi TOMARU¹,
Ayako OHNO¹, and Sigeyuki KANO²

¹ College of Medical Care and Technology, Gunma University

² Department of Parasitology, Gunma University School of Medicine

To evaluate the prevalence rate of allergic diseases in rural habitants in Gunma Prefecture, investigation consisting mainly of analysing questionnaires was performed. The subjects analysed totalled 1910. The prevalence rate of subjects having allergic diseases were 16.0%, and the rate in farmers was significantly lower than that of non-farmers. The prevalence rate of bronchial asthma was 1.6%, and rate of females was higher than that of males. The prevalence rate of Japanese cedar pollinosis was 6.1% similar to the rate from residents in Akikawa-city, Tokyo. There were not any characteristics among the rates of other allergic diseases. Prevalence rates of allergic diseases from farmers tended to be lower than those from non-farmers in this study.

Key words : Prevalence rate, Bronchial asthma, Japanese cedar pollinosis, Rural habitants

緒 言

近年、諸種アレルギー疾患の増加が指摘され、アレルギー疾患の発現と環境因子との関連が重視されている。その観点から一般住民を対象としたアレルギー疾患の疫学的検討が要求されている。過去の疫学的報告は都市地区住民を対象としたものが多く、農村地区を対象とした成績は比較的少ないようである。今回、われわれは群馬県の農村地区の成人住民に対してアンケー

ト調査を実施しアレルギー疾患、特に気管支喘息や杉花粉症の有症率および農業従事者と非農業従事者との相違などについて調査検討を行ったので報告する。

対象および方法

群馬県の農協に加盟している農村地区在住の15才以上の成人男性777名、女性1,133名の総計1,910名を対象とした。(表1)

これら農村地区在住者の中、農業従事者は1,359名、71.2%、非農業従事者が551名、28.8%であった。その年齢構成は40-60代が

〒371 群馬県前橋市昭和町3-39-15
群馬大学医療技術短期大学部

表1 対 象

年 齢	男	女	計
20～29	68	62	130
30～39	119	103	222
40～49	146	244	390
50～59	136	315	451
60～69	258	367	625
70～79	43	39	82
80～89	6	3	9
90～	1	0	1
計	777	1133	1910

多く、非農業従事者が各盛大にはほぼ均等に分布しているのに比し、農業従事者は50、60才代に偏重する傾向がみられた。(図1) アンケート



図1 農業従事者と非農業従事者の年代区分

は住民に各地域の農協に来所してもらい問診およびアンケートの記載をおこなった。有症の判定は咳がでてゼーゼーして呼吸困難が発作的にある場合を気管支喘息、くしゃみ、はなみず、鼻つまり、目がかゆいなどの症状が2～4月にある場合を杉花粉症、皮膚がかゆく湿疹がでやすく医師にアトピー性皮膚炎といわれた場合をアトピー性皮膚炎、医師に蕁麻疹といわれた場合を蕁麻疹、薬を飲むと痒い湿疹ができる場合

を薬疹、牛乳、卵、ソバなどを摂取すると腹痛、嘔吐、下痢などがある場合を食物アレルギーとした。なおこれらの症状が現在または過去1年以内にある場合は有症とし、過去2年以前にあった場合は除外した。

結 果

1. 何らかのアレルギー症状を持つ人は1,910名中、307名(16.0%)にみられた。そのうち農業従事者では192名(14.1%)であるのに比し非農業従事者は115名(20.8%)であり後者で有意に高率であった。(図2) また30～50才代に限定した場合にも15.6%、23.2%と同様の結果であった。

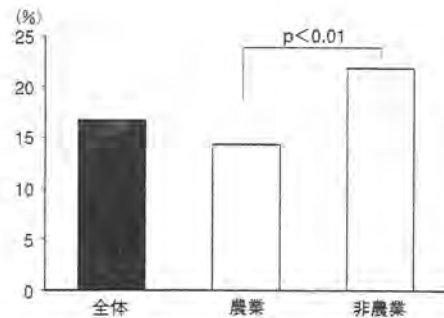


図2 アレルギー有症率

2. 気管支喘息の有症率は30名、1.6%であった。性別では男性11名、女性19名で性比は1:1.7と女性が優位であった。このうち農業従事者は19名、1.4%に比し非農業従事者は11名、2.0%と後者に多い傾向にあったが推計学的には有意ではなかった。30～50才代では0.8%、2.0%と非農業従事者に有意に高率であった。杉花粉症の有症率は116名、6.1%であり、農業従事者の68名、5.0%に対し非農業従事者は48名、8.7%と後者が有意に高率であり、30～50才代に限定しても同様の結果であった。

またアトピー性皮膚炎は全体では2.5%であった。農業従事者、非農業従事者はそれぞれ2.4%、2.7%と両者間で有意差を認めなかった。その他、蕁麻疹の有症率は1.5%、薬疹は1.0%、

は1%前後とする報告が多いが、1987年に中川らが静岡県藤枝市での調査で3.14%と報告し、1990年代に入ると高木らの北海道大学の新入生で2.8%、大沢の群馬大学の新入生の調査

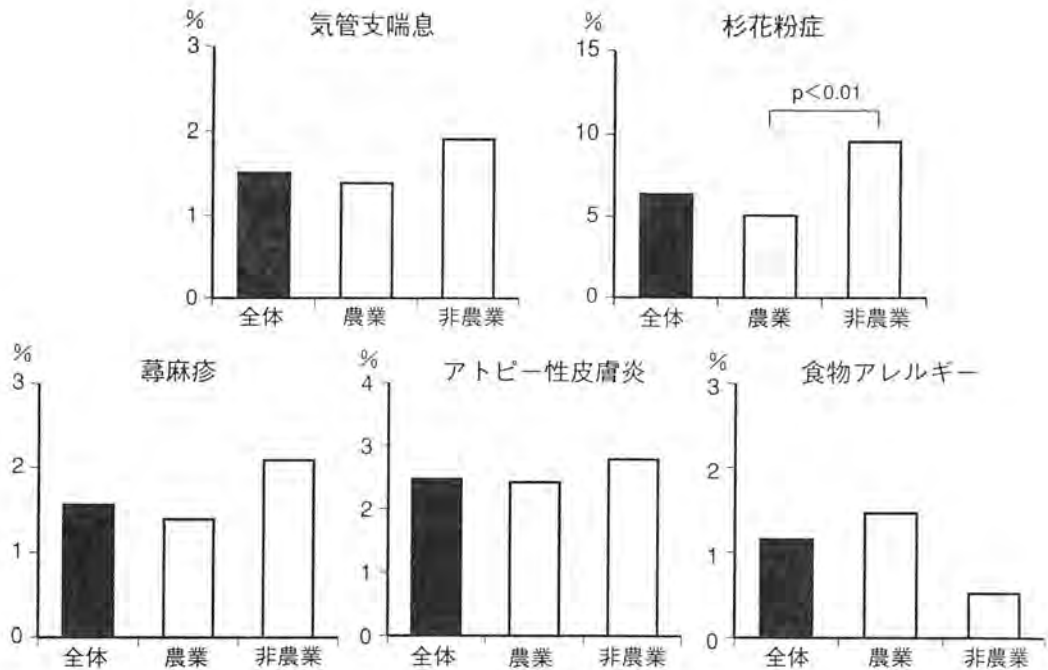


図3

食物アレルギーは1.2%であった。疾患別にみると食物アレルギーを除いていずれも農業、非農業間で有意差は認められなかったが後者に高い傾向が見られた。(図3)

考 案

成人における気管支喘息の有症率に関しては、外国では1950年代に0.42%—1.37%、1960年代は2.0—2.3%、1970年代に1.4—4.2%、1980年代には3—5%と増加傾向を示していると報告されている。¹¹⁾ わが国では岩崎ら¹²⁾が1961年に1.2%と報告して以来、1980年代まで

で2.9%と報告¹³⁾されており、やはり近代における有症率の増加傾向が指摘されている。しかし後二者は学生を対象としているので高率であった可能性がある。従って最近の general population を対象とした調査の必要性が指摘されるところである。

農村地区住民の有症率に関してわが国では石崎らの1.2%、中川らの2.4—3.1%の報告以外は少なく、諸外国でも0.7—1.5%とされており¹⁴⁾、農村部の喘息有症率は都市部に比較して低率とした報告が多い。今回の群馬県の農村地区の住民でも1.6%と高率とはいえない結果であった。この原因は明確にはないが対象者が若年者が少なく中年以降の人が多か

った事や比較的純農村地区の住民が多いため公害などの増悪因子の少ない事などが想像される。今回の成績では同じ農村地区の住民でも農業従事者は1.4%とやや低率であり、30-50才代に限定するとさらに低率であった。これは石崎らの1.2%、イタリアの農夫の0.24%、⁹⁾と同様に農業従事者では喘息有症率が低いことを支持する成績であった。この原因として今回の対象が農業者が多く、かつ農業者に高齢者が多かったことが推定される。これに比較して非農業者は2.0%と有症率がやや高く、近年の喘息の増加率と類似傾向を示した。住居環境、特に都市的な建築の増加などを検討する必要はあるが非農業者が都市住民のそれに近い傾向を示したことは注目される。

杉花粉症の有症率は今回の成績では6.4%であった。杉花粉症の疫学調査報告は少ないが、この結果は6-8%前後とする東京都秋川市における調査結果⁷⁾と類似の成績であった。杉花粉症においても非農業従事者が農業従事者よりも有症率が高率であったがこの理由は喘息の場合と同様、対象者の年齢層に起因するものと想定される。蕁麻疹やアトピー性皮膚炎の有症率はそれぞれ1.5%、2.5%であった。蕁麻疹の有症率は報告によって種々であるが諸外国では1.85-23.6%と報告によって差が大きい⁸⁾が、ほぼ15-20%の人が一生に一度は経験するとされており、これからと比較して大きな差異は認められないものと考えられた。アトピー性皮膚炎も2-8%前後の有症率とされるが今回の成績はこれと比較して大きな差異はない印象であった。

今回の諸種アレルギー疾患の有症率は総じてやや低い傾向にあった。この原因として対象に農業者が多かったこと、かつその多くがIgE抗体が低下するとされる¹⁰⁾中高年が多かったことにあると考えられる。一方、非農業従事者に

限ってみると近年のアレルギー疾患の増加傾向に近い印象であった。この事実は非農業者が住居環境の近代化などによってアレルゲンのより濃厚な暴露や公害などによる adjuvant 作用を受けやすいことなど都市生活者に近い条件にある可能性が示唆される。今後、純農村地区と都市化地区での同様の調査を行いこの点を明らかにする予定である。

文 献

- 1) O'Connor GT, Weiss ST, Speizer FE: The epidemiology of asthma. *Bronchial Asthma. Principle of diagnosis and treatment.* (2nd Edition), edited by Gershwin ME. pp 4-8. 1986 Grune and Stratton, Inc
- 2) Gregg I: *Epidemiology. Asthma*, edited by Clark TJH and Godfrey S. pp214-225. 1977. Chapman and Hall.
- 3) 石崎達, 荒木英斉, 佐々木智也, 他: 喘息及び蕁麻疹の疫学的研究 (I) 農村の発生率と素質の解析 アレルギー 10, 230-237, 1961
- 4) 中川武正, 伊藤幸治, 奥平博一, 他: 静岡県藤枝市における成人気管支喘息の有症率調査. 日胸疾会誌 25, 873-879, 1987
- 5) Kobayashi S: Therapeutic and epidemiological overview of bronchial asthma in Japan. *Advance of Asthmology* 1990 pp97-106 Excerpta Medica
- 6) Smith JM: *Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis (Eczema)* Allergy, edited by Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF. pp799 Mosby 1983
- 7) 斉藤洋三: 行政面からみた花粉症対策. アレルギーの臨床 7, 35-37, 1987
- 8) Hellgre L, Heisle K: Acute and chronic urticaria. *Acta Allergol* 19, 406-420, 1941
- 9) Swinny B: The atopic factor in urticaria. *South Med J* 34, 855-858, 1983
- 10) Nakazawa T, Houjou S, Sato K. Influence of aging and sex on specific IgE antibody production. *Internal Medicine*, 33, 396-401, 1994

本研究の一部はファイザー・ヘルスリサーチ振興財団の援助によって行われた。

樹木医にみられたイソシアネート (MDI) による 過敏性肺臓炎の1例

石川 明子, 相良 博典, 岡田 壮令, 有馬 雅史, 山田 吾郎,
本島 新司, 福田 健, 牧野 莊平

A case of hypersensitivity pneumonitis caused by diphenyl methane diisocyanate (MDI) exposure

Akiko ISHIKAWA, Hironori SAGARA, Takenori OKADA, Masafumi ARIMA,
Goro YAMADA, Shinji MOTOJIMA, Takeshi FUKUDA, and Sohei MAKINO

Dokkyo University School of Medicine, Department of Medicine and Clinical Immunology

A 64-year-old man, a tree doctor, developed dry cough, dyspnea on exertion and general malaise in 1994 after 4 years employment. The symptoms improved during a period away from work, and again worsened after returning to his work. His symptoms became unbearable in March 1994, and diffuse abnormal shadow on chest x-ray were found. These, however, resolved spontaneously after he stayed away from his work. Suspecting hypersensitivity pneumonitis (HP) the patient was admitted to our hospital on March 26, 1994. The PPD skin test was negative. Peripheral blood tests were normal except for mild anemia. In serological findings, only serum LDH was abnormality. Lung function tests and arterial blood gas studies revealed diminution of FEV_{1.0}, DLco and PaO₂. Bronchoalveolar lavage (BAL) showed striking lymphocytosis with T lymphocyte activation and CD4/CD8 ratio reversion, suggesting H.P.. His symptoms always occurred after work, so hypersensitivity pneumonitis due to MDI exposure was suspected. In the clinical provocation test, FEV_{1.0}, DLco decreased as his respiratory symptoms were aggravated from 10 hours after MDI exposure. Chest X-ray films taken on the day of the provocation test showed no abnormalities, but on the following day, abnormal shadows similar to those found on the initial visit were recognized. Other approaches such as serological examination or lung biopsy were not undertaken, but this case has many point of resemblance to those case of hypersensitivity pneumonitis report. This case has been free of symptoms ever since by avoiding MDI exposure.

Key words : Hypersensitivity pneumonitis, Diphenylmethane diisocyanate (MDI), Tree doctor

はじめに

イソシアネートは、ポリウレタン樹脂産業で多用されている低分子化合物であり、イソシアネート

による過敏性肺臓炎は、1976年にCharlesらが1例を報告²⁾して以来、その普及に伴い報告例が増加²⁻⁵⁾し、本邦でも1981年の青木らの報告以来、約20症例が報告されている³⁻⁵⁾。その主な職業は、自動車修理工をはじめとする塗装工、鋳物工である。今回我々は、樹木医という職業に従事する男性に発症した過敏性肺臓炎を経験したので報告する。

〒321-02

栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学アレルギー内科

症 例

患 者：64 歳，男性，樹木医

主 訴：労作後呼吸困難，咳嗽

家族歴：母，胃癌にて死亡

既往歴：29 歳，急性虫垂炎，41 歳，十二指腸潰瘍，45 歳より糖尿病にて加療中，

喫煙歴：10 本／日，40 年間

現病歴：平成 2 年頃より樹木医として木の補修作業のため，ハイブレンハンディフォームエアロゾル（4,4-diphenyl methane diisocyanate, MDI）

を使用するようになった。平成 5 年夏頃より労作後に咳嗽を自覚するようになり，平成 6 年 3 月頃より作業直後に咳嗽，約 10～12 時間後に呼吸苦がみられるようになり，3 月 18 日近医を受診し，胸部異常影を指摘され，精査目的にて 3 月 26 日当院に入院となった。入院時現症：身長 171cm，体重 48kg，体温 36.7，血圧 104/78，眼球結膜に黄疸，眼瞼結膜に貧血を認

めなかった。表在リンパ節は触知せず。胸部聴診上，両肺野に fine crackle を聴取した。心音は正常。腹部及び神経学的には異常所見を認めず，バチ状指，チアノーゼ等も認めなかった。入院時検査成績：Table 1, 2 に示すごとく軽度の貧血と LDH の上昇，リウマチ因子は陽性であったが，CRP，血沈，補体価，抗核抗体はすべて正常値であった。また，動脈血ガス分析では，PaO₂ 74mmHg と低酸素血症を認め，呼吸機能検査上，著明な拡散障害がみられた。Figure 1 に示すように胸部 X 線上では，両側，中・下肺野に微細顆粒状の陰影を認めた。気管支肺胞洗浄及び経気管支肺生検：右 B9 より洗浄し，洗浄液中のリンパ球の増加（主に Tcell）を認め，リンパ球サブセットにおいては CD4/CD8 比の著明な低下をみた。また，右 B8 より肺生検を行い，肉芽腫や Masson 体はみられなかったが，肺胞壁の軽度浮腫性肥厚と一部に軽度の線維化，リンパ球浸潤などの胞隔炎の所見がみられた。

Table 1. Laboratory findings on admission

WBC	5200	$\mu\ell$	GOT	29	IU / ℓ	IgG	1930	mg / ℓ
RBC	358 × 10	$\mu\ell$	GPT	17	IU / ℓ	IgA	283	mg / ℓ
Hgb	10.8	g / ℓ	ALP	118	IU / ℓ	IgM	198	mg / ℓ
Hct	32.5	%	LDH	999	IU / ℓ	IgE	76	U / $\mu\ell$
Plt.	23.3 × 10 ⁴	$\mu\ell$	BUN	18	mg / ℓ	CH50	34	U / $\mu\ell$
Neut.	43.3	%	Cr.	0.9	mg / ℓ	ANA	20	倍
Eos.	2.9	%	T.P.	6.5	g / ℓ	ACE	17.8	IU / ℓ
Baso.	1.0	%	Na	142	mEq / ℓ	ESR	9	mm / 1H
Mono.	9.1	%	K	4.6	mEq / ℓ	CRP	0.4	mg / ℓ
Lym.	43.7	%	Cl	108	mEq / ℓ	HbA1c	7.6	%
PPD	0 × 0					R.F.	39	IU / ℓ
	5 × 6	mm						

Urinalysis

Protein (-)

Sugar (-)

Urobilin. (-)

Sediments n.p.

BALF 中細胞分画

Mφ 54%

Lym. 43%

Neut. 3%

	BALF	末梢血
T cell (%)	99.2	82.0
CD4 (%)	7.1	35.7
CD8 (%)	92.8	38.9
CD4 / CD8	0.08	0.92
B cell (%)	0.8	10.0

Table 2. 呼吸機能検査及び血液ガス分析の経過

	94.3.28 (入院時)	4.11 (誘発試験前)	4.18 (誘発試験後)
Pulmonary function			
VC (ml)	3340	3220	3390
%VC	95.4	92.0	96.3
FEV _{1.0} (ml)	2620	3040	2880
FEV _{1.0} %	82.13	96.51	84.96
DLco (ml/min/mmHg)	2.72	5.18	2.59
%DLco	17.5	34.2	16.5
Blood gas analysis			
PH	7.406	7.424	7.404
PaCO ₂ (mmHg)	40.5	37.7	44.6
PaO ₂ (mmHg)	74.0	88.5	83.8
HCO ₂ (mmol/l)	25.4	25.4	27.8
BE (mmol/l)	1.3	1.1	3.3
SaO ₂ (%)	94.9	96.9	96.2

環境誘発試験：ハイブレンハンディフォームを実際に使用した作業を、普段の作業状況とはほぼ類似した条件下で施行した。誘発前はほぼ軽快していた咳嗽が、誘発後は著明に増強し、誘発前後で拡散能が 5.18 ml/min/mmHg から 2.59 ml/min/mmHg へと低下していた。

沈降抗体：Tse らの方法⁹⁾に従って 3 種のイソシアネート(TDI, MDI, HDI)とヒト血清アルブミン(HSA)の混合物を作製し、患者血清、健康対照者に対する沈降反応をみたが、すべてに對し、沈降線は形成されなかった。

臨床経過：以上の臨床症状、検査所見、組織学的所見および環境誘発試験の再現性より総合的に、イソシアネートが原因と思われる過敏性肺臓炎と診断した。Figure2 に示すように特別な治療なしに軽快し、実際の噴霧作業を離れてからは、症状を認めていない。

考 察

過敏性肺臓炎は、真菌孢子、鳥類の蛋白、排泄物中の異種蛋白等の有機塵を反復吸入するうちに感作され発症する、びまん性間質性肺炎の総称³³⁾である。有機塵だけでなく、イソシアネートなどの低分子無機物が抗原となり、Ⅲ型及びⅣ型のアレルギー反応をおこし過敏性肺臓炎の発症をみることが知られており、イソシアネートについては本邦でも約 20 例程の報告がある^{9)~21)}。そのほとんどが、ポリウレタン樹脂塗料や硬化剤を使用して発症しており、職業歴は塗装工、^{9, 10, 11, 14, 16, 18, 20, 22, 25)}自動車修理工^{12, 13, 17, 19, 21, 23)}、鋳物工¹⁵⁾等である (Table3)。本症例は、樹木医という樹木の補修作業にあたる職業にみられた例である。樹木医とは樹齢 800 から 900 年以上の天然記念物に指定されている樹木の補修を行う職業で、作業内容としては、まず、樹木内部の腐敗部分を取り除き、防

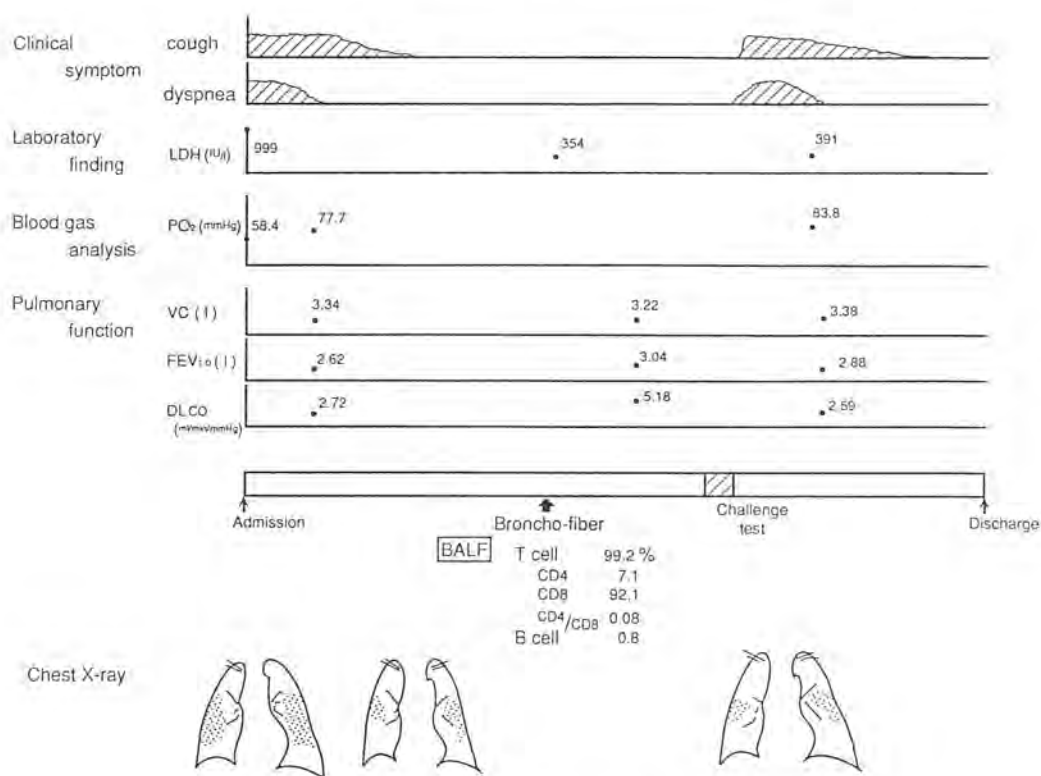


Figure 2. Clinical course

Table 3. 現在までのイソシアネートによる過敏性肺臓炎報告例一覧

症例	報告者	報告年	年齢, 性	職業	原因物質	原因成分
1.	青木ら	1981	49, 男	塗装工	ポリウレタン樹脂塗料	HDI
2.	塙ら	1982	49, 男	ピアノ修理工	ポリウレタン樹脂塗料	MDI
3.	藤村ら	1984	52, 女	塗装工	ポリウレタン樹脂塗料	TDI
4.	堂坂ら	1985	62, 男	自動車塗装工	ポリウレタン樹脂塗料	イソシアネート
5.	木村ら	1986	44, 男	自動車塗装工	ポリウレタン樹脂塗料	HDI
6.	加藤ら	1987	33, 男	農業, 塗装手伝い	塗料	イソシアネート
7.	高桜ら	1987	49, 男	鋳物工	レジン砂	MDI
8.	高桜ら	1987	42, 男	鋳物工	レジン砂	MDI
9.	成田ら	1988	46, 男	塗装工	ポリウレタン樹脂塗料	イソシアネート
10.	永井ら	1989	65, 男	自動車修理工	記載なし	イソシアネート
11.	野沢ら	1989	46, 男	塗装工	ポリウレタン樹脂塗料	TDI
12.	細野ら	1989	65, 男	自動車修理工	ポリウレタン樹脂塗料	MDI
13.	佐藤ら	1989	46, 男	塗装工	ポリウレタン樹脂塗料	イソシアネート
14.	佐藤ら	1989	55, 男	風呂釜工場勤務	記載なし	MDI
15.	鈴木ら	1989	64, 男	自動車工場経営	ポリウレタン樹脂塗料	イソシアネート
16.	出塚ら	1991	61, 男	塗装工	ポリエステル系塗料	TDI
17.	鈴木ら	1992	64, 男	自動車工場経営	ポリウレタン樹脂塗料	イソシアネート
18.	秋元ら	1992	68, 男	塗装工	記載なし	TDI or MDI

腐剤の塗布後、強度の補強及び材質腐朽菌という枯死化の原因となる菌の繁殖防止を目的に、ウレタン剤の噴霧充填を行い、表面に化粧を施す。これにより、樹木の枯死化を防ぎ、成長を助けていくという職業である。このウレタン充填時にウレタンフォーム中のMDIを吸入し、発症したものと考えられる。本患者は、作業に従事するようになって約4年目頃より作業直後に咳嗽、息切れ、呼吸困難を訴えるようになり、胸部レ線上的間質性陰影、低酸素血症、拡散能の低下を認めている。一般にMDIはTDI (toluen diisocyanate) に比べて抗原性は低いが、蒸気の形で用いると抗原物質として重要となってくる。暴露条件として一定の限定された職場での濃度暴露を受けると3～4年の比較的短期間で発症すると考えられており、本患者においても暴露後約4年より症状の出現が認められており、これに合致している。イソシアネートのような低分子量の化学物質の抗原性獲得の機序としては、イソシアネート基自体がタンパクのアミノ基と結合しやすいことから、いわゆるハプテン担体系を形成していると考えられている²⁶⁾。しかし、暴露濃度に関しては、様々な報告があり、許容濃度より遥かに低値でも喘息や過敏性肺臓炎のような疾患を惹起し得ることは、許容濃度よりも sensitization level のほうがむしろ重要な factor と考える。イソシアネートによる本症の発現機序は、Ⅲ型およびⅣ型アレルギーによる機序が想定^{26, 27)}されているが、不確実な点が多い。両者の因果関係を証明するために、イソシアネート (TDI, MDI, HDI) とHSA との結合物を用いて沈降抗体などの免疫学的アプローチを行ったが、我々の結果では陰性であった。これには、環境暴露から検査施行までの期間がまちまちであることや、試験抗原であるイソシアネート-HSA の適、不適によるものかのいずれかであろう。いずれにしても起因物質であるイソシアネートとの因果関係を決定する上で最も重要なのは、作業歴と症状発

現の時間的關係であり、環境誘発、吸入誘発試験であるとされている^{27, 28)}。ただし、誘発試験は、不可逆的な肺機能の低下を進行させる危険を考慮して慎重に行うべきものとする。我々の症例は、

1. 環境誘発試験において、作業後に咳嗽等の呼吸器症状が再現されたこと。
2. 1の際、拡散能の低下をみ、経過観察にて症状軽快、拡散能の改善がみられたこと。
3. BALF 所見において、リンパ球が43%、特にTcell が99%を占め、CD4/CD8 比の著明な低下を認めたこと。
4. 退院後、作業から離れた後は、症状の出現がないこと。より、過敏性肺臓炎と診断した。

イソシアネートによる気管支喘息はよく知られており、過敏性肺臓炎の報告も増加傾向にあるが、けっして多くはない。イソシアネートを含有するポリウレタンを取り扱っている労働者は実際非常に多いことより、潜在患者の存在が予測される。今後、職業病としての十分な認識、また、公衆衛生学的な調査及び健康診断の充実等に努めていく必要があるだろうと考える。

まとめ

本邦では塗装工、自動車修理工などの職業における、イソシアネートの過敏性肺臓炎が報告されている。本症例は、樹木医という職業に起こった本邦第1例であり、啓蒙的意義を含め、報告する。

文 献

- 1) Blake, B.L., Mackay, J.B., Rainey, H.B. and Weston, W.J.: Pulmonary opacities resulting from di-isocyanate exposure. J. Col. Rad. Aust. 9, 45-48, 1965.
- 2) Charles, J., Bernstein, A., Jones, D. J., Edwards, J. H., Seal,

- R. M. E. and Seaton, A. : Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanate. *Thorax* 31, 127-136, 1976.
- 3) Fink, J. N. and Schleuter, D. P. : Bathtub refinisher's lung : An unusual response to toluene diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 118, 955-959, 1978.
- 4) Tse, C. S. D. & Pesce, A. J. : Chemical characterization of isocyanate-protein conjugates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 51 : 39-46, 1979.
- 5) Zeiss, C.R., Kanellakes, T.M., Bellone, J.D., Levitz, D., Pruzansky, J. J. & Petterson, R. : Immunoglobulin mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating antihapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 65 : 346-352, 1980.
- 6) Berstein, I.L. : Isocyanate-induced pulmonary disease : A current perspective. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 70 : 24-31, 1982.
- 7) Malo, J. L. & Zeiss, C.R. : Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125 : 113-116, 1982.
- 8) Fink, J.N. : Hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 74 : 1-9, 1984.
- 9) 青木秀夫, 阿部理恵, 八木理恵子, 多賀谷茂, 飯島義次, 他 : 塗装工にみられた過敏性肺臓炎と思われる1例, 日内会誌 70, 760, 1981.
- 10) 橋 充弘, 馬淵友良, 大塚 浩, 小林 裕, 藤沢弘芳 : diphenylmethane diisocyanate (MDI) の吸入により過敏性肺臓炎類似の症状を呈したと思われる1症例, 日胸疾会誌 20, 1236-1240, 1982.
- 11) 藤村直樹, 木野稔也, 長井苑子, 北市正則, 泉 孝秀, 他 : ポリウレタン塗装工にみられたイソシアネートによる過敏性肺臓炎の1例, 日胸疾会誌 22, 506-513, 1984.
- 12) 堂坂弘俊, 志田 晃, 猪熊幹雄, 後町登美男, 寺井継男, 他 : 自動車塗装工にみられたイソシアネート肺臓炎と思われる1症例, 日胸疾会誌 22, 1040-1045, 1984.
- 13) 木村孝之, 越智規夫, 木村謙太郎 : ヘキサメチレンジイソシアネート (HDI) 吸入による過敏性肺臓炎の1例, 日胸疾会誌 33, 580-584, 1985.
- 14) 加藤修一, 洞井宏一, 長内和弘, 佐藤忍, 高橋敬治 : イソシアネートによると思われる過敏性肺臓炎の1例, 日胸疾会誌 24 : 1013-1017, 1986.
- 15) 高松英輔, 辻 博, 牧野 博, 寺田康人, 杉浦仁, 北川駿介 : 鋳物工にみられたイソシアネート (MDI) による過敏性肺臓炎の2例, 日胸疾会誌 25, 924-927, 1987.
- 16) 成田一衛, 大崎直樹, 齊藤 元, 熊野英典, 庄山文子, 貝沼知男 : 塗装作業者にみられたイソシアネートによると思われる過敏性肺臓炎の1例, 日胸疾会誌 35, 716-721, 1987.
- 17) 永井一毅, 磯貝祐貴子, 沈 在後, 芳賀恵美子, 小川隆一, 他 : イソシアネート肺臓炎の1例, 日胸疾会誌 26, 687, 1988.
- 18) 野沢 悟, 佐藤高久, 篠川真由美, 鈴木栄一, 来生哲, 荒川正昭 : イソシアネート (TDI) による過敏性肺臓炎の1例, 日胸疾会誌 27, 1335-1341, 1989.
- 19) 細野久美子, 黒坂理文子, 山田耕治, 伊藤正俊, 永井一毅, 磯貝祐貴子 : イソシアネートによる過敏性肺臓炎患者のパッチテスト成績, 皮膚, 31 : 138-143, 1989.
- 20) 佐藤高久, 佐藤正彰, 篠川真由美, 来生 哲, 荒川正昭 : イソシアネート (ISC) による過敏性肺臓炎2症例の免疫学的検討, アレルギー 38, 208, 1989.
- 21) 鈴木直仁, 松崎 剛, 宮本康文, 荒川康男, 佐野靖之, 須甲松伸 : イソシアネートによる過敏性肺臓炎の1例, アレルギー 38, 870, 1989.
- 22) 出塚次郎, 五十嵐英夫, 野沢悟, 丸山倫夫, 篠川真由美, 鈴木栄一 : イソシアネートが原因と考えられ送気マスクが再発防止に有用であった過敏性肺臓炎の1例, アレルギー 40, 704-710, 1991.
- 23) 鈴木直仁, 松崎 剛, 荒川康夫, 宮本康文, 細島 恭, 榎島範子, 須甲松伸, 佐野端之 : 3種のイソシアネートに対する特異的 IgG 抗体の検出された過敏性肺臓炎の1例, 日胸疾会誌 30, 478-484, 1992.
- 24) 秋元智博, 田村尚亮, 内田和仁, 壇原高, 貫和敏博, 吉良枝郎 : 暴露後3カ月で発症し, 抗原より隔離後も症状の進展を認めたイソシアネートによる過敏性肺臓炎の1例, 日胸疾会誌 30, 458-463 1992.
- 25) 安藤正幸 : III, 注目される間質性肺疾患と治療の実態, 2. 過敏性肺臓炎, 日内会誌 83, 761-767, 1994.
- 26) Fink, J.N. : Hypersensitivity pneumonitis. in *Allergy : Principles and practice*, ed., Middleton, E. Jr., Reed, C.E. & Ellis, E.F., 2nd ed. Mosby Co., p. 1085, 1983.
- 27) Schleuter, D.P. : Infiltrative lung disease hypersensitivity pneumonitis. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 70 : 50-55, 1982.
- 28) Butcher, B. T., Salvaggio, J. E., Well, H. & Ziskind, M. M. : Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease : Immunological and inhalation challenge studies. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 58 : 89-100, 1976.

High levels of serum eosinophil cationic protein in a patient with Kimura's disease

Yutaka MOTOHASHI,¹ Tsugio NAKAZAWA²

1. Department of Internal Medicine, Maebashi Red Cross Hospital,

2. College of Medical Care and Technology, Gunma University,

Abstract

To evaluate the role of eosinophils in the pathogenesis of Kimura's disease, we measured serum levels of eosinophil cationic protein (ECP), one of the eosinophil granule proteins, by a specific radioimmunoassay. Serum ECP levels, blood eosinophil counts and serum IgE levels were remarkably higher in a patient with Kimura's disease than the normal limits. There was a significant positive correlation between serum ECP and IgE levels. Serum ECP levels were significantly higher in a patient with Kimura's disease than in asthmatic patients. House dusts(HD) were positive by both the immediate cutaneous reaction and the radioallergosorbent test(RAST). These results suggest that Kimura's disease may be due to Type I allergy to exogenous antigens and that IgE and mast cells may play a role in eosinophil activation or degranulation and serum ECP levels may be a direct indicator of eosinophil activation or degranulation and ECP plays a specific role in the pathogenesis of Kimura's disease.

Key words : House dust, IgE, Eosinophil granule protein, Type I allergy

Introduction

Kimura's disease, first described by Kimura et al in 1948, is characterized with an unusual granuloma accompanied by a proliferation of lymphoid tissue and marked infiltration of eosinophils. Similar cases have been reported, but they are only in Orientals^{1,2}. Although various terms such as eosinophilic lymphoid granuloma and eosinophilic lymphfolliculosis have been used to describe this condition, Iizuka et al in 1959 proposed the term Kimura's disease³. Kimura's disease is characterized clinically by marked eosinophilia in the peripheral blood and asymptomatic subcutaneous tumors, histologically by follicular aggregations of lymphocytes with well-developed germinal centers and marked eosinophilic infiltration¹.

Tissue eosinophilia in this disease may be considered to be the result of an IgE mediated immune response because of elevated serum IgE levels, infiltration of eosinophils and mast cells into the tumors and the deposition of IgE globulin in the lymphoid follicles¹. However, it was reported that there was only a minimal or null reaction of eosinophils in Kimura's disease².

The protein content of the granules of the eosinophil granulocyte is dominated by the presence of highly cationic proteins. One of these proteins, the eosinophil cationic protein (ECP), has been isolated, purified to

homogeneity and characterized physicochemically^{1,5)}. However, there are no reports described about serum ECP in this disease.

The purpose of this study is to examine serum ECP levels in a typical case of Kimura's disease.

Case Report

A fifteen-year-old male was hospitalized in September 1990 because of subcutaneous tumors in the bilateral postauricular lesions, fatigue, nasal obstruction and sore throat. The tumors first appeared when he was twelve years old. He had allergic rhinitis and atopic dermatitis. Physical examination disclosed firm skin-colored, subcutaneous tumors with 30 x 30 mm in size. The regional lymph nodes were not enlarged. Remaining physical examination showed no abnormality. A full blood count was normal, but a white cell count was 6800/mm³ with 14% eosinophils. No atypical lymphocytes were seen. Liver function tests, serum electrolytes and serum protein electrophoresis were all within normal limits. The serum IgE level was 3324 U per dl (normal, < 500 U per dl) measured by radioimmunoassay. The immediate cutaneous reactions to house dust (HD), *Candida albicans*, Japanese cedar pollen and *Cladosporium* were positive (31 x 23 mm, 20 x 18 mm, 11 x 11 mm and 10 x 10 mm in diameter of wheals, respectively). The serum antigen-specific IgE antibodies were measured using the radioallergosorbent test(RAST). They were score 2 to HD1 and score 1 to HD2, respectively, but were negative to other allergens.

The tumors with covering capsules were resected but some of them could not be resected in the deeper tissues on September 25, 1990. Biopsy specimens from bilateral postauricular tumors showed many lymphocytic aggregations with germinal centers in the subcutaneous soft tissues with severe eosinophilic infiltration.

These findings were compatible with Kimura's disease.

Methods and Results

Serum ECP levels were measured by a specific radioimmunoassay (RIA kit, Pharmacia) based on Venge's method⁶⁾. We measured serum ECP levels at 30 min after blood sampling^{7,8)}. Serum ECP levels were measured on ten occasions with two months interval in this patient with Kimura's disease(Fig. 1). Just after the operation, the serum ECP level was 74.7 micrograms per liter (normal, 2.24-16.9 micrograms per liter). Serum ECP levels showed from 5.4 to 74.7 micrograms per liter (median=26.4). Serum ECP levels had a significant correlation with serum IgE levels in this patient using Spearman's rank ($n=10$, $r=0.552$, $p<0.05$, one-tailed). Serum ECP levels accompanied clinical course(See Clinical Course for details).

Also, we measured serum ECP levels in 14 patients with bronchial asthma. Their levels of serum ECP showed from 6.5 to 32.3 micrograms per liter (median=10.7). The serum ECP levels were significantly higher in this patient with Kimura's disease than in patients with bronchial asthma (Mann-Whitney test, $p<0.05$, one-tailed).

Clinical Course

MRI of his head and neck showed the remains of tumors as small nodules at a low resonance in T1 and a high resonance in T2, like lymphadenopathy between sternocleid-mastoid muscle and digastric muscle in the bilateral postauricular areas, 20 x 15 mm in the right and 20 x 10 mm in the left (Fig.2-a).

Two months after the operation, the patient was treated by ketotifen fumarate, 2 mg per day (Fig.1). Fatigue, nasal obstruction and sore throat had nearly disappeared after one month. Serum IgE levels, blood eosinophil counts and serum ECP levels decreased. One year after the operation, MRI showed that the tumors had become slightly larger and the impalpable tumors appeared a little to the posterior lesions (Fig.2-b and c). Serum IgE, blood eosinophil counts and serum ECP levels increased again. The patient was started on prednisone therapy, 30 mg per day in February 1993, and the tumors regressed gradually.

Discussion

Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE), reported in the Western countries¹⁹, has been used synonymously with Kimura's disease¹⁹. Its relationship to Kimura's disease is still controversial^{1,20}. However, Ishikawa et al described that cases with ALHE were found mostly in women, and histologically, vascular changes with proliferation were much more prominent and folliculoid structures occurred in only one-half of the cases²¹. By the way, Kimura's disease (eosinophilic lymphfolliculoid granuloma) is a benign condition that occurs in the soft tissue of the head, the neck, extremities and the chest in relatively young adults²¹. This condition is seen more often in males than females. Although recurrence is not infrequent, the clinical course is mild and benign. Laboratory findings reveal eosinophilia and frequent elevation of serum IgE in the peripheral blood. The histological features are consisted of proliferation of folliculoid structures, infiltration of mainly eosinophils, some plasma cells, lymphocytes and mast cells, some degree of vascular proliferation and fibrosis. This patient was compatible with these findings of Kimura's disease. Serum ECP levels were furthermore higher in the patient than the normal limits.

The pathogenesis of Kimura's disease is, at present, unknown. It was formerly thought that this condition was related to some kind of infection (parasites, other pathogens), and even Mikulicz syndrome was considered to be one possibility²¹. In recent reports, however, many persons have placed this condition under the category of Type I allergy, as there are elevations of serum IgE, eosinophilia in both the peripheral blood and the tissue and an increased number of mast cells^{1,9,10,41}. It is furthermore suggested that this disease may be due to atopic allergy to *Candida albicans*⁹. It is a known fact that IgE antibody and mast cells play a predominant role in both the induction and the acceleration in Type I allergy. In this patient, *Candida albicans* was, however, negative by the RAST, though it was positive by the immediate cutaneous reaction. House dusts (HD) were positive by both the immediate cutaneous reaction and the RAST. This disease may therefore be due to atopic allergy to House dust.

However, some papers reported Kimura's disease was quite different from the changes seen in Type I allergy. Ishikawa et al described²¹; 1) toluidine blue staining and electron microscopy revealed fairly well

preserved granules in mast cells, being quite different from the changes seen in bronchial asthma and allergic rhinitis,²⁾ there was only a minimal or null reaction of eosinophils,³⁾ the possibility of IgE binding with mast cells with no relation to an antigen-antibody reaction may partake in the pathogenesis of Kimura's disease. Ichikawa et al, furthermore, noted no elevation of serum histamine in Kimura's disease¹⁰⁾. Therefore, in this study, to evaluate the role of IgE and eosinophils in the pathogenesis of Kimura's disease, we measured serum levels of ECP.

By the way, serum ECP levels are still controversial in bronchial asthma^{8,78,127)}. Venge et al reported low levels of eosinophil cationic proteins in patients with asthma^{8,12,11)}. Numao et al suggest that serum ECP levels may not be a direct indicator of eosinophil activation or degranulation in the pathogenesis of asthma⁷⁾. However, Hasegawa et al suggest that serum ECP increases in bronchial asthma, especially in its acute exacerbation phase and may reflect eosinophil activation in vivo⁸⁾.

In this present study, serum ECP and IgE levels and blood eosinophil counts were remarkably higher in a patient with Kimura's disease than the normal limits. The serum ECP levels were significantly higher in this patient with Kimura's disease than in patients with bronchial asthma. There is also a significant positive correlation between serum ECP levels and IgE levels in the patient with Kimura's disease. Serum ECP levels accompany clinical course. Therefore, it is probable that IgE and mast cells may play a role in eosinophil activation or degranulation and the light population of eosinophils in blood(hypodense eosinophils) is the predominant population in a patient with Kimura's disease. ECP may play a specific role in the pathogenesis of Kimura's disease, because biologic functions of ECP, for example, toxicity are well known^{1,5,6,7,8,12,11)}. It is therefore important to examine serum ECP levels.

The changes of tumors in this disease have not been investigated by the MRI technique. MRI is useful for diagnosing this disease because MRI shows the changes of the not only palpable but also impalpable tumors clearly.

Steroid and radiation therapy should not be used in a growth period. Ketotifen, therefore, was administered to this patient. Ketotifen is known to reduce blood eosinophil counts in allergic patients and inhibits degranulation of eosinophils in vitro¹³⁾. In this patient, ketotifen administration after the operation made serum IgE levels, blood eosinophil counts and serum ECP levels decreased, and some clinical symptoms disappeared. The main cause of these findings might be due to resection of granuloma that was producing, for example, Interleukin-5. These findings support that this disease may be due to Type I allergy. Subsequent prednisone therapy furthermore made the tumors regressed.

These results suggest that Kimura's disease may be due to Type I allergy to exogenous antigens, for example, house dust and that IgE and mast cells may play a role in eosinophil activation or degranulation, and serum ECP levels may be a direct indicator of eosinophil activation or degranulation and ECP plays a specific role in the pathogenesis of Kimura's disease.

Acknowledgment : The writers thank Prof. Masatomo Mori, First Department of Internal Medicine, Gunma University, School of Medicine, for helpful discussions.

References

- 1) Isoda M. Eosinophilic chemotactic factor in tumour tissue from a patient with Kimura's disease. *Br J Dermatol* 1988 ; 118:599-603.
- 2) Ishikawa E, Tanaka H, Kakimoto S, et al. A pathological study on eosinophilic lymphfolliculoid granuloma (Kimura's disease). *Acta Pathol Jpn* 1981 ; 31 : 767-81.
- 3) Takenaka T, Okuda M, Usami A, et al. Histological and immunological studies on eosinophilic granuloma of soft tissue, so-called Kimura's disease. *Clin Allergy* 1976 ; 6 : 27-39.
- 4) Olsson I, Venge P, Spitznagel JK, et al. Arginine-rich cationic proteins of human eosinophil granules. Comparison of the constituents of eosinophilic and neutrophilic leukocytes. *Lab Invest* 1977 ; 36 : 493-500.
- 5) Venge P, Dahl R, Fredens K, et al. Eosinophil cationic proteins(ECP and EPX) in health and disease. In: Yoshida T, Torisu M, editors. *Immunobiology of the eosinophil*. New York : Elsevier Science Publishing Co Inc, 1983 ; 163-79.
- 6) Venge P, Rönin LE, Olsson I. Radioimmunoassay of human eosinophil cationic proteins. *Br J Haematol* 1977 ; 37 : 331-5.
- 7) Numao T, Fukuda T, Hirata A, et al. Eosinophil cationic protein in patients with bronchial asthma. *Jpn J Allergol* 1991;40:93-9.(Abstract in English).
- 8) Hasegawa M, Fujisawa T, Komada M, et al. Measurement of serum eosinophil cationic protein levels in bronchial asthma. *Jpn J Allergol* 1991 ; 40 : 173-80. (Abstract in English).
- 9) Mehregan AH, Shapiro L. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Derm* 1971 ; 103 : 50-7.
- 10) Ichikawa S, Teranishi Y, Shimizu M. Two cases of Kimura's disease. *Rinsho Hifuka(Jpn J Clin Derm)* 1989 ; 43 : 1245-9.(in Japanese).
- 11) Masuda R, Akai Y, Nishijima S, et al. A case of Kimura's disease. *Hifu(Skin Research)* 1989 ; 31 : 682-7.(Abstract in English).
- 12) Venge P, Zetterstrom O, Dahl R, et al. Low levels of eosinophil cationic proteins in patients with asthma. *Lancet* 1977 ; 2 : 373-5.
- 13) Dahl R, Venge P, Olsson I. Variations of blood eosinophils and eosinophil cationic protein in serum in patients with bronchial asthma: studies during inhalation challenge test. *Allergy* 1978 ; 33 : 211-5.
- 14) Arnoux B, Denjean A, Page CP, et al. Accumulation of platelets and eosinophils in baboon lung after Paf-acether challenge. Inhibition by ketotifen. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 137 : 855-60.

Reprint requests should be addressed to Yutaka Motohashi, MD, Department of Internal Medicine, Maebashi Red Cross Hospital, 3-21-36 Asahi, Maebashi, Gunma 371, Japan

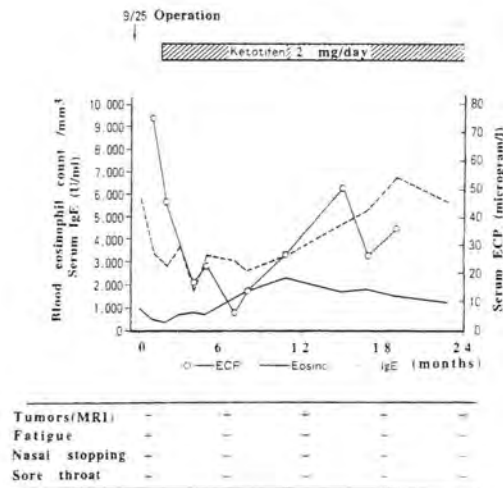


Fig.1. The clinical course was demonstrated. Most of the tumors were resected at September 25, 1990. The serum eosinophil cationic protein (ECP) levels, IgE levels and blood eosinophil counts (Eosino) were remarkably higher in a patient with Kimura's disease than the normal limits. There was also a significant correlation between serum ECP levels and IgE levels about two months apart in the patient with Kimura's disease. See Methods and Results and Clinical Course for details.

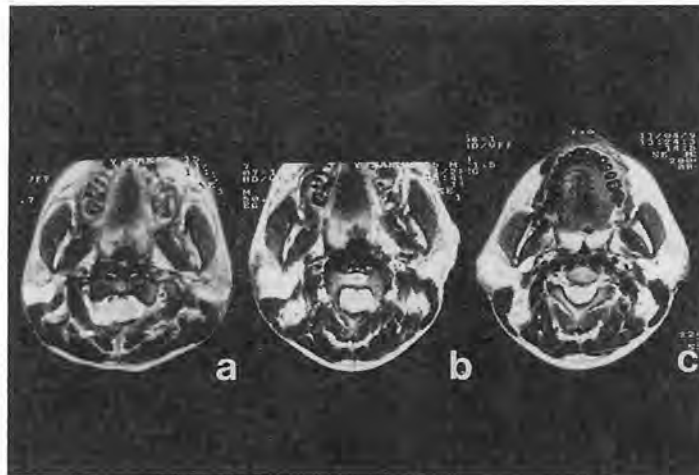


Fig.2. a) Magnetic resonance imaging(MRI) of his head and neck taken on November 15, 1990(after the operation), showed the remains of tumors as small nodules at a low resonance in T1 and a high resonance in T2 in the bilateral postauricular areas. b) MRI taken on November 28, 1991 and c) MRI on November 4, 1992, showed that the tumors had become slightly larger and the impalpable tumors had appeared a little to the posterior lesions. See Clinical Course for details.

編集後記

この度、念願の「日本職業アレルギー学会雑誌」が創刊されるにあたり、編集担当者の一人として、会員の皆様とともにその喜びを分かち合いたいとおもいます。

本誌は年2回発行し、1回は総会号として会長の、他の1回は学術専門誌として編集委員会の発行となります。従いまして本号は3-2号となります。誌名は日本名は「日本職業アレルギー学会雑誌」、英文名は *Occupational and Environmental Allergy* (略名 *Occup Envir Allergy*) となります。この英文でもお解りのように本学会は必ずしも職業に限定せず環境に関わるアレルギー的アプローチをも目的としていますので、この点をご理解の上、会員諸氏の積極的御投稿をお願いいたします。

本号の発行は当初、平成7年度内の予定でしたが、発行に関する論文内容、投稿規定などの情報の不足、準備期間が短かったこと、投稿数が予期以上に少なかったこと、また編集サイドの不慣れなどもあり大幅に遅れ、越年してしまったことをお詫びいたします。編集委員一同、本誌の内容の充実をはかり、将来国際的に評価の高い雑誌に発展させたいと考えております。会員諸氏の御協力御尽力をお願いいたします。

平成8年3月 〈中澤 記〉

日本職業アレルギー学会雑誌 第3巻第2号
OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

編集委員

委員長 中澤 次夫

委員 須甲 松伸 宇佐神 篤
早川 律子 松下 敏夫

発行所 日本職業アレルギー学会
〒371 前橋市昭和町3-39-15
(群馬大学医学部第一内科内)

印刷所 日本特急印刷株式会社
〒371 前橋市下小出町2-9-25

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

Vol. 3 No. 2 March 1996

REVIEWS :

- Pathogenesis of bronchial asthma — in relation to occupational asthma —
K. Ito (3)
- Mechanisms of occupational metallic allergy
S. Shima (5)

ORIGINALS :

- A clinical study of allergic rhinitis in occupational area
K. Naito et al. (7)
- Immediate type allergy in oyster workers due to galacto-oligosaccharide
T. Jyo et al. (12)
- Clinical study of hypersensitivity pneumonitis induced by agents in the occupational area
S. Imokawa et al. (21)
- Prevalence of allergic diseases in adult rural habitants in Gunma prefecture
T. Nakazawa et al. (30)

CASE REPORTS :

- A case of hypersensitivity pneumonitis caused by diphenyl methane diisocyanate (MDI) exposure
A. Ishikawa et al. (34)
- High levels of serum eosinophil cationic protein in a patient with Kimura's disease
Y. Motohashi et al. (40)