

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

O EEA

Vol. **30**-2
2023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 過敏性肺炎の病理診断	田畑 和宏	1
総説 小児の花粉-食物アレルギー症候群について	加藤 正也、吉原 重美	13
総説 産業化学物質による呼吸器疾患と発がんに関する基礎研究	平工 雄介	21
総説 過敏性肺炎臨床update ～職業・環境による曝露の評価を中心に～	立石 知也	29
総説 環境要因と特発性肺線維症 ～結晶性シリカと特発性肺線維症との関わりについて～	古賀 康彦、土橋 邦生 久田 剛志	39
原著 職業別に分類したアニサキスアレルギー症例の 臨床的特徴の比較	鈴木慎太郎、能條 眞 岩住衣里子、田中 明彦 相良 博典	49
症例報告 The utility of the Self Grow-up Egogram (SGE) for stress management in patients with respiratory diseases	千田 修平、藤田 悦生 青木 達也、堀谷 亮介 田中 将規、星屋 博信 嶋田 浩介、山崎 亮 松本 久子、東田 有智 古川 健一、駿田 直俊	61
症例報告 職業性喘息の診断にピークフローの連続測定が 有効であった小麦粉喘息の1例	笛木 直人、山田 秀典 滝瀬 淳、古賀 康彦 久田 剛志、土橋 邦生	69

症例報告

ペットの餌に含まれるカイコガサナギが原因と考えられた アレルギー性鼻炎の1例	加部明日香、八兄 逸平 緒方善政、會田 啓介 白神梨沙、萩谷 政明 … 79 森美紀、長瀬 洋之 山口 正雄
---	--

日本職業・環境アレルギー学会会則	85
日本職業・環境アレルギー学会役員	87
日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定	88

総 説

過敏性肺炎の病理診断

田畑和宏

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 先進治療科学専攻 腫瘍学講座 病理学分野 准教授

要 旨

過敏性肺炎 (Hypersensitivity pneumonia: HP) は二次性間質性肺炎の一つで、吸入抗原に起因し、時相や病勢に応じて様々な様相を呈する。過敏性肺炎の特徴である肉芽腫の存在に加え、細葉中心性から汎小葉性のリンパ球性胞隔炎や細気管支炎がみられる亜急性の変化から、小葉・細葉辺縁性の線維化を来す慢性の変化を示すなど多彩であるため、HPの病理診断は容易ではなく通常型間質性肺炎との鑑別に難渋することも多い。2020年、米国胸部医学会、日本呼吸器学会、及びラテンアメリカ胸部医学会から発表されたガイドラインでは、根拠となるべき病理所見と、それら所見の有無や程度に基づく診断が提示された。時相の相違を想定して非線維化性、線維化性HPに大別、それぞれにおいて3段階の確診度を設定し、総じて6分類に整理されたことで、診断一致率の向上が期待されている。また、確診度に基づいた放射線画像診断と病理診断分類に、臨床所見を加味したMultidisciplinary discussion (MDD) 診断のアルゴリズムが提示され、論理的な統合診断が行われる様になったことを鑑みると、病理診断がMDD診断に与える影響が大きい事は明らかである。HPの病理診断は経気管支肺生検では基本的に困難とされてきたが、非線維化性HPの診断については見直す方向にある。また、病理診断は主に外科的肺生検検体を用いてきたため、生検が困難なリスクの高い患者では病理診断が出来なかったが、近年は経気管支肺生検よりも広範囲の観察が可能、かつ外科的肺生検よりも侵襲の低い経気管支凍結肺生検が普及しつつある。経気管支凍結肺生検は外科的肺生検に比べて観察出来る範囲が狭いため、病理診断にはある程度の習熟と注意が必要である。腫瘍性病変の診断と異なり、間質性肺炎の病理診断は確定診断に至らないことの方が多いが、MDD診断により治療戦略に有用な統合診断を行う事が可能であり、病理診断の担う役割は大きい。

キーワード：間質性肺炎、過敏性肺炎、ガイドライン、病理診断、集学的診断

〒890-8544

鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科

先進治療科学専攻 腫瘍学講座 病理学分野

田畑和宏

TEL: 099-275-5263

FAX: 099-264-6348

Mail: tabatak.kufm@gmail.com

間質性肺炎とは

間質性肺炎とは、肺胞隔壁の炎症や線維性変化が両側肺野びまん性に広がる疾患群の総称で、その中でも原因の特定できないものを特発性間質性肺炎 (Idiopathic Interstitial Pneumonias: IIPs)、発症の原因が分かっているものを二次性間質性肺炎とし¹⁾、本項で述べる過敏性肺炎 (Hypersensitivity

pneumonia: HP) も二次性間質性肺炎に含まれる。間質性肺炎において最も頻度が高い疾患は特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) で、進行性で予後不良である疾患概念として提唱された進行性肺線維症 (Progressive pulmonary fibrosis: PPF) の代表的疾患でもある。このIPFを基本としてそれ以外のIIPsや二次性間質性肺炎がPPFとしての位置付けが示されている (Figure 1)。

過敏性肺炎とは

病理診断はIIPsのパターン¹⁾ (Table. 1) に充当して診断が行われており、HPを含む二次性間質性肺炎の病理診断も同様である。

HPは、経気道的な吸入抗原に起因するIII型ないしIV型アレルギー反応で発症する間質性肺炎の総称である。その原因となり得る抗原は多岐にわたって患者周囲の環境に存在し、その時相や病勢に応じて様々な様相を呈する事が知られている^{2, 3)} (Figure 2)。過敏

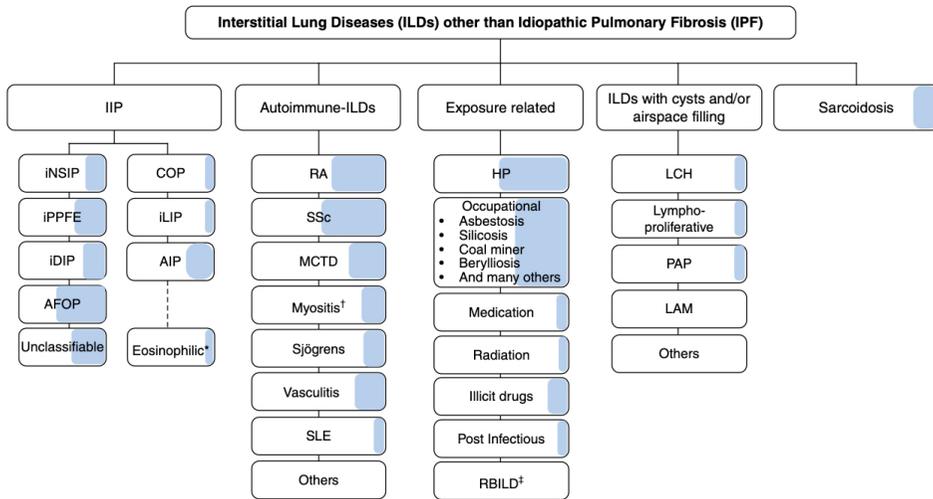


Figure 1⁶⁾

IIP: idiopathic interstitial pneumonia, iNSIP: idiopathic nonspecific interstitial pneumonia(特発性非特異性間質性肺炎), iPPFE: idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis(特発性胸膜肺実質線維弾性症), iDIP: idiopathic desquamative interstitial pneumonia(特発性剥落性間質性肺炎), AFOP: acute fibrinous and organizing pneumonia(急性線維素性器質化肺炎), CDP: cryptogenic organizing pneumonia(特発性器質化肺炎), iLIP: idiopathic lymphoid interstitial pneumonia(特発性リンパ球性間質性肺炎), AIP: acute interstitial pneumonia(急性間質性肺炎), RA: Rheumatoid arthritis(関節リウマチ), SSc: systemic sclerosis(全身性強皮症), MCTD: mixed connective tissue disease(混合性結合組織病), SLE: systemic lupus erythematosus(全身性エリテマトーデス), HP: hypersensitivity pneumonia(過敏性肺炎), RBILD: respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease(呼吸細気管支炎を伴う間質性肺炎), LCH: Langerhans cell histiocytosis(ランゲルハンス細胞組織球症), PAP: pulmonary alveolar proteinosis(肺胞蛋白症), LAM: lymphangioleiomyomatosis(リンパ脈管筋腫症).

* 委員会は、原因不明の好酸球性肺炎がIIP分類に含まれていないと認識している。

† Myositisにはamyopathic(皮膚症状はあるが筋症状のない)可能性がある皮膚筋炎や抗合成酵素症候群 (ASS: anti-synthetase syndrome) が含まれる。

‡ RBILDは事実上すべてのRBILD患者におけるタバコの煙への曝露の結果であることが認められているが、RBILDと剥落性間質性肺炎はしばしば併存する。DIP患者の多くはタバコの煙への曝露にも関連しているが、DIPは、タバコの煙に曝露されず、既知の原因も認めない結合組織疾患患者の一部にもみられる。抗線維化治療はIPF患者に適応される¹⁶⁾

Table 1. 主な特発性間質性肺炎の分類 1) より改変

分類	臨床—画像—病理学的診断	画像及び組織学的診断
慢性線維化性間質性肺炎	Idiopathic pulmonary fibrosis	Usual interstitial pneumonia
	Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	Nonspecific interstitial pneumonia
喫煙関連間質性肺炎*	Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease	Respiratory bronchiolitis
	Desquamative interstitial pneumonia	Desquamative interstitial pneumonia
急性/亜急性間質性肺炎	Cryptogenic organizing pneumonia	Organizing pneumonia
	Acute interstitial pneumonia	Diffuse alveolar damage

*Desquamative interstitial pneumonia はしばしば非喫煙者においても発生する

疾患名	発生環境	抗原
夏型過敏性肺炎	住宅	<i>Trichosporon asahii</i> , <i>T. mucoides</i>
塗装工肺	自動車塗装	イソシアネート
住居関連過敏性肺炎*	住宅	<i>Candida albicans</i> *, <i>Aspergillus</i> spp.*, <i>Cephalosporium acremonium</i> *, <i>Penicillium corylophilum</i> *, <i>Cladosporium</i> spp., <i>Thermoactinomyces</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp.*, <i>Bjerkandera adusta</i> *, <i>Humicola fuscoatra</i> *, <i>Fusarium</i> Spp.*, <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Neurospora crassa</i> , <i>Pezizia domiciliana</i>
鳥関連過敏性肺炎	鳥飼育歴	鳥排泄物
	自宅庭への飛来	鳥排泄物
	糞糞肥料使用	鳥排泄物
	飼製	羽毛
	間接曝露	隣人のハト、公園・神社・駅の野鳥、野ハトの群棲
加湿器肺	加湿器の使用	<i>Aspergillus flavus</i> ?, <i>Phoma herbarum</i> ?
農夫肺	酪農作業	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Absidia corymbifera</i> , <i>Eurotium amstelodami</i> , <i>Wallemia sebi</i>
	トラクター運転	<i>Rhizopus</i> 属
機械工肺	自動車工場	合成水溶性機械洗浄液中 <i>Acinetobacter lwoffii</i> ?, <i>Pseudomonas fluorescens</i> ?
小麦粉肺	菓子製造	小麦粉*
コーヒー作業肺	コーヒー豆を炒る作業	コーヒー豆塵埃
温室栽培者肺	ラン栽培	不明
	キュウリ栽培	不明
きのこ栽培者肺	シイタケ栽培	シイタケ胞子
	エノキタケ栽培	エノキタケ胞子?

Figure 2²⁾ 慢性過敏性肺炎の原因抗原

住居関連過敏性肺炎では、*は日本からの報告があるものを示す。

性肺炎において特徴的な所見である疎な肉芽腫の形成以外の組織学的所見は亜急性及び慢性に分別される。亜急性の変化としては経気道性の吸入分布を示唆する細葉中心性のリンパ球性胞隔炎や細気管支炎等が挙げられ、慢性の変化としては、小葉・細葉中心性の線維化や気管支上皮化生、或は辺縁性の線維化病変を示すが、HPは寛解、再燃を繰り返し、季節性の変動を認める為、実際には亜急性の変化や慢性変化が混在することで多彩な組織像を呈する。

An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline

HPの診断に関する国際的に統一された診断基準が望まれてきたが、2020年に米国胸部医学会、日本呼吸器学会、及びラテンアメリカ胸部医学会から「ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline」³⁾が発表された。このガイドラインでは、根拠となるべき検査所見や画像、病理所見が整理され、これらの有無や程度に基づく診断が提示された。加えてIPFガイドライン⁴⁾に準えた診断アルゴリ

過敏性肺炎の病理診断

ズムを用いて、臨床、画像、病理診断に基づいた集学的検討 (Multidisciplinary discussion, MDD) による統合診断を行うことが推奨されている。翌2021年にはChestからもガイドライン⁵⁾が発表されたものの、ATS/JRS/ALAT clinical practice guidelineとの確診度が異なるなどの齟齬が生じている。本項では混乱を避ける為Chestガイドラインについては割愛するが、詳細について原著或は日本呼吸器学会から刊行されている過敏性肺炎診療指針²⁾を参照頂きたい。

これまでHPは亜急性、あるいは慢性と表現されてきたが、ガイドラインでは時相と所見との相関を想定して非線維化性、線維化性HPに大別された。これは、PPF⁶⁾を意識した分類であろう。非線維化性及び線維化性HPのそれぞれにおいて3段階の確診度

が設定され、総じて6分類に整理されたことで診断一致率や再現性の向上が期待されている。放射線画像診断にも確診度が設定されており、臨床所見と病理診断を加味したMultidisciplinary discussion (MDD) 診断のアルゴリズム (Figure 3) が提示されたことで、論理的な統合診断が容易になることが予想される。

HPの組織診断のポイントは非線維化性あるいは線維化性HPにかかわらず、1) 間質性肺炎、2) 気道中心性病変、3) 疎な肉芽腫 (poorly formed granuloma) の存在に加えて、HP以外の診断を示す所見が存在しないことである。線維化に乏しく、炎症細胞浸潤主体のものが非線維化性HP、慢性の線維化を伴ったものが線維化性HPになる。

	HRCT					
	Typical for HP		Compatible with HP		Indeterminate for HP	
History of exposure and/or serum IgG testing	Exposure +	Exposure -	Exposure +	Exposure -	Exposure +	Exposure -
No BAL or BAL without lymphocytosis and either no histopathology or indeterminate histopathology	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded	Not excluded	Not Excluded
BAL lymphocytosis without histopathology sampling	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded
BAL lymphocytosis with indeterminate histopathology	Definite	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Not excluded
Probable HP histopathology	Definite	High confidence	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence
Typical HP histopathology	Definite	Definite	Definite	Definite	Definite	High confidence*

Hypersensitivity pneumonitis diagnosis based on incorporation of imaging, exposure assessment, BAL lymphocytosis, and histopathological findings. All confidence levels are subject to multidisciplinary discussion. *Confidence may increase to "definite" if the pathologist's conclusion persists after reevaluation in the context of additional clinical information or an expert second opinion on histopathology. HP = hypersensitivity pneumonitis; HRCT = high-resolution computed tomography.

Figure 3³⁾ 画像所見、曝露評価、BAL液リンパ球増多、及び病理組織診断確診度に基づいた過敏性肺炎の診断

全ての確診度はMDD診断に基づく。確診度の割合は以下の通りに分類される。診断確実：確診度90%以上、確診度高：確診度80~89%、確診度中：確診度70~79%、確診度低：確診度51~69%。

* 追加の臨床情報による病理診断の再評価、あるいはエキスパートのセカンドオピニオンによる評価によって病理診断に変更が無ければ診断確実となる。

HRCT: High-resolution computed tomography, BAL: Bronchoalveolar lavage

非線維化性過敏性肺炎の病理組織所見

(Table 2)

1) 細胞浸潤性間質性肺炎

線維化を伴わない炎症細胞浸潤主体の間質性肺炎であり、形質細胞よりもリンパ球優位である事が重要である。細気管支あるいは気道中心性の分布を示す場合や、び漫性に拡がる細胞性非特異性間質性肺炎 (Non-specific interstitial pneumonia, NSIP) のような像を呈する場合もある (Figure 4)

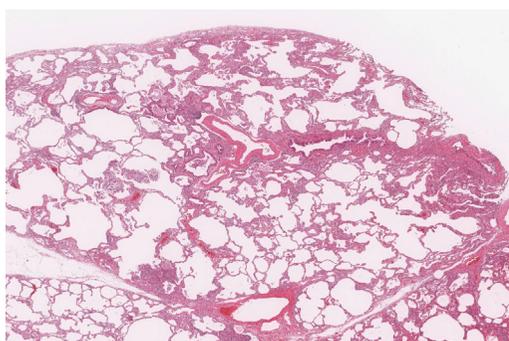


Figure 4

び漫性に拡がる細胞浸潤性間質性肺炎。細胞浸潤性細気管支炎も伴うが、背景のびまん性病変のため、区別することは難しい。

2) 細胞浸潤性細気管支炎

細気管支周囲の炎症細胞浸潤であり、リンパ球優位であること、かつ傍気管支領域に胚中心を伴ったリンパ濾胞形成を認めない事が重要である。しばしばMasson小体を伴った器質性肺炎のパターン (Figure 5A) や末梢気腔内の泡沫細胞集簇を示すこともある (Figure 5B)。

3) Poorly formed granuloma

和文では疎な肉芽腫、または幼若あるいは未熟な肉芽腫などと記載される。類上皮細胞や多核巨細胞が緩く集簇した肉芽腫 (Figure 5C) で、気道周囲或はリンパ路に沿った間質に認める。しばしばコレステリン裂隙を伴った多核巨細胞が間質において観察され、肉芽腫の類縁病変として評価される。肉芽腫単独で観察されず、周囲に細胞性間質性肺炎や細胞性細気管支炎や、Masson小体や壁在性器質化からなる器質性肺炎の像を伴うこともしばしばである。

Table 2. 非線維化性過敏性肺炎の組織診断基準 3) より改変

HP	Probable HP	Indeterminate for HP
生検した組織の少なくとも一つ以下の3つの所見を有すること 1. 細胞浸潤性間質性肺炎 ・ 細気管支中心性 (気道中心性) ・ 細胞性 NSIP 様パターン ・ リンパ球優位 2. 細胞浸潤性細気管支炎 ・ リンパ球優位 (リンパ球 > 形質細胞) かつ傍気管支領域に胚中心を伴ったリンパ濾胞形成を認めない ・ ±Masson 小体を伴った器質性肺炎パターン ・ ±末梢気腔内の泡沫細胞集簇 3. 疎な非壊死性肉芽腫 ・ 類上皮細胞の緩い集簇、多核巨細胞 (±細胞質内封入体) を伴う事もある ・ 気管支周囲間質や末梢気腔内に肉芽腫が形成され、Masson 小体を伴った器質性肺炎を伴う事もある	生検した組織の少なくとも一つ以下の2つの所見を有すること 1. 細胞浸潤性間質性肺炎 ・ 細気管支中心性 (気道中心性) ・ 細胞性 NSIP 様パターン ・ リンパ球優位 2. 細胞浸潤性細気管支炎 ・ リンパ球優位 (リンパ球 > 形質細胞) かつ傍気管支領域に胚中心を伴ったリンパ濾胞形成を認めない ・ ±Masson 小体を伴った器質性肺炎パターン ・ ±末梢気腔内の泡沫細胞集簇	生検した組織の少なくとも一つ以下の1つの所見を有すること ・ 細胞浸潤性間質性肺炎もしくは細胞浸潤性細気管支炎 ・ 以下のいずれかの病理組織パターンを有する ・ 細胞性 NSIP パターン ・ 器質性肺炎パターン ・ 傍気管支上皮化生 (線維化性過敏性肺炎を示唆する他の特徴を有さない)
加えていずれの生検部位においても過敏性肺炎以外の疾患を示唆する以下の所見がみられないこと		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 形質細胞 > リンパ球 ・ 顕著なリンパ濾胞形成 ・ サルコイドシスを示す明瞭な類上皮細胞肉芽腫や壊死性肉芽腫 ・ 吸入された異物 		

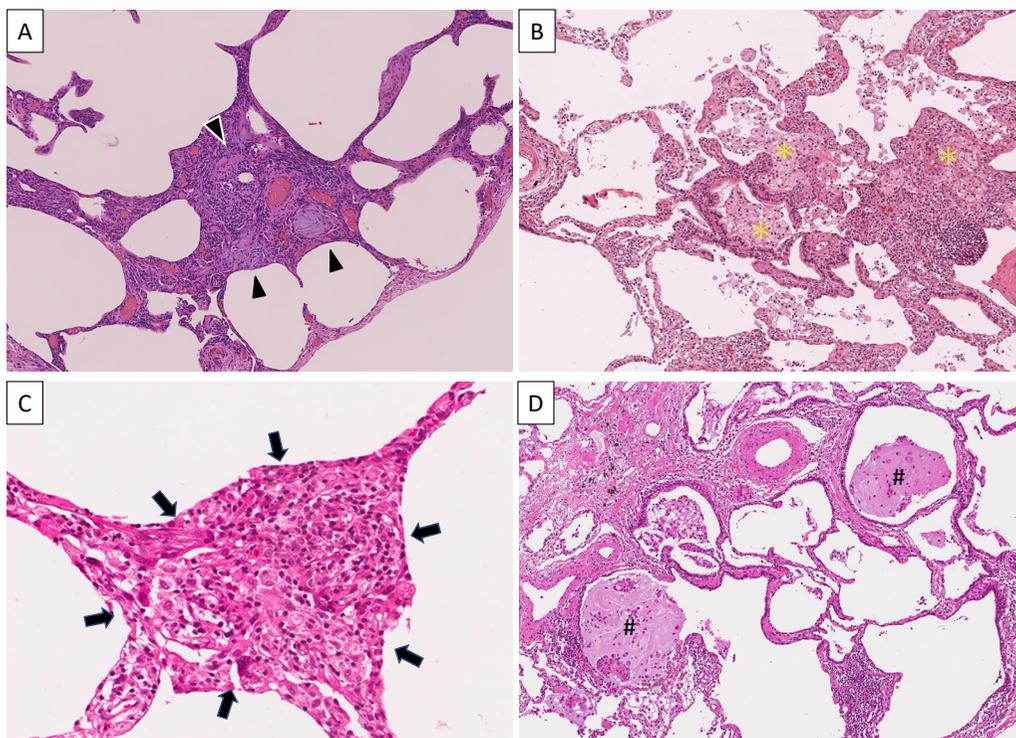


Figure 5

A) 細胞性細気管支炎周囲の器質化(矢頭)を認め、周囲には気管支上皮化生を伴う。B) 気管支上皮化生を示す気腔内に泡沫細胞が集簇している(*)。C) Poorly formed granuloma(疎な肉芽腫) 気腔内に類上皮細胞化したマクロファージが緩く集簇し、肺胞隔壁を巻き込むように肉芽腫を形成、多核巨細胞も伴っている(矢印)。D) 粘液貯留 軽度拡張した気腔内に粘液が貯留し、泡沫細胞を認める(#)。近傍の気腔内は気管支上皮が広範囲に被覆しており、呼吸細気管支とその周囲の傍気管支上皮化生を伴っていることから、気道周囲である事が示唆される。

4) HP以外の診断を示す所見

間質に浸潤する慢性炎症細胞において、リンパ球よりも形質細胞が優位に観察される場合や、胚中心を伴ったリンパ濾胞形成が目立つ場合は、膠原病関連間質性肺炎をより考えるため、HPの可能性を除外しなければならない。HPの診断において重要な肉芽腫についても注意が必要である。類上皮細胞が密に集簇して周囲との境界が明瞭な肉芽腫はサルコイドーシスが示唆される所見であるし、壊死を伴う肉芽腫は抗酸菌や真菌などの感染症においてよく観察される。壊死の周囲に柵状肉芽腫 (palisading granuloma) が

形成される場合は、多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangiitis: GPA) が推察されるし、関節リウマチ関連間質性肺炎では抗酸菌感染に類似した肉芽腫を形成する場合もある。誤嚥と考えられる異物に反応した肉芽腫についても留意する必要がある。

線維化性HPの病理組織所見 (Table 3)

非線維化性過敏性肺炎と同様、4つの項目について評価するが、非線維化性過敏性肺炎と異なる2項目について述べる。

1) 慢性線維化性間質性肺炎

線維化性HPではUIPパターンを示す肺胞

Table 3. 線維化性過敏性肺炎の組織診断基準 3) より改変

HP	Probable HP	Indeterminate for HP
生検した組織の少なくとも一つ以下の3つの所見を有すること	生検した組織の少なくとも一つ以下の2つの所見を有すること	生検した組織の少なくとも一つ以下の1つの所見を有すること
1. 慢性線維化性間質性肺炎 ・ 肺胞構造破壊及び線維芽細胞巣±胸膜下蜂巣肺 ・ 線維化性 NSIP 様パターン 2. 気道中心性線維化 ・ ±傍気管支上皮化生 ・ ±架橋線維化 3. 疎な非壊死性肉芽腫 ・ ±細胞浸潤性間質性肺炎 ・ ±細胞浸潤性細気管支炎 ・ ±器質化肺炎パターン	1. 慢性線維化性間質性肺炎 ・ 肺胞構造破壊及び線維芽細胞巣±胸膜下蜂巣肺 ・ 線維化性 NSIP 様パターン 2. 気道中心性線維化 ・ ±傍気管支上皮化生 ・ ±架橋線維化 ・ ±細胞浸潤性間質性肺炎 ・ ±細胞浸潤性細気管支炎 ・ ±器質化肺炎パターン	1. 慢性線維化性間質性肺炎 ・ 肺胞構造破壊及び線維芽細胞巣±胸膜下蜂巣肺 ・ 線維化性 NSIP 様パターン ・ ±細胞浸潤性間質性肺炎 ・ ±細胞浸潤性細気管支炎 ・ ±器質化肺炎パターン
加えていずれの生検部位においても過敏性肺炎以外の疾患を示唆する以下の所見がみられないこと		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 形質細胞>リンパ球 ・ 顕著なリンパ濾胞形成 ・ サルコイドーシスを示す明瞭な類上皮細胞肉芽腫や壊死性肉芽腫 ・ 吸入された異物 		

構造破壊や線維芽細胞巣、胸膜直下の線維化や蜂巣肺などを認める事が多く、進行した場合は間質性肺炎全般において最も多く遭遇するIPFとの鑑別にしばしば苦慮する。一方で、びまん性に間質の線維化を示し、線維化性NSIPのような組織像を呈することもある。背景の線維化パターンに限らず、慢性の線維化が存在する場合はHPガイドラインにおいては線維化性HPとしての評価を行う。

2) 気道中心性線維化

一般的には呼吸細気管支周囲に線維化を来す像を認めるが、しばしば線維化によって呼吸細気管支が同定出来ず、呼吸細気管支が本来存在する小葉中心領域に線維化のみを認める (Figure 6)。小葉中心部と辺縁部の線維化をつなぐように線状に連続する線維化が架橋線維化⁷⁾ (Figure 6) として認識される事や、連続性が増してNSIPパターンのように観察される事もある。線維化の有無に関わらず傍気管支上皮化生 (Peribronchiolar metaplasia)⁸⁾ (Figure 6) や気腔内の粘液貯留 (Figure 5D) が観察される事も多く、これらも気道中心性病変の一連として認識する事が可能である。気管支血管束周囲は小葉辺縁領域であることは注意が必要であり、気道中心部として誤認してはならない。

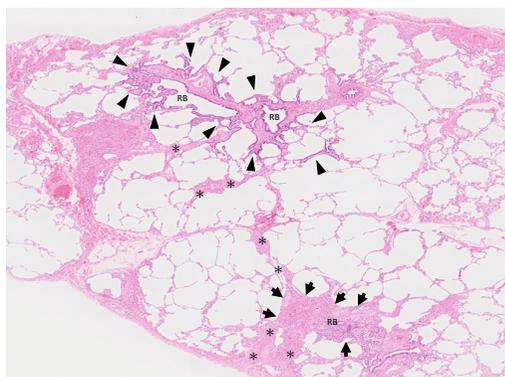


Figure 6 気道中心性線維化、架橋線維化及び傍気管支上皮化生(peribronchiolar metaplasia)

胸膜及び小葉間隔壁から離れた部位で呼吸細気管支 (RB) の周囲に線維化を認める(矢印)。この線維化と胸膜あるいは小葉間隔壁を線状に連続する架橋線維化も伴っている(*)。また、細気管支周囲で、本来肺胞であるべき領域に気管支上皮化生を認める(矢頭)。

線維化の状態や部位の判断にElastica van Gieson (EVG) 染色などの弾性線維染色が有用であるが、気道中心性病変の認識に難渋する場合は、胸膜や小葉間隔壁などの小葉辺縁部を同定し、これらより離れた部位の斑状線維化を小葉中心性線維化として間接的に認識する必要がある。

採取方法による診断の違い

肺検体の採取方法として、経気管支肺生検 (Transbronchial lung biopsy, TBLB) や外科的肺生検 (Surgical lung biopsy, SLB) が既知の方法であるが、近年、経気管支凍結肺生検 (Transbronchial lung cryobiopsy, TBLC) という新しい検体採取方法が話題となっている。それぞれの採取方法によって診断の目的や意義が異なることに注意が必要である。

TBLBにて採取される領域はごく狭い気管支周囲であり、広義間質のみの場合が採取され、肺泡領域が含まれない事も多い (Figure 7) ため、間質性肺炎の病理診断においては基本的には除外診断を主眼とし、確定診断は行わないことが推奨されてきた。しかし、今回のHPガイドラインでは生検検体数を増やすことで診断の確実性が高くなり、非線維化性HPの診断において推奨される手技として紹介されている。これは肉芽腫の観察が目的であると思われるが、重要なのは気管支肺泡洗浄液におけるリンパ球増多を確認しなければならないことである。これはTBLBの組織所見のみでは診断困難であることを示唆している。

組織診断に多く用いられてきたSLB検体で

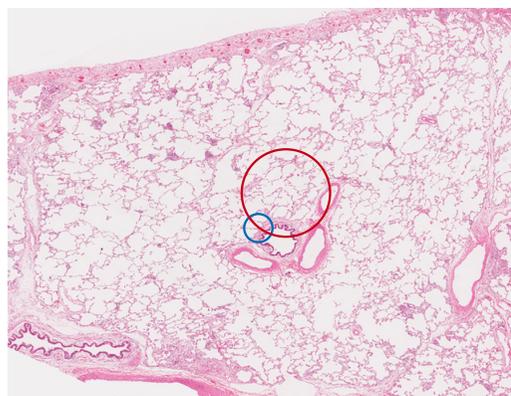


Figure 7 生検において観察される範囲のイメージ図
組織全体は外科的肺生検によって観察される領域。青：経気管支肺生検、赤：経気管支凍結肺生検で得られる範囲。

は二次小葉の全体像を観察できる (Figure 7) ため、診断ガイドラインに基づいた診断が可能である。更に上肺野と下肺野、腹側と背側など複数箇所からの採取はsampling errorの可能性を抑制するとともに部位によって異なる所見を得られる為、確診度の高い診断を得るためには画像所見と対比させて複数箇所から採取されることが望まれる。IPFガイドラインや、ATS/JRS/ALAT及びChestのHPガイドラインにおいてもSLB検体が対象であることが推察されているが、全身麻酔や分離肺換気下で施行しなければならないSLBは侵襲が高いため、患者の状態によっては施行することができない。

TBLCではTBLBよりも広範囲の検体が採取でき、かつSLBよりも侵襲が低くてTBLBと同等とされている^{9, 10)}。小葉中心領域の観察が可能な場合もある (Figure 7) が、SLB検体と比較すると観察可能領域は狭く、特に小葉中心領域の理解に苦慮する。例えば、気道中心性線維化の有無が良く分からないものの、線維化病変と肉芽腫が同定できる場合、ガイドライン診断では線維化と肉芽腫のみの組みあわせで確診度が設定されていないため、過敏性肺炎を疑ったとしてもガイドラインに充当した診断が困難となってしまう (Table 2)。TBLCを用いたHPの組織診断はある程度の習熟と注意が必要であり、習熟した施設での診断が推奨されている⁵⁾。臨床や画像ないし病理それぞれにおいて習熟した診断医が揃っている施設は日本国内でも極めてまれであることや、ガイドラインに則った診断が可能であるのか不透明であるなどの問題も多いが、新たな知見も集積されつつあることから、今後期待される検査手技である。

病理組織診断の実際

間質性肺炎の組織診断は、線維化の種類や分布、炎症の有無やその種類といった基本的な所見の検索を行い、IIPsのパターン¹⁾

(Table. 3) に充当して診断を行う。加えて、ガイドラインでも紹介されているHPに関連する所見やその他の発症機序を示唆する所見の検索を行い、次いでガイドラインに則った診断を記載する。この際、観察された組織所見に基づいた診断アルゴリズムが存在するガイドラインはIPFガイドラインとHPガイドラインであるため、両者に則った診断を併記することが望ましい。

これまで述べてきたとおり、HPの組織像は多彩であるためにIIPsとの鑑別が困難である事が少なくなく、特にIPFとの異同は常に問題となる。慢性線維化性間質性肺炎において、最も遭遇する頻度の高いものはIPFであるが、慢性（線維化性）HPも高い割合を占める¹¹⁾ことが知られているし、IPFと診断された症例を臨床総合的に再検討した結果、HPと診断された症例が高率に存在していたと報告されている¹²⁾。UIPパターンを示すHPが予後不良であるとする報告¹³⁾や、HPが疑われる症例のうち約3割が抗原を同定出来ない¹⁾ことなどを考慮すると、HPとIPFに線引きすることの難しさが浮かび上がってくる。

予断を持って診断すると最終診断をミスリードしてしまう可能性が否めないため、診断に難渋する場面では発症機序を断定せず、所見記載とIIPsに則ったパターン判断、IPFガイドライン及びHPガイドラインに準じたガイドライン診断を行い、推定される鑑別診断の記載に留める事で来るMDDに備えることが重要である。

MDD診断における組織診断の意義

間質性肺炎の組織診断は腫瘍性病変のそれと異なり、観察すべき標的が“局所的”では無く“びまん性”であるため、組織診断が確定診断とならない事も多い。間質性肺炎はその発症機序が複雑であり、複合的な要因で発症したり、発症後に別の要因が重なって病態が複雑になったりすることも少なくない。さ

らに、常にIPFとの鑑別が問題となることから典型的な症例を除いて組織学的に確定診断に至る事はまれである。また、生検では病態を反映していない検体が採取されるsampling errorの可能性を除外できず、本質を観察できない可能性もある。TBLC検体を用いた病理診断は確診度が高い場合、MDDにおいてSLB検体診断と同様であるとする報告^{14, 15)}もあるが、SLB検体よりも観察領域が狭いことや、sampling errorの確率もより高い事に加えて、ガイドライン自体がTBLCを想定したものでないという問題もある。

組織診断であっても“分からない”と認識する事が重要であり、分からないなりに所見を確認し、臨床、画像所見と併せて補完してMDDを行うことで最終的な統合診断が可能となる。もちろん、難しい症例では確診度の低い統合診断に留まることもあるが、少なくとも何らかの方向性を示すことが治療戦略の決定に大きな影響を与えると思われる。特に、HPの診断に至った場合は抗原が同定出来なくても清掃や住居移転など、居住環境改善や抗原曝露回避が治療選択肢の筆頭に上り、抗炎症療法の適応を考慮すべき事は特筆に値する。また、進行性肺線維症を示唆するような慢性線維化像が高度である場合は、抗線維化療法の併用が適応されることも重要である。これらを鑑みると、検体採取方法によって確診度が変化するもののMDDにおける組織診断の期待度は依然高いと思われる。

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。

Reference

- 1) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement:

- Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(6): 733-48.
- 2) 日本呼吸器学会, 日本呼吸器学会過敏性肺炎診療指針作成委員会. 過敏性肺炎診療指針: 日本呼吸器学会; 2022. x, 112 p p.
 - 3) Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(3): e36-e69.
 - 4) Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(5): e44-e68.
 - 5) Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021; 160(2): e97-e156.
 - 6) Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205(9): e18-e47.
 - 7) Takemura T, Akashi T, Kamiya H, Ikushima S, Ando T, Oritsu M, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology.* 2012; 61(6): 1026-35.
 - 8) Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, Flaherty KR, Galvin JR, Hayden D, et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(7): 948-54.
 - 9) Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Dubini A, Cavazza A, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med.* 2019; 19(1): 16.
 - 10) Ramaswamy A, Homer R, Killam J, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, et al. Comparison of Transbronchial and Cryobiopsies in Evaluation of Diffuse Parenchymal Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2016; 23(1): 14-21.
 - 11) Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018; 378(19): 1811-23.
 - 12) Morell F, Villar A, Montero M, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(9): 685-94.
 - 13) Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(12): 1765-70.
 - 14) Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(7): 745-52.
 - 15) Troy LK, Grainge C, Corte T, Williamson JP, Vallely MP, Cooper W, et al. Cryobiopsy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease (COLDICE): protocol of a multicentre study. *BMJ Open Respir Res.* 2019; 6(1): e000443.
 - 16) Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2): e3-19.

Pathological diagnosis of hypersensitivity pneumonia

Kazuhiro Tabata

Department of Pathology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

Hypersensitivity pneumonia(HP) is one of the secondary interstitial pneumonias caused by inhaled antigens, and represents various forms depending on the course of disease. The pathological decision of HP is not easy to diagnose but also often difficult to distinguish from usual interstitial pneumonia. Because HP can show subacute and chronic changes are mixed in varying proportion; subacute changes with cellular interstitial pneumonia in centriacinar or bronchiolocentric to panlobular area, predominant lymphocytic infiltration to plasmacytosis, nonnecrotizing loose granuloma, airspace organization, suggesting transairway inhalation, and chronic changes with centriacinar fibrosis, or perilobular interstitial fibrosis and/or honeycombing like usual interstitial pneumonia. In 2020, HP clinical practice guideline was published by the American Thoracic Society, the Japan Respiratory Society, and Asociación Latinoamericana del Tórax. It provided evidence-based histological findings and a diagnostic process based on the presence and degree of the findings. In consideration of disease course, the diagnosis of HP was divided into two major category, non-fibrotic and fibrotic HP each with three confidential levels, and overall classification was organized in six category. Additionally, multidisciplinary discussion(MDD) diagnostic algorithms was proposed, in which clinical findings are added to radiological and pathological diagnostic classification based on the confidential level. This new guideline is expected to improve the diagnostic reproducibility because logically integrated diagnosis can be performed, so pathological diagnosis has a great impact on MDD diagnosis. The pathological diagnosis of HP has been difficult to make by transbronchial lung biopsy, but this guideline suggested its feasibility in diagnosis of nonfibrotic HP. Since it has been diagnosed by surgical lung biopsy, pathological diagnosis could not be performed in high-risk patients, but recently, transbronchial lung cryobiopsy(TBLC) is becoming used, which can be observed more widely than transbronchial lung biopsy specimen and lesser invasive than surgical lung biopsy. TBLC follows smaller area than surgical lung biopsy, so pathologists need to be skilled and careful to make diagnosis of HP using TBLC specimen. Histological diagnosis of interstitial pneumonia differs from that of neoplastic lesions in that the target to be observed is not “local” but “diffuse”, so the pathological diagnosis of interstitial pneumonia often fails to reach definitive diagnosis. However, the role of pathological diagnosis is significant because it can provide an integrated diagnosis useful for therapeutic strategies through MDD diagnosis.

Key words:

Interstitial pneumonia, hypersensitivity pneumonia, clinical practice guideline, pathological diagnosis, multidisciplinary diagnosis

総 説

小児の花粉-食物アレルギー症候群について

加藤正也、吉原重美

獨協医科大学医学部小児科学

要 約

花粉-食物アレルギー症候群 (pollen-food allergy syndrome; PFAS) とは、花粉感作後に、花粉と交差抗原性を有する植物性食物を経口摂取してアレルギー症状を来す病態を指す¹⁾。

近年、小児領域における花粉症の増加²⁾に伴いPFASの患児を診察する機会が増えている。症状は主に口唇・口腔内の痒みや浮腫などであるが、時に全身症状やアナフィラキシーを来す。原因花粉はカバノキ科、イネ科、キク科が多い。食品はモモやリンゴなどのバラ科の食物、スイカやメロンなどのウリ科の食物、キウイ、トマト、大豆、ピーナッツなどが多い。診断は詳細な病歴、花粉および被疑食品の感作状況を参考に行う。prick-to-prick testが補助診断として有用である。治療の基本は原因食品の除去であるが、加熱などの加工処理によって摂取可能な場合がある。患者の症状や希望を考慮して方針を決める。

キーワード：花粉食物アレルギー症候群、口腔アレルギー症候群、花粉症、小児

PFASの歴史

PFASと同様な用語に口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome; OAS) がある。1942年にTuftら³⁾が花粉症患者の口腔内症状の原因は、新鮮な果物から抽出される不安定な抗原であると初めて報告した。その後の1985年にAmlotら⁴⁾が皮膚試験陽性の食品を摂取後に、アレルギー症状が口腔咽頭から始まり全身まで至る現象を口腔アレルギー

症候群 (oral allergy syndrome ; OAS) と提唱した。この定義ではOASは花粉症患者に限定されず、食品に卵や魚も含まれていた。一方、1988年にOrtolaniらは花粉症患者が果物や野菜などの摂取直後に、口腔内に限局した症状を来し稀に全身症状に至る現象をOASと報告した⁵⁾。これら2つの解釈が誕生したためOASという用語は混乱を来した。この混乱をさけるために、花粉抗原と果物・野菜の抗原の交差反応による食物アレルギーを花粉-食物アレルギー症候群 (pollen food allergy syndrome; PFS or PFAS) と定義されるようになった^{6, 7)}。OASはIgEによる即時型アレルギー症状が口腔粘膜に限局されたものでPFASの最も典型的な症状とされる⁸⁾。

〒321-0293

栃木県下都賀郡壬生町北小林880番地

獨協医科大学医学部小児科学

加藤正也

TEL : 0282-87-2155

FAX : 0282-86-7521

E-mail : m-kato@dokkyomed.ac.jp

疫学

PFASは花粉症が原因となるため発症率は地域性がある。北欧では、シラカンバ花粉アレルギーの70～80%にPFASを合併すると報告されているが、日本も同様にカバノキ科(シラカンバ, ハンノキなど)花粉感作で生じるバラ科果物のPFASが多い^{9, 10)}。海外の小児領域でのPFAS発症率は、花粉症のある児でメキシコでは9.6～12.2%, オーストラリアで12.1%と報告されている^{11, 12)}。イギリスでは0～15歳の季節性アレルギー鼻炎の患児のなかでPFASと診断されたのは48%であった¹³⁾。2021年の日本での出生コホートにおける質問紙による調査では、13歳時のPFASの有病率は11.7%で、キウイフルーツとパイナップルが最多であったと報告されている¹⁴⁾。当院の調査ではハンノキ, スギ, カモガヤおよびブタクサのいずれかに花粉感作がある3-18歳600名のなかでPFASと診断されたのは123名であった。年齢別の有病率は3-6歳で8.5%, 7-12歳で20%, 13-18歳で36.3%であった。原因食品(種実類は除く)はモモ, リンゴ, キウイ, メロン, パイナップル, イチゴ, トマトの順に多かった(表1)¹⁵⁾。小児の花粉症患者は現在も増大しており、今後もPFAS患者は増えることが予想される。

発症機序

PFASは花粉感作後に果物・野菜などとの交差反応により生じるIgEを介する食物アレルギーである。食物アレルギーは限られたタンパク質ファミリーに所属していることが明らかになっており、植物由来の食物アレルギーの6割以上が「プロラミン(LTP: lipid transfer protein, 2Sアルブミン), ケーピン, Bet v 1 ホモログ(PR-10), プロフィリン」と呼ばれる4つのタンパク質ファミリーに所属している。この中でPFASの原因となるのは主にBet V 1 ホモログ(PR-10), プロフィリンであるが、近年はLTPやGRP (gibberellin-

regulated protein) が原因となるPFASも報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。

・Bet V 1 ホモログ (PR-10)

植物は病原体や大気汚染, ストレスなどから身を守るために、生体防御タンパク質(pathogenesis-related protein : PRタンパク質)を発現している。PRタンパク質の多くはIgE結合性を有し、生物学的に近縁関係になくとも植物間で構造が類似している場合があるため、交差反応をもたらす原因となる。PRタンパク質のなかでよく知られているのがPFASの原因となるBet v1 ホモログ (PR-10)であり、ブナ目花粉(シラカンバ, ハンノキ, ブナ, コナラなど), 果実, 野菜類, 豆類, ナッツ類, スパイス類に存在する¹⁹⁾。代表的なアレルギーコンポーネントを表2に示す。

表1) 2016年-2019年に当院でPFASと診断した3～18歳の果実・野菜の誘発例数(種実類は除く)

アレルギー	数
モモ	49
リンゴ	31
キウイ	30
メロン	26
パイナップル	19
イチゴ	19
トマト	17
ナシ	16
スイカ	14
オレンジ	13
サクランボ	13
バナナ	12
キュウリ	9
マンゴー	5
ナス	6
アボカド	4
ピワ	4
ブドウ	3
スモモ	2
ニンジン	1
セロリ	1

表2) 花粉・食物アレルギー症候群のアレルゲンの植物界での分布. 文献27) を引用, 改変.

プロテインファミリー	植物アレルゲン由来			
	花粉			食物
	木	草	雑草	果物
Bet v 1 関連蛋白 (PR-10)	Aln g 1 ハンノキ Bet v 1 シラカンバ Car b 1 シデ Cas s 1 クリ Cor a 1 ハシバミ	同定されていない	同定されていない	Mal d 1 リンゴ Pru p 1 モモ Pru av 1 サクランボ Pyr c 1 ナシ Act c 8 キウイ Act d 8 キウイ
プロフィリン	Bet v 2 シラカンバ Car b 2 シデ Cor a 2 ハシバミ Ole e 2 オリーブ Pho d 2 ナツメヤシ	Phi p 12 チモシー Zea m 12 トウモロコシ Cyn d 12 バビューダグラス Lol p 12 ライグラス	Amb 8 ブタクサ Art V 4 ヨモギ	Mal d 4 リンゴ Pru p 4 モモ Pru av 4 サクランボ Fra a 4 イチゴ Cuc m 2 メロン Pyr c 4 ナシ Act d 9 キウイ Mus xp 1 パナナ Clt s 2 オレンジ
プロテインファミリー	植物アレルゲン由来			
	食物			
	野菜	豆	ナッツ/種	ラテックス
Bet v 1 関連蛋白 (PR-10)	Api g 1 セロリ Dau c 1 ニンジン	Gly m 4 ダイズ Vig r 1 リョクトウ	Ara h 8 ビーナッツ Cor a 1.04 ヘーゼルナッツ	同定されていない
プロフィリン	Api g 4 セロリ Dau c 4 ニンジン Cap a 2 ビーマン	Gly m 3 ダイズ	Ara h 5 ビーナッツ Cor a 2 ヘーゼルナッツ Pru du 4 クルミ	Hev b 8 ラテックス

・プロフィリン

細胞内骨格を形成するアクチン結合性タンパク質である。プロフィリンは汎アレルゲンであり、生物学的分類の種を超えて、食物・植物・花粉間など広範囲に交差抗原性を示す。多くの花粉や果物の交差反応の原因アレルゲンであるが、アレルギー症状への関与は一部の患者に限られている(表2)。

症状

食物摂取直後から始まる口唇、口腔内、咽喉頭の搔痒感や刺痛感である。腫脹や水疱など他覚的所見を認めることもあるが、自覚症状のみの場合が多い。症状が口腔内症状で留まることが多いのは、PFASに関与するPR-10やプロフィリンは消化に不安定で、消化過程で抗原性を失うからである。時に呼吸困難などの重度のアレルギー症状を認める場合も

あるが、その場合はアレルゲンがPR-10やプロフィリン以外の可能性がある。例えば、モモのアレルゲンコンポーネントにはPru p 1, Pru p 3, Pru p 4, Pru p 7等が知られている。PR-10であるPru p 1, プロフィリンであるPru p 4に感作されている場合はいわゆる花粉感作後によるPFASと考えられ症状は口腔内に限局する。一方、Pru p 3 (LTP), Pru p 7 (GRP)に感作されている場合は、全身症状時にはアナフィラキシーなどのより重篤なアレルギー症状を引き起こすと言われる²⁰⁾。しかし、近年はPR-10やプロフィリンで全身症状を認めた報告もあり注意が必要である²¹⁾。

PFASの診断

花粉症の有無と詳細な問診が大切である。アレルギー検査としては、特異的IgE抗体測定や皮膚プリックテストを行い、必要に応じ食

物経口負荷試験を行う。PFASの検査では原因食品のアレルギーエピソードの脆弱性から、標準化された抗原液を用いると偽陰性になりやすいため注意が必要である。そのため、新鮮な食品によるprick-to-prick testが有用である。特異的IgE抗体検査はBet v 1やプロフィリン関連のアレルゲンコンポーネントを測定できれば診断に近づくが、大豆のGly m 4など一部のコンポーネントを除いて、保険収載されていないため実際の臨床現場では難しい。食物経口負荷試験は、上述のように症状が口腔内の搔痒感や刺痛感などの自覚症状のみこともあり、判断が難しい時もある。専門医による病歴、経口負荷試験、皮膚プリックテストを組み合わせたPFASの診断プロトコルと比較して、アンケートによる診断の陰性的中率および陽性的中率は、それぞれ91%および92%であった報告もある²²⁾。

PFASの対応

基本は原因食品の除去である。乳幼児期の食物アレルギーは卵、牛乳、小麦が多いが、これらは栄養価が高く他の食品にもしばしば混入されている。そのため、免疫療法などを行いながら摂取量を増やせることが望ましいが、PFASに関しては必ずしもその必要はないと考えている。本人の摂取したい気持ちを優先して方針を決める。特に缶詰などの加工品や加熱した食品であれば、摂取可能な場合もあるため本人や家族とよく相談して方針を決める。ただし、既往に全身症状やアナフィラキシーがある場合は除去が望ましい。特にモモや大豆ではアナフィラキシーを生じた報告も多く注意が必要である^{23, 24)}。当院の研究でもモモアレルギーと診断した7~20歳の28例中、5例にアナフィラキシーの既往があり、9例に食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA: Food Dependent Exercise Induced Anaphylaxis)を認めた²⁰⁾。

花粉の舌下免疫療法の有効性はまだ不明で

あるが、最近オマリズマブで症状が改善した報告がある^{25, 26)}。

Pru p 1, Pru p 7などのアレルゲンコンポーネントの検査が簡便となれば、症状の予測が可能となるので早期の保険収載が待たれる。

PFAS発症の予測

2016年1月から2019年12月に当院を受診した3-18歳で、ハンノキ、スギ、ブタクサ、カモガヤのいずれかの花粉に感作された患者を対象にした調査では、PFASの発症リスク因子は年齢の上昇(OR, 1.12; 95% CI, 1.06-1.19; P<0.001)、季節性アレルギー鼻炎の診断(OR, 6.93; 95%CI, 1.59-30.34; P=0.01)、ハンノキ感作(OR, 6.20; 95%CI, 2.66-14.49; P<0.001)であった。またこれら4種の花粉特異的IgE値はそれぞれ相関があり、どの花粉特異的IgE値においても上昇するほど、PFAS発症のリスクが増大した。花粉感作数が増えるほどPFAS発症のリスクとなり4種全てに感作された場合はスギ単独感作と比較するとOR, 36.83; 95%CI, 8.93-151.83, P<0.001であった。ハンノキがPFAS発症と最も関連が強く、ハンノキ特異的IgEのPFAS発症のカットオフ値は2.54 UA/mL (AUC=0.790, 95%CI=0.747 to 0.833, 感度は78.9%, 特異度は70.9%)であった(図1)。

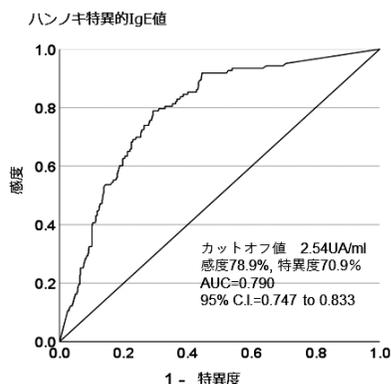


図1) ハンノキ特異的IgE値とPFAS発症のROC解析。文献15から引用。

おわりに

小児の花粉症が増えていることに伴い、PFASも今後増えると予想される。幼児期から花粉感作、特にカバノキ科のハンノキやシラカバの感作を防ぎ、特異的IgE値を上昇させないことがPFASを発症させないために重要であると考えられる。しかしながら、具体的な対策は未だ分かっていない事が多いため、今後の研究課題となるだろう。また、原因食品のアレルゲンコンポーネントの解析が進み、一般診療で検査が容易になれば、どのような症状を呈するか予測することが可能になるだろう。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：本総説に関して開示すべき利益相反事項はありません。

参考文献

- 1) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫. 日本小児アレルギー学会. 食物アレルギー診療ガイドライン2021. 東京: 協和企画; 2021.
- 2) 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 編集: 鼻アレルギー診療ガイドライン2020年度版. 東京: ライフ・サイエンス; 2020.
- 3) Tuft L, Blumstein GI. Studies in food allergy: II. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy* 1942; 13: 574-82.
- 4) Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS) : symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987; 17: 33-42.
- 5) Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, et al. The oral allergy syndrome. *Ann allergy* 1988; 61: 47-52.
- 6) Valenta R, Kraft D. Type I allergic reactions to plantderived food: A consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 893-5
- 7) Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 784-8.
- 8) Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 2009; 58: 485-91.
- 9) 猪又直子. 口腔アレルギー症候群. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2010; 4: 125-36
- 10) Maeda N, Inomata N, Morita A, et al. Correlation of oral allergy syndrome due to plant-derived foods with pollen sensitization in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 205-10.
- 11) Bedolla-Barajas M, Kestler-Gramajo A, Alcalá-Padilla G, et al. Prevalence of oral allergy syndrome in children with allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017; 45: 127-33.
- 12) Brown CE, Katelaris CH. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health* 2014; 50: 795-800.
- 13) Sian L, Mehrdad J, Rosemary E, et al. Pollen food syndrome amongst children with seasonal allergic rhinitis attending allergy clinic. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016; 27: 134-40.
- 14) T. Kiguchi, K. Yamamoto-Hanada, M. Saito-Abe et al., "Pollen-food allergy syndrome and component sensitization in adolescents: a Japanese population-based study. *PLoS One*. 2021; 16: e0249649
- 15) Kato M, Miyamoto M, Yoshihara S, et al. Pollen Food Allergy Syndrome in Japanese Children and Adolescents: Risk Factors and Pollen Sensitisation. *J Immunol Res* 2023 Mar 9:4075264
- 16) Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS) : A review of current available literature. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2019; 123(4) : 359-65.
- 17) Salcedo G, Sánchez-Monge R, Barber D, Diaz-Perales. Plant non-specific lipid transfer proteins: An interface between plant defence and human allergy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2007; 1771 :781-91.
- 18) Inomata N. Gibberellin-regulated protein

小児の花粉-食物アレルギー症候群について

- allergy: Clinical features and cross-reactivity. *Allergol Int* 2020; 69: 11-8.
- 19) Restani P, Ballabio C, Corsini E, et al. Identification of the basic subunit of Ara h 3 as the major allergen in a group of children allergic to peanuts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 262-6.
 - 20) Ando Y, Miyamoto M, Yoshihara S, et al. Pru p 7 Predicts Severe Reactions after Ingestion of Peach in Japanese Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181: 183-90.
 - 21) Asero R, Ariano R, Aruanno A, et al. Systemic allergic reactions induced by labile plant-food allergens: Seeking potential cofactors. A multicenter study. *Allergy* 2021; 76: 1473-9.
 - 22) I. J. Skypala, M. A. Calderon, A. R. Leeds, P. Emery, et al. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season," *Clinical and Experimental Allergy*, 2021; 41: 1001-11.
 - 23) Inomata N, Okazaki F, Moriyama T, et al. Identification of peamaclein as a marker allergen related to systemic reactions in peach allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112: 175-7.
 - 24) 柴田瑠美子, 村上洋子, 小田島博, 他. 乳幼児の重症大豆アレルギーにおけるGlim5, Glym6, Glym8, Glym4特異IgE抗体. *日本ラテックスアレルギー研究会会誌*. 2014; 18 (2) : 67-71.
 - 25) Furci F, Ricciardi L. Plant food allergy improvement after grass pollen sublingual immunotherapy: A case series. *Pathogens*. 2021; 10(11) : 4-9.
 - 26) Sakamoto D, Hamada S, Kobayashi Y, et al. Omalizumab is effective for a patient with pollen-food allergy syndrome who experienced intractable lip edema. *Auris Nasus Larynx*. 2022; 1-6.
 - 27) Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al. M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2010; 6: 1-14.

pollen-food allergy syndrome in Children

Masaya Katou, Shigemi Yoshihara

Dokkyo Medical University, Department of Pediatrics

Abstract

Pollen-food allergy syndrome (PFAS) refers to a condition in which allergic symptoms are caused by oral intake of plant foods that have cross-antigenic properties with pollen after pollen sensitization. In recent years, with the increase in pollen allergy among pediatric patients, we have been seeing an increasing number of children with PFAS. Symptoms mainly include itching and edema of the lips and oral cavity, but systemic symptoms and anaphylaxis also occur. The causative pollens are mostly from the Betulaceae, Poaceae, and Asteraceae families. Examples of food include those belonging to Rosaceae, such as peaches and apples; those belonging to Cucurbitaceae, such as watermelons; melons, kiwis, tomatoes, soybeans, and peanuts. The diagnosis is made based on a detailed history including pollen sensitization and the suspected food. The prick-to-prick test is useful for a supplementary diagnosis. The basic treatment involves the elimination of the at-risk food from the diet. However, there are cases in which the at-risk food can be ingested after being processed, such as heating. The patient's symptoms and desires should be taken into consideration when deciding on a treatment plan.

Key words:

PFAS, OAS, pollinosis, children

総 説

産業化学物質による呼吸器疾患と発がんに関する基礎研究

平工雄介

福井大学学術研究院医学系部門 環境保健学分野

要 旨

産業現場ではこれまで多数の化学物質が使用されてきた。しかし、これらの化学物質は、曝露を受けた労働者に様々な健康障害をもたらしてきた。化学物質の曝露の経路としては経気道曝露が最も重要であり、これらの物質は呼吸器に蓄積して肺炎、がん、アレルギーなどの疾患をもたらす。しかし、その分子機構については現在でも不明な点が多い。呼吸器に蓄積した化学物質は慢性炎症を惹起し、炎症細胞や上皮細胞などで産生された活性酸素種や活性窒素種がDNA損傷を起こして、発がんに寄与する可能性が考えられる。我々はこれまで、培養細胞および実験動物やヒトの肺組織を用いて、石綿(アスベスト)、ナノマテリアル(カーボンナノチューブ)、インジウム化合物などによるDNA損傷と呼吸器の発がん機構に関する基礎研究を行ってきた。本稿ではその成果の概要を紹介する。また、最近でも産業化学物質による新たな健康障害の事例が相次いで発生しており、現在、厚生労働省では化学物質規制の見直しが行われている。このような状況における今後の化学物質管理の課題についても述べたい。

キーワード：産業化学物質、石綿、インジウム、DNA損傷、発がん

1. はじめに

産業化学物質による健康障害の歴史は古く、紀元前にヒポクラテスは鉛による腹部の痙攣について記載している。職業がんの最初の報告は1775年に英国の外科医ポットが明らかにした煙突掃除夫の陰嚢癌であり、煙突にたまったすすが原因と考えられた。20世

紀の我が国では、産業化学物質による職業病として、ベンゼンによる再生不良性貧血や白血病、ベンジジンなどの芳香族アミンによる膀胱癌、ノルマルヘキサンによる多発性神経炎などが大きな社会問題となった。また多くの化学物質が呼吸器疾患を起こすが、代表的なものとして、クロム化合物による肺癌やアレルギー性喘息、石綿(アスベスト)による石綿肺や悪性腫瘍(肺癌および悪性中皮腫)、インジウム化合物による間質性肺炎などが挙げられる。

産業化学物質の曝露の経路としては、作業場の空気中に存在する物質を呼吸によって吸入する経気道曝露が最も重要である。気体、

〒910-1193

福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

福井大学学術研究院医学系部門 環境保健学分野

平工雄介

TEL 0776-61-8335

FAX 0776-61-8107

E-mail: y-hiraku@u-fukui.ac.jp

液体（有機溶剤の気化による蒸気、硫酸などのミスト）、固体（クロムや石綿などの粉じん、鉛などの金属ヒューム）は、いずれも経気道曝露して健康影響をもたらす。呼吸器に蓄積した化学物質はじん肺、がん、過敏性肺炎、間質性肺炎などの健康障害を起こす。我々はこれまで、培養細胞および実験動物やヒトの肺組織を用いて、石綿、ナノマテリアル（カーボンナノチューブ）、およびインジウム化合物などによるDNA損傷および呼吸器の発がん機構に関する基礎研究を行ってきた。本稿では、その研究成果の概要を紹介するとともに、今後の化学物質管理の課題についても述べたい。

2. 産業化学物質による呼吸器発がん機構に関する基礎研究

1) 石綿によるニトロ化DNA 損傷とマイクロRNA発現

石綿は、繊維状の珪酸化合物であるクリソタイル（白石綿）、クロシドライト（青石綿）、アモサイト（茶石綿）などの総称である。石綿は熱、摩擦、薬品に強いことから、建材や電化製品の部品など、多様な用途の目的に使用されてきたが、曝露を受けた労働者などに肺癌や悪性中皮腫を起こす。2005年には過去に石綿を使用していた尼崎市の工場で、労働者のみならず広範囲の近隣住民にも中皮腫患者が発生したことが明らかになり、大きな社会問題となった¹⁾。厚生労働省の人口動態統計によれば、我が国の中皮腫による死亡数は現在でも増加傾向にあり、2021年には1,635人にのぼる。

石綿などの繊維・粒子状物質は、経気道曝露により呼吸器に蓄積すると慢性炎症を起こして疾患をもたらす。炎症条件下では、炎症細胞や上皮細胞で活性酸素種や活性窒素種が産生され、それに伴って生じるDNA損傷が発がんに関与する可能性が考えられる。8-ニトログアニンとは、慢性炎症に伴い生成され

る変異誘発性のDNA損傷塩基である。炎症細胞などで産生される一酸化窒素（NO）とスーパーオキシド（O₂⁻）が反応してパーオキシナイトライト（ONOO⁻）が生じ、DNA塩基のグアニンをニトロ化することで、8-ニトログアニンが生成される²⁾。我々はこれまで8-ニトログアニンに対する抗体を独自に作成して、多くの感染症や炎症性疾患の臨床検体および動物モデルにおける8-ニトログアニンの生成およびその部位を明らかにし、発がんに関わる可能性を示してきた²⁾。我々は石綿（クリソタイル、クロシドライト）を気管内投与したマウスおよび石綿曝露を受けたヒトの肺組織の免疫組織染色を行い、8-ニトログアニンの生成について解析した。

石綿を気管内投与したマウスでは、特に気管支上皮で8-ニトログアニンが生成された。クロシドライトはクリソタイルよりも有意に強く8-ニトログアニンを生成し、発がん性の強さと一致する結果が得られた³⁾。また、ヒトの肺組織を用いて、組織中の石綿繊維量と8-ニトログアニン生成との相関について解析を行った。ヒト肺組織における8-ニトログアニンの染色像を図1Aに示す。中皮腫を有しない患者の検体では、肺組織の単位重量あたりの石綿繊維の本数（対数変換）と8-ニトログアニンの染色強度が有意に相関した。石綿の繊維長を1 μm以上に限定すると、その相関はより強くなった（図1B）⁴⁾。以上の結果から、8-ニトログアニンは石綿曝露や発がんリスクの評価に資するバイオマーカーとして応用できる可能性を示している。中皮腫患者の検体では、このような相関は認められなかった。理由としては、腫瘍の進展に伴う二次的な炎症反応などが関与している可能性が考えられる。

マイクロRNA（miRNA）とは、標的遺伝子の発現を抑制してがんなどの様々な疾患に関与するノンコーディングRNAである。本研究では、石綿曝露マウスの肺組織における

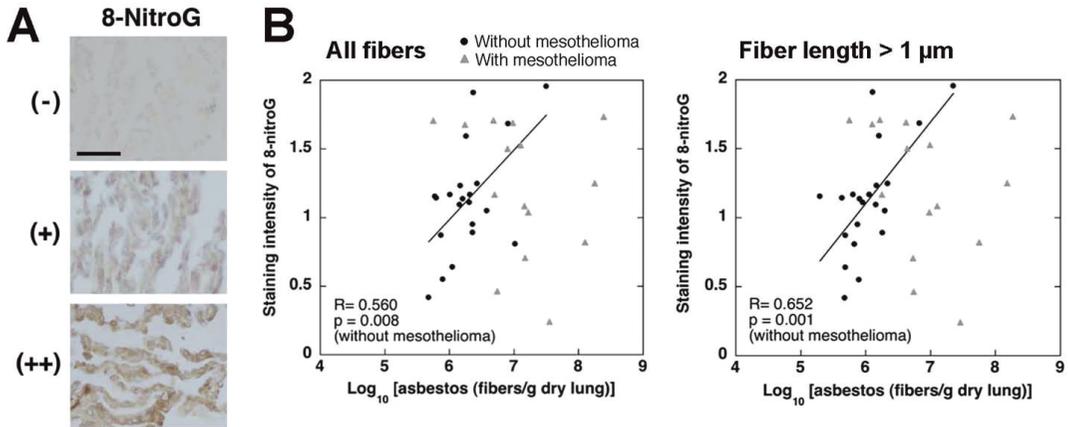


図1 ヒト肺組織における8-ニトログアニン生成と石綿量の相関：(A) 8-ニトログアニンの染色像と染色強度。(-) 陰性(スコア0)、(+) 陽性(スコア1)、(++) 強陽性(スコア2)。スケールバーは50 μm 。(B) 肺組織の乾燥重量あたりの石綿繊維数(対数変換)と8-ニトログアニンの染色強度の相関(ピアソンの相関係数)。 \bullet 悪性中皮腫を有しない患者($n=21$)、 \blacktriangle 悪性中皮腫患者($n=15$)⁴⁾。

miRNAと標的遺伝子の発現を、マイクロアレイを用いて網羅的に解析した。その結果、クリソタイルあるいはクロシドライトによって14種類のmiRNAの発現量が2倍以上有意に変化した。とりわけ、発がんへの関与が知られているmiR-21は、クリソタイルとクロシドライトの両方によって有意に発現量が上昇した。miRNAの標的遺伝子を予測するデータベースによる解析の結果、miR-21はがん抑制遺伝子の*Pdcd4*と*Reck*を標的として発現を抑制すると考えられた。ウェスタンブロットリングおよび免疫組織染色による蛋白レベルの解析では、PDCD4とRECKの発現量が、特にクリソタイルによって減少した。PDCD4は、メッセンジャーRNAから蛋白への翻訳を阻害してがんの進展を抑制する⁵⁾。RECKはマトリクスメタプロテアーゼに結合して細胞外マトリクス蛋白の分解を阻害し、がんの浸潤や転移を抑制する⁶⁾。石綿曝露による発がんには、DNA損傷に加えて、miRNA発現変動を介したエピゲノム変化が関わると考えられる⁷⁾。

2) カーボンナノチューブによるニトロ化DNA損傷

ナノマテリアルとは、少なくとも一辺が100nm以下の大きさの素材をいう。ナノマテリアルは近年様々な用途に応用されているが、粒子径が小さいため、吸入曝露により容易に肺胞に到達し、健康影響をもたらす可能性が懸念されている。ナノマテリアルの一種であるカーボンナノチューブ(CNT)は、新規材料として幅広い目的での産業応用が期待されているが、実験動物では多層CNTの腹腔内投与により悪性中皮腫をもたらす^{8, 9)}。また、多層CNTは吸入曝露で実験動物に肺癌をもたらす¹⁰⁾。

我々は多層CNTによる発がん機構を明らかにするため、多層CNTに曝露したヒト肺上皮由来のA549細胞における8-ニトログアニンの生成とその分子機構を解析した。多層CNTは0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の低用量で8-ニトログアニン生成を有意に増加させた。8-ニトログアニン生成は、エンドサイトーシス阻害剤、核蛋白HMGB1およびその受容体RAGEに対する抗体、Toll-like receptor (TLR) 9に対するsiRNAにより抑制された(図2A)。二重免

疫蛍光染色により、多層CNTに曝露した細胞内のリソソームにおいて、HMGB1およびRAGEがTLR9と共局在していることが示された(図2B)。以上の結果から、多層CNTは肺上皮細胞の傷害や壊死を誘発し、HMGB1やDNAを細胞外に放出させ、その複合体が近傍の細胞膜上のRAGEに結合し、リソソームのTLR9に認識されて炎症反応と8-ニトログアニン生成を誘導すると考えられる(図2C)¹¹⁾。この分子機構は、化学発がん機構における新たな考え方を提唱するものである。

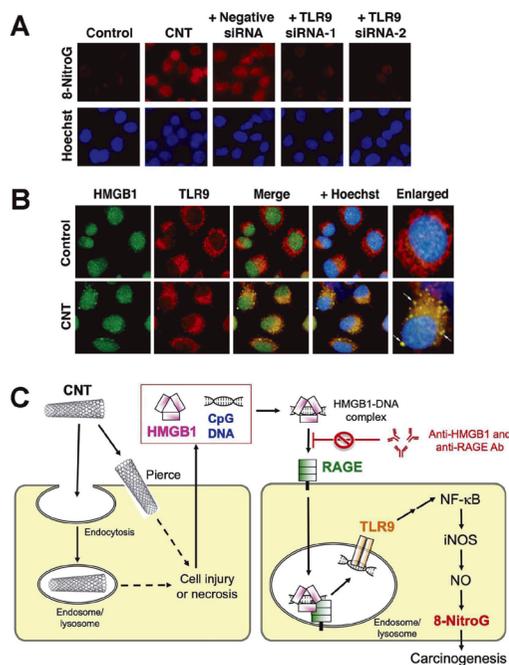


図2 多層CNTによるDNA損傷とその分子機構：(A) 多層CNTに曝露したA549細胞における8-ニトログアニン生成とTLR9 siRNAによる抑制。免疫細胞染色により解析した。青色蛍光(Hoechst)は核を示す。(B) CNT曝露細胞におけるHMGB1とTLR9の局在。二重免疫細胞染色により解析した。矢印は細胞質(リソソーム)におけるHMGB1とTLR9の共局在を示す。(C) CNTによるDNA損傷と発がんの分子機構¹¹⁾。

3) インジウム化合物によるDNA損傷

インジウムとはレアメタルの一種であり、多くはインジウム・スズ酸化物 (Indium-Tin Oxide, ITO) として使用される。ITOは薄く

延ばすと透明で電気をよく通すことから、携帯電話、パソコン、テレビのディスプレイの製造などに使用される。インジウム化合物による健康障害の世界初の事例は我が国で発生しており、インジウム化合物の研磨作業に従事していた作業者の間質性肺炎の症例が、九州大学の田中らにより報告された¹²⁾。この作業者はその後、両側性の気胸を発症して死亡した。この事例を受けて、慶應義塾大学の大前らが全国の事業所を対象とした疫学コホート研究を立ち上げ、インジウム曝露と間質性肺炎の因果関係が証明された^{13, 14)}。実験動物では、低濃度のITOを吸入曝露したラットで肺癌が発生することが報告されている¹⁵⁾。2018年にはITOが国際がん研究機関 (IARC) の発がん性評価で、グループ2B (ヒトに発がん性を示す可能性がある) に分類された¹⁶⁾。ヒトにおける発がん性は執筆当時ではまだ不明であるが、インジウム曝露者に発生した肺癌の症例が報告されていることから¹⁷⁾、今後も曝露者の経過を観察していく必要がある。

我々は、種々のインジウム化合物に曝露したA549細胞における8-ニトログアニン生成について、免疫細胞染色で解析した。インジウム化合物には、酸化インジウム (In₂O₃) とITOのナノ粒子、および水溶性の塩化インジウム (InCl₃) を用いた。その結果、全てのインジウム化合物は5ng/mlという低用量で8-ニトログアニン生成を有意に増加させた。8-ニトログアニン生成は、多層CNTの場合と同様、HMGB1とRAGEに対する抗体、およびTLR9に対するsiRNAにより抑制された。これらの結果は、インジウム化合物が化学形態に関わらずHMGB1-RAGE-TLR9のシグナル伝達経路を誘導し、炎症反応およびDNA損傷を介して発がんをもたらす可能性を示唆するものである¹⁸⁾。

3. 化学物質規制の見直しと今後の課題

上述した通り、20世紀の我が国の高度成

長期には、様々な産業化学物質の曝露による重篤な健康障害が相次いで発生した。それを受けて1972年には、労働者の安全と健康を確保し、快適な職場環境の形成を目的として、労働安全衛生法が制定された。また同年、特定化学物質障害予防規則（特化則）や有機溶剤中毒予防規則（有機則）などの労働省令（現在 厚生労働省令）が制定され、化学物質管理や健康障害防止のための体制が構築された。しかし21世紀に入っても、インジウム化合物による間質性肺炎、印刷工場における胆管癌、化学工場におけるオルト-トルイジンによる膀胱癌などの産業化学物質による健康障害の事例が相次いで発生している。

現在、我が国で輸入、製造、使用されている化学物質は数万種類にのぼり、毎年新たに多くの物質が産業現場に導入されている。現在の法制度では、健康障害が起こるたびに行政が規制を追加し、企業は法規制のない物質に転換して新たな職業病を生むことを繰り返すいたちごっこになっている。厚生労働省が2021年に公表した資料「化学物質規制の見直しについて」によれば、化学物質による休業4日以上労働災害のうち、約8割は特化則や有機則などによる規制対象外の物質によって起こっている。このような問題意識から、厚生労働省では、危険性・有害性が確認された全ての化学物質を対象として、自律的管理を基軸とする規制への移行について法令改正を進めている。化学物質規制項目の施行については、2024年までのスケジュールが明らかにされている。事業者は化学物質の有害性情報に基づくリスクアセスメントを行い、その結果に基づいて、国が定めた管理基準を達成する手段を自ら選択することができる。今後の化学物質管理においては、行政の指示に受動的に従うのではなく、事業者や労働者が自ら化学物質のリスクを把握し、能動的に対応を考えると意識の転換が求められる。また、今後は、特に新規化学物質の有害性お

よびそのメカニズムに関する基礎研究や臨床研究の重要性が高まると考えられる。事業場における化学物質管理や、大学などの研究機関で基礎研究を遂行できる人材の確保と育成も今後の重要な課題である。

謝辞

本稿は、第52回日本職業・環境アレルギー学会の特別講演「産業化学物質による呼吸器疾患」(2022年6月19日、福井県民ホール)の内容に基づいて執筆したものです。講演の機会を与えて下さいました、会長の石塚全先生(福井大学学術研究院医学系部門教授)をはじめ、学会関係者の皆様に感謝申し上げます。また、これまで研究に関わって下さいました共同研究者の皆様に感謝申し上げます。

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

引用文献

- 1) Kurumatani N, Kumagai S. Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; **178**: 624-9.
- 2) Hiraku Y. Formation of 8-nitroguanine, a nitrative DNA lesion, in inflammation-related carcinogenesis and its significance. *Environ. Health Prev. Med.* 2010; **15**: 63-72.
- 3) Hiraku Y, Kawanishi S, Ichinose T et al. The role of iNOS-mediated DNA damage in infection- and asbestos-induced carcinogenesis. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; **1203**: 15-22.
- 4) Hiraku Y, Sakai K, Shibata E et al. Formation of the nitrative DNA lesion 8-nitroguanine is associated with asbestos contents in human lung tissues: a pilot study. *J. Occup. Health* 2014; **56**: 186-196.
- 5) Cai Q, Yang HS, Li YC et al. Dissecting the roles of PDCD4 in breast cancer. *Front. Oncol.* 2022; **12**: 855807.

- 6) Alexius-Lindgren M, Andersson E, Lindstedt I et al. The RECK gene and biological malignancy-its significance in angiogenesis and inhibition of matrix metalloproteinases. *Anticancer Res.* 2014; **34**: 3867-73.
- 7) Hiraku Y, Watanabe J, Kaneko A et al. MicroRNA expression in lung tissues of asbestos-exposed mice: Upregulation of miR-21 and downregulation of tumor suppressor genes *Pcd4* and *Reck*. *J. Occup. Health* 2021; **63**: e12282.
- 8) Takagi A, Hirose A, Nishimura T et al. Induction of mesothelioma in p53^{+/-} mouse by intraperitoneal application of multi-walled carbon nanotube. *J. Toxicol. Sci.* 2008; **33**: 105-16.
- 9) Nagai H, Okazaki Y, Chew SH et al. Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; **108**: E1330-8.
- 10) Kasai T, Umeda Y, Ohnishi M et al. Lung carcinogenicity of inhaled multi-walled carbon nanotube in rats. *Part. Fibre Toxicol.* 2016; **13**: 53.
- 11) Hiraku Y, Guo F, Ma N et al. Multi-walled carbon nanotube induces nitrative DNA damage in human lung epithelial cells via HMGB1-RAGE interaction and Toll-like receptor 9 activation. *Part. Fibre Toxicol.* 2016; **13**: 16.
- 12) Homma T, Ueno T, Sekizawa K et al. Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin oxide. *J. Occup. Health* 2003; **45**: 137-9.
- 13) Chonan T, Taguchi O, Omae K. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *Eur. Respir. J.* 2007; **29**: 317-24.
- 14) Nakano M, Omae K, Uchida K et al. Five-year cohort study: emphysematous progression of indium-exposed workers. *Chest* 2014; **146**: 1166-75.
- 15) Nagano K, Nishizawa T, Umeda Y et al. Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of indium-tin oxide in rats and mice. *J. Occup. Health* 2011; **53**: 175-87.
- 16) IARC. Indium Tin Oxide. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 118. Welding, Molybdenum Trioxide, and Indium Tin Oxide. Lyon, France. IARC. 2018; 283-306.
- 17) Nakano M, Omae K, Tanaka A et al. Possibility of lung cancer risk in indium-exposed workers: An 11-year multicenter cohort study. *J. Occup. Health* 2019; **61**: 251-256.
- 18) Ahmed S, Kobayashi H, Afroz T et al. Nitrative DNA damage in lung epithelial cells exposed to indium nanoparticles and indium ions. *Sci. Rep.* 2020; **15**: 10741.

Respiratory diseases caused by industrial chemicals: basic research for molecular mechanisms of carcinogenesis

Yusuke Hiraku

Department of Environmental Health, University of Fukui School of Medical Sciences

Abstract

A large number of chemical substances have been used in industry. However, these chemicals have caused serious health problems to exposed workers. Inhalation exposure is the most important route of chemical exposure. Chemical substances accumulate in the respiratory tract and cause diseases such as pneumonia, cancer, and allergies. However, their molecular mechanisms remain to be clarified. Chemicals accumulated in the respiratory tract cause chronic inflammation, and reactive oxygen and reactive nitrogen species produced by inflammatory and epithelial cells cause DNA damage, which contributes to carcinogenesis. We have investigated the molecular mechanisms of DNA damage and carcinogenesis caused by asbestos, nanomaterials (carbon nanotubes) and indium compounds using cultured cells, experimental animals, and human lung tissues. Recently, new health problems caused by industrial chemicals have occurred, and the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan has been revising the management system of chemical substances. In this review, the significance of our basic research and future issues on management of chemical substances will be discussed.

Key words:

industrial chemicals, asbestos, indium, DNA damage, carcinogenesis

総 説

過敏性肺炎臨床update
～職業・環境による曝露の評価を中心に～

立石知也

東京医科歯科大学 呼吸・睡眠制御学講座

要 旨

線維性過敏性肺炎は、住居や職場における吸入抗原に繰り返し暴露・感作され、肺内に線維化が進行することによって発症するアレルギー性の間質性肺疾患である。放射線所見、病理所見が多岐にわたるため、他の線維性肺疾患からの鑑別は重要な課題となっている。2020年と2021年にATS/JRS/ALATとACCPから、診断へのアプローチを示す2つの診断ガイドライン・ステートメントが発表された。これらのガイドラインは、高解像度CT(HRCT)の解釈と抗原同定を重要視しているが、それだけではなく気管支肺胞洗浄所見や病理所見も含めた多角的な視点が診断確定に重要である。抗原がはっきりと同定できない症例も存在するが、抗原の同定は抗原回避の実現につながり、予後の改善に寄与することが示されている。このことから臨床医はびまん性肺疾患の中から線維性過敏性肺炎を拾い上げ、さらには抗原の同定を目指す必要がある。曝露評価の方法として問診票、血清特異抗体、環境調査、チャンレンジテストなどがある。

キーワード：慢性過敏性肺炎，線維性過敏性肺炎，抗原回避

はじめに

線維性過敏性肺炎はびまん性肺疾患の一つであり、住居や職場における粉塵曝露を要因とするアレルギー疾患である。他のびまん性肺疾患と同様に労作時の息切れや咳嗽を主訴として受診することが多い。かつて慢性過敏性肺炎と呼称されていたが、慢性経過でも線維化のない過敏性肺炎を除外して線維性過敏

性肺炎と呼ばれるようになった。非線維性過敏性肺炎と比較して診断過程が複雑であり、びまん性肺疾患の鑑別診断において問題となることが多い疾患である。米国では年間発症数は人口10万人対で0.63-1.68人と比較的珍しい疾患であるが、過敏性肺炎に起因する死亡数は1988年には100万人に対して0.12件であったのに対し、2016年には0.68件と年々わずかに増えている。これは新たな吸入要素による線維性過敏性肺炎が増えたというよりも、診断の過程で医師がこの疾患に注意を払い鑑別診断に含めることが増え、結果として診断に至ることが増えたものと考えられる¹⁾。

〒113-8519

東京都文京区湯島1-5-45

東京医科歯科大学 呼吸・睡眠制御学講座

立石知也

TEL : 03-5803-5954

E-mail : tateishi.pulm@tmd.ac.jp

しかしながら線維性過敏性肺炎のCTが多彩な所見を示すことや、抗原曝露歴が明確でない症例があることが診断過程を複雑にさせる原因となっている。このような臨床上のニーズを反映して2020-2021年に診断のための国際臨床診療ガイドライン・ステートメントが2報発表された^{2),3)}。また2022年には本邦における初の診療指針も発表され、びまん性肺疾患を専門としない一般呼吸器科医にも少し身近になっているのではないだろうか⁴⁾。本稿では2022年6月に福井で行われた第52回職業・環境アレルギー学会における講演をベースに最近の過敏性肺炎の臨床のupdateについて概説する。

過敏性肺炎とは

過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis; HP) とは抗原を長期間吸入することで感作が成立し、リンパ球や特異抗体が抗原と肺局所で免疫反応を引き起こすⅢ型・Ⅳ型アレルギー疾患である。原因抗原には、真菌や細菌、動物などからの異種蛋白や、イソシアネートなどの低分子化学物質がある。自宅や職場など長時間を過ごす場所において抗原吸入を繰り返すことにより徐々に感作され発症に至る。本邦では*Trichosporon asahii*を抗原とする夏型過敏性肺炎が最も多く、次いで鳥抗原を原因とする鳥関連過敏性肺炎が多い。この2つは保険診療において血清中の抗体を検査で測定することができる。最近では加湿器使用に伴うものが増えている。加湿器中の水で細菌が繁殖することで、この細菌に対するアレルギーや水中の毒素成分(エンドトキシン、Lipopolysaccharide : LPS) が原因と考えられている。

過敏性肺炎の中で、半年以上にわたって症状を呈する病態をこれまで慢性過敏性肺炎と定義されていたが、さらに線維化を伴わない型と線維化を伴う線維性過敏性肺炎に分けて考える概念が治療薬選択や予後予測の観点か

ら提案されている⁵⁾。

線維性過敏性肺炎は臨床経過から再燃症状軽減型と潜在性発症型とに亜分類される^{6),7)}。再燃症状軽減型では病初期より発熱や咳嗽などの急性エピソードを繰り返し、経過とともに発熱は軽減するが徐々に呼吸困難が進行する。一方、潜在性発症型では病初期には急性症状がなく、徐々に咳嗽や呼吸困難が進行する。急性症状を呈さないことから特発性間質性肺炎と誤診されることが多く、最近まで日常臨床において意識されることが少なかった病態であるが、近年エビデンスの集積がなされ、2013年の特発性間質性肺炎のガイドラインより特発性間質性肺炎の鑑別の際に必ず考慮すべき疾患とされ、2020-2021年には過敏性肺炎のガイドラインが発行された^{2),3),8)}。

線維性の慢性過敏性肺炎の原因抗原は急性過敏性肺炎と基本的には共通である。しかし本邦では非線維性過敏性肺炎は夏型が多く、線維性過敏性肺炎では鳥関連過敏性肺炎が多いことから、機序は不明ながら原因抗原ごとに線維化のしやすさに違いがあると考えられている。

線維性過敏性肺炎の病理組織所見においては巨細胞、コレステリン結晶などの所見に加えて多彩な線維化像を呈する。特発性間質性肺炎の分類に準じるとusual interstitial pneumonia(UIP)パターン、fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (fNSIP)パターン、cellular nonspecific interstitial pneumonia(cNSIP)パターン、organizing pneumonia(OP)パターンを呈するものに分かれ、これらの線維化に加えて線維性過敏性肺炎に特徴的な細気管支周囲から始まる線維化を呈する小葉中心性の線維化 (airway-centered interstitial fibrosis; ACIF) や、この線維化が胸膜側まで繋がる所見がみられ、武村らはこれを架橋線維化 (bridging fibrosis) と表現している⁹⁾。そのため線維性過敏性肺炎の診断は他の間質性肺炎との鑑別の点でし

ばしば困難を伴う。

再燃症状軽減型ではリンパ球性胞隔炎を高率に伴い、これは急性エピソードを反映するものと考えられるが、潜在性発症型ではその頻度は少ない一方で蜂巣肺を伴う症例も多い⁷⁾。線維性過敏性肺炎はこれらの病理像を反映した多彩な高分解能CT (HRCT) 像を呈するため、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) を含む線維化性間質性肺炎との鑑別が常に問題となる^{10), 11)}。

線維性過敏性肺炎診断のアルゴリズム

線維性過敏性肺炎の診断においては、いくつかの診断アルゴリズムが提唱されてきた^{12) -14)}。これらのアルゴリズムなどをもとに2020年のATS/JRS/ALATガイドラインでは、①典型的なHRCT所見の有無、②曝露歴の有無 (明確な問診上の曝露歴もしくは抗体検査陽性)、③気管支肺胞洗浄液におけるリンパ球増多、④外科的肺生検の結果の4項目が重視されている。①~④をすべて満たす症例が確定 (definite)、外科的肺生検を欠いても①~③を満たせば確診度高 (high

confidence) となる (図1)。

一方2021年のCHEST誌に掲載されたACCPステートメントにおいては曝露歴の有無が診断の入り口となっており、より詳細な記述がある (図2)。ATS/JRS/ALATガイドラインにおいては抗体陽性であれば曝露歴陽性となるが、ACCPステートメントにおいては抗原との接触の度合いによってidentified, indeterminate, unidentifiedの3段階に分けられている。

線維性過敏性肺炎のHRCT所見

1) 細気管支病変を示唆する所見

ガイドラインでは典型的なHRCT所見の存在を診断の入り口としている。この典型的HRCT所見は「細気管支病変を示唆する所見」であると定義されている。

発熱や感冒症状を繰り返し呈する再燃症状軽減型の慢性過敏性肺炎では、病理組織学的にcNSIPパターンやfNSIPパターンをとり、そのリンパ球性胞隔炎を反映してHRCTではすりガラス陰影を呈するが、あわせて細気管支病変を反映して小葉中心性粒状影とモ

	典型的HRCT像		HPに矛盾しないHRCT像		HPと確定できないHRCT像	
	曝露あり	曝露なし	曝露あり	曝露なし	曝露あり	曝露なし
曝露もしくは特異抗体						
BALや組織検査でHPを強く示唆しない	確信度中	確信度低	確信度低	否定できず	否定できず	否定できず
BALリンパ球増多 組織検査未施行	確信度高	確信度中	確信度中	確信度低	確信度低	否定できず
BALリンパ球増多 HPを強く示唆しない 組織所見	確定	確信度高	確信度中	確信度中	確信度低	否定できず
HPの可能性が高い 組織所見	確定	確信度高	確信度高	確信度中	確信度中	確信度低
HPに典型的な 組織所見	確定	確定	確定	確定	確定	確信度高

図1. ATS/JRS/ALATガイドラインにおける線維性過敏性肺炎の診断確度

文献2より引用。著者改変。

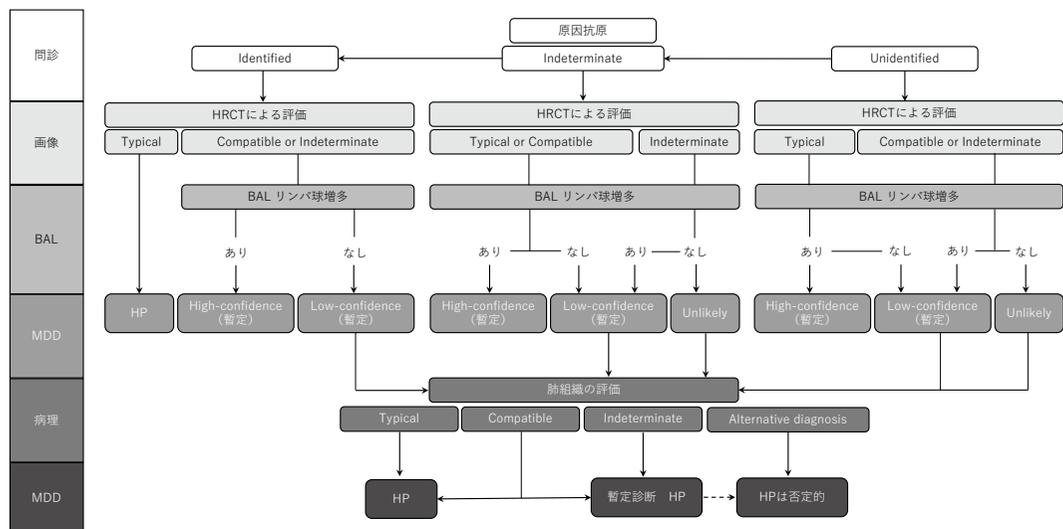


図2. ACCPステートメントの診断フロー

文献3より引用，著者改変。

ザイクパターンを呈する^{15), 16)}。モザイクパターンを含むair-trappingを示唆する所見は呼気CTにおいてより明らかとなるため、過敏性肺炎を疑った際には呼気CTを撮影しておきたい。Silvaらが行った慢性過敏性肺炎と特発性間質性肺炎との画像比較検討においても、モザイクパターンと小粒状影の存在が目立つケースは細気管支病変の存在が示唆され、慢性過敏性肺炎を疑うべきであると述べられている¹¹⁾。すりガラス陰影は基本的には非線維性の慢性過敏性肺炎に代表的な所見であるが、炎症が長期化し徐々に線維化を来すようになるとすりガラス陰影は減少し、線維化所見の混在とモザイクパターンの顕在化が起こる。このすりガラスとモザイクパターンが混在した所見をheadcheese signあるいはthree-density patternと呼称している¹⁷⁾。このthree-density pattern(3Dパターン)は細気管支病変を含んだ所見とみなされている。また細気管支病変があると呼気時にair-trappingが起こりやすくなる。この所見は呼気CTにおいてより明らかとなるため、過敏性肺炎を疑った際には呼気CTを撮影し

ておきたい。

2022年診療指針では2020-2021年のガイドライン・ステートメントを受けて、上記のような①小葉中心性分枝・粒状影、②モザイクパターン(GGO+正常肺)、③3Dパターン、④呼気CTでのair-trappingの4つを「細気管支病変を示唆する所見」と定義している。これらがあるうえで線維化病変を含む異常陰影が「肺野にびまん性に分布していること」が線維性過敏性肺炎に特徴的であり、A水平方向にびまん性、B頭尾方向にびまん性としてA Bともに満たせばtypical、片方ならcompatibleとしている。しかしながら現在提唱されているこの定義はエキスパートオピニオンによって定義されたものであり、病理所見や臨床所見との対比による裏付けはまだ途上である。

2) IPF/UIPとの鑑別が問題となる線維性過敏性肺炎

蜂巢肺を含むUIP (usual interstitial pneumonia) パターンをとる慢性過敏性肺炎は吉澤らが問題提起するまではあまり注目さ

れてこなかった¹⁸⁾。Lynchらによる1995年の報告では、線維化性間質性肺炎において蜂巣肺はIPF/UIPを示唆する(慢性過敏性肺炎を示唆しない)所見であるとしている¹⁹⁾。我々の経験ではHP症例でも経過を追うと画像上線維化所見が増え、蜂巣肺を呈する症例も存在する²⁰⁾。そのためUIPパターンを呈する慢性過敏性肺炎(chronic HP with UIP: CHP-UIP)の画像診断が可能かは重要である。CHP-UIPだけを抽出し読影してみると、すりガラス陰影・小粒状影は考えていたよりも面積が少ないことがわかっている。そのためこれらの所見はCHP-UIPの診断においても重要であるが、線維化の進行とともに典型的なHRCT所見のみに頼ることに限界があることを認識する必要がある¹⁰⁾。

曝露歴の有無をどのように判断するか

当院では初診時に問診票を用いて曝露歴聴取のきっかけとしている。家庭のカビの多さ、加湿器の使用の有無、羽毛布団やダウンジャケットの使用、鶏糞肥料の使用などが重要である。また椎茸栽培や温室作業での真菌吸入等もあり職業歴の聴取も重要である^{21) 22)}。しかし問診票によりスクリーニングされた抗原があれば必ず過敏性肺炎の診断となるわけではなく、またその原因抗原であると言い切れるわけでもない。実際にその抗原に感作されているか、また抗原から離れることで症状が改善するかを確認することが望ましい。

抗原への感作を調べる方法として最も用いられているのは血清中の特異抗体である。抗*Trichosporon Asahii*抗体は急性の夏型過敏性肺炎に対し良好な感度を示すと考えられている²³⁾。鳥抗原に対する抗体(イムノキャップ法[®])は急性過敏性肺炎では高い感度を示す。慢性過敏性肺炎でのハトに対する抗体の感度は33%、特異度86%であるが、ハトおよびオウムに対する抗体を組み合わせると感度61%

および特異度75%と比較的良好となりスクリーニングや診断の補助となる²⁴⁾。

ATS/JRS/ALATガイドラインは抗原曝露の有無を重要な要素としているが、これをどのように判断するかは明確なコンセンサスがなく、抗体陽性のみで抗原曝露ありと捉えることもできてしまう。Takeiらの検討では従来のMDD診断をATS/JRS/ALATガイドラインを通して見直したところ、診断が線維性過敏性肺炎に変更された症例があり、その多くは抗体陽性症例であった²⁵⁾。ACCPステートメントにおいては抗原回避による症状の改善が明確に認められる場合をidentifiable、抗原による症状が示唆される場合をindeterminate、それ以外をunidentifiedとしている。

検査としての抗原回避

当科においては慢性過敏性肺炎が疑われる場合、2週間の抗原回避入院の施行を考慮する。自宅や職場などの抗原から完全に隔離された状態での経過を観察し、入院時と2週間後の血液検査、肺機能検査を比較する²⁶⁾。入院時のVCから2.5%以上の上昇、KL-6の12.2%以上の低下、白血球数の2.5%以上の低下のうち2項目以上を陽性とする、慢性過敏性肺炎の診断感度は51.0%、特異度80.7%であった。抗原として鳥抗原が疑われる場合には寝具に羽毛布団などを使用していないことが重要である。またこの入院においてKL-6が低下する場合はその後の予後が比較的良好であることがわかっている²⁷⁾。しかしながら線維化が進行した症例では抗原回避による改善が得られないことがあり、陰性の場合でも線維性過敏性肺炎を否定せず他の検査と併せて総合的に判断することをACCPステートメントは求めている。

環境調査・チャレンジテスト

職場や家庭からの抗原回避による改善が得

られても、原因抗原が判明したとは言えない。正確な抗原同定のためには環境調査およびそれに基づいたチャレンジテストが重要である。

環境調査の明確な方法は決められていないが、重要な観察ポイントとしては以下がある。

- ・ **風呂場**：浴槽、シャワーヘッド、給湯口が清潔か。浴室入り口の木材に腐食はないか。
- ・ **加湿器の使用**：タイプ（超音波式で加湿器肺の報告が多い）。水の交換頻度はどれくらいかを確認する。検査のため内部の水を捨てないように指導する。
- ・ **天井の雨漏りの痕**：雨漏りの痕がある場合カビが繁殖している可能性がある。
- ・ **家庭菜園**：鶏糞肥料を使用している可能性がある。
- ・ **寝具・ソファー**：羽毛製品使用の可能性がある。

想定抗原が判明した場合、チャレンジテストの施行を考慮する。複数の抗原が疑われる場合があり、家庭への帰宅をチャレンジテストとする場合には、加湿器を使用してよいか、風呂に入ってよいかなど計画を立てて施行する²⁸⁾。

外科的肺生検の役割

外科的肺生検は診断において重要な役割を占めている。慢性過敏性肺炎の病理所見は、細気管支中心性の炎症、小葉・細葉中心の線維化から始まり、小葉辺縁の線維化と、気道中心部と小葉辺縁部をつなぐように線維化が進行するいわゆる架橋線維化などを呈する²⁹⁾。急性過敏性肺炎で多くみられる肉芽腫、巨細胞、器質化肺炎なども認められるが、慢性過敏性肺炎ではこれら急性所見を欠く症例も存在する。また慢性過敏性肺炎でみられる肉芽腫はサルコイドーシスでみられるそれと比較して小さくかつ疎である。慢性過敏性肺炎の病理所見で問題となるのはIPFとの鑑別であるが、慢性過敏性肺炎で多く認められ

るACIFはIPFでも約半数に認められるため、架橋線維化、肉芽腫、巨細胞、リンパ球性胞隔炎の有無を総合的に判断してIPFと鑑別する³⁰⁾。

近年気管支鏡下クライオバイオプシーが多くの施設において行われるようになってきた。胸膜直下の組織が採取しづらい点、組織の大きさが外科的肺生検より小さいことが留意点となるが、外科的肺生検と比較して検査侵襲が低く気管支肺胞洗浄と一期的に施行可能である。ChurgらはHP診断において外科的肺生検と同様の診断精度を求めるにはクライオバイオプシーの場合は最低4-5個の組織採取が必要であるとしている³¹⁾。クライオバイオプシーの結果が外科的肺生検と一致するかどうかは相当の議論の余地があるが、外科的肺生検が困難な症例においてはクライオバイオプシー導入により慢性過敏性肺炎の診断精度向上に期待ができる。

気管支肺胞洗浄を行うか

ガイドラインにおいては気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage; BAL) の施行が推奨されている。BAL中の細胞におけるリンパ球分画の増多は過敏性肺炎を示唆する所見であるが、サルコイドーシスや膠原病肺、その他の特発性間質性肺炎においても高値となりうる。ガイドラインにはcut-off値の明記はないが、30%以上が妥当ではないかと意見を述べている。根拠となったIPFと線維性過敏性肺炎のBALの結果のメタ解析ではBALリンパ球分画で20%を過敏性肺炎診断のcut-offとすると感度69%、特異度61%であり、30%ならば感度55%、特異度80%で、40%ならば感度41%、特異度93%となっている³²⁾。

ガイドラインを生かした診断の流れ

ガイドラインにおいては前述のとおり①典型的なHRCT所見の有無、②曝露歴の有無(明確な問診上の曝露歴もしくは抗体検査)、③

気管支肺胞洗浄液におけるリンパ球増多, ④ 外科的肺生検の結果の4項目が重視されている。以下に検査のフローについての私見を述べたい。

- 1) 曝露歴が明確で典型的HRCT所見が有れば線維性過敏性肺炎を強く疑い, BALや抗原回避試験の反応を確認する。少しでも線維性過敏性肺炎を疑う状況であればCT撮影時に呼気CTも併せて撮影しておきたい。
- 2) 曝露歴はあるがHRCT所見が非典型的でかつBAL所見でリンパ球比率が高くない場合, 肺生検が考慮される。
- 3) HRCT所見が線維性過敏性肺炎を疑わせるものの曝露歴がない場合, 抗原回避試験, 環境誘発試験を考慮し, 環境調査も検討する。
- 4) HRCT所見が非典型的でかつ明確な曝露歴がない場合, 特発性など他の診断を考慮するが, 特異的抗体価が高い場合は抗原回避試験やチャレンジテストを考慮する。特発性の診断も考慮して肺生検を考慮する。
これらの検査を一般医療機関において行うのはしばしば困難を伴う。ACCPステートメントは診断が困難な症例はびまん性肺疾患診療の専門施設への紹介を推奨している。

最後に

2022年本邦における過敏性肺炎の診療指針が発表された。ライフスタイルの変化により過敏性肺炎の原因抗原は変わりうるため、間質性肺炎を診察する臨床家は最新の知見をフォローし、日常臨床に生かすことが求められる。

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) Fernandez Perez ER, Sprunger DB, Ratanawatkul P, et al. Increasing Hypersensitivity Pneumonitis-related Mortality in the United States from 1988 to 2016. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1284-7.
- 2) Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020; 202: e36-e69.
- 3) Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Executive Summary Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2021.
- 4) 日本呼吸器学会, 日本呼吸器学会過敏性肺炎診療指針作成委員会. 過敏性肺炎診療指針: 日本呼吸器学会; 2022.
- 5) Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 65.
- 6) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, Sato A, Suga M, Ando M. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 315-20.
- 7) Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 604-10.
- 8) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 188: 733-48.
- 9) Chiba S, Tsuchiya K, Akashi T, et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis With a Usual Interstitial Pneumonia-Like Pattern: Correlation Between Histopathologic and Clinical Findings. *Chest* 2016; 149: 1473-81.
- 10) Tateishi T, Johkoh T, Sakai F, et al. High-resolution CT features distinguishing usual interstitial pneumonia pattern in chronic

- hypersensitivity pneumonitis from those with idiopathic pulmonary fibrosis. *Japanese Journal of Radiology* 2020; 38: 524-32.
- 11) Silva CIS, Muller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: Differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246: 288-97.
 - 12) Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 680-9.
 - 13) Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017; 196: 690-9.
 - 14) Morisset J, Johannson KA, Jones KD, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017.
 - 15) Silva CIS, Churg A, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: Spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *American Journal of Roentgenology* 2007; 188: 334-44.
 - 16) Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 201-8.
 - 17) Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 2019; 54: 1900531.
 - 18) Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005; 60: 665-71.
 - 19) Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE, Muller NL. CAN CT DISTINGUISH HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS FROM IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. *American Journal of Roentgenology* 1995; 165: 807-11.
 - 20) Tateishi T, Ohtani Y, Takemura T, et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 272-9.
 - 21) Barnes H, Morisset J, Molyneaux P, et al. A Systematically Derived Exposure Assessment Instrument for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2020; 157: 1506-12.
 - 22) Petnak T, Moua T. Exposure assessment in hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review and proposed screening questionnaire. *ERJ Open Res* 2020; 6.
 - 23) Onishi Y, Kawamura T, Higashino T, Kagami R, Hirata N, Miyake K. Clinical features of chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis and proposition of diagnostic criteria. *Respiratory Investigation* 2020; 58: 59-67.
 - 24) Shirai T, Tanino Y, Nikaido T, et al. Screening and diagnosis of acute and chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis by serum IgG and IgA antibodies to bird antigens with ImmunoCAP(R). *Allergol Int* 2020.
 - 25) Takei R, Yamano Y, Kataoka K, et al. New Guideline Diagnosis of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 603-5.
 - 26) Tsutsui T, Miyazaki Y, Okamoto T, et al. Antigen avoidance tests for diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiratory Investigation* 2015; 53: 217-24.
 - 27) Hanzawa S, Tateishi T, Ishizuka M, et al. Changes in serum KL-6 levels during short-term strict antigen avoidance are associated with the prognosis of patients with fibrotic

- hypersensitivity pneumonitis caused by avian antigens. *Respiratory Investigation* 2020; 58: 457-64.
- 28) 高澤聖子, 白井剛, 河原達雄, 岡本師, 立石知也, 宮崎泰成. 冬季に再燃した抗*Trichosporon asahii*抗体陽性の過敏性肺炎の1例. *日本呼吸器学会雑誌* 2023; 12: 69-73.
- 29) Akashi T, Takemura T, Ando N, et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 405-15.
- 30) Takemura T, Akashi T, Kamiya H, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology* 2012; 61: 1026-35.
- 31) Churg A, Wright JL. Morphologic Features of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis in Transbronchial Cryobiopsies Versus Video-Assisted Thoracoscopic Biopsies: An In Silico Study. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2020.
- 32) Patolia S, Tamae Kakazu M, Chami HA, et al. Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 1455-67.

Clinical Update on Hypersensitivity Pneumonitis: Focusing on Evaluation of Occupational and Environmental Exposures

Tomoya Tateishi MD, PhD

Department of Respiratory Physiology and Sleep Medicine, Tokyo Medical and Dental University.

Abstract

Fibrotic hypersensitivity pneumonitis (FHP) is a diffuse interstitial lung disease caused by repeated exposure and sensitization to a variety of inhaled antigens. Diagnosing FHP from other fibrotic lung diseases has been a big challenge for pulmonologists, radiologists, and pathologists, because FHP has large varieties of clinical, radiological, and pathological findings. In 2020 and 2021, two diagnostic guidelines were published by ATS/JRS/ALAT and ACCP to provide information how to approach a diagnosis of FHP. These guidelines emphasize high-resolution CT (HRCT) interpretation and antigen identification. Bronchoalveolar lavage (BAL) findings and pathologic findings are also important to confirm diagnosis. Since identification of antigen can improve the prognosis, we must seek precise diagnosis and identification of antigen of FHP.

Key words:

chronic hypersensitivity pneumonitis, fibrotic hypersensitivity pneumonitis, antigen avoidance

総 説

環境要因と特発性肺線維症
～結晶性シリカと特発性肺線維症との関わりについて～

古賀康彦¹⁾、土橋邦生²⁾、久田剛志³⁾

1) 群馬大学大学院医学系研究科 呼吸器・アレルギー内科

2) 上武呼吸器科内科病院

3) 群馬大学大学院保健学研究科

要 旨

特発性肺線維症は予後不良な難治性疾患であるが、職業・環境要因による影響が数多くのコホート研究などによって報告されている。一方で、遺伝的背景を有した家族性肺線維症の家系も存在し、その遺伝子異常に関する研究も進んできている。特発性肺線維症の病因は未だに不明であるが古くから、環境要因と遺伝的背景が相互的に発症に関わっていることが示唆されてきている。

環境要因の原因としては様々な職業性暴露や吸入物質が指摘されており、農業、林業、金属加工関係の職業や木材の加工品の粉塵等の報告がある。

一方で、環境中に浮遊している結晶性シリカが特発性肺線維症に関わる報告が散見されてきた。近年、我々は特発性肺線維症の肺組織中の元素解析によって結晶性シリカの沈着・集積が肺線維症の進行や予後に影響与えることを見出した。また、特発性肺線維症への病態の一因として、結晶性シリカを主成分とするPM2.5を代表とする大気中粒子状物質の影響が近年、示唆されてきている。家族性及び孤発性肺線維症に見られる遺伝子変異がシリカ暴露に反応しやすくなることや過敏性肺炎の増加とも関連していることが知られてきている。

そこで本総説では、複雑な病態である肺線維症と環境中の結晶性シリカ吸入の関与について紹介する。

キーワード：特発性肺線維症、結晶性シリカ、PM2.5、遺伝性、環境、職業

〒371-8511

群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学大学院医学系研究科

呼吸器・アレルギー内科

古賀康彦

TEL: 027-220-8000

FAX: 027-220-8000

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

1) 特発性肺線維症の病態

特発性肺線維症は蜂巣肺の出現を特徴とし、特発性間質性肺炎の中で最も予後不良な疾患群である。家族性の肺線維症は3-10%の頻度で見られると報告されているが¹⁻³⁾、遺伝的背景のない孤発例が多くを占めていることから、遺伝性だけでは特発性肺線維症の原

因を説明するのは困難とされている。特発性肺線維症の発症には遺伝子背景を有している個体が、ある特定の環境要因に暴露されて発症するという仮説が提案されてきている^{4,6)}。遺伝的要因に関しては、特発性肺線維症の遺伝子のゲノムワイド解析によって原因遺伝子異常が明らかになってきており、主にサーファクタント関連遺伝子変異体とテロメラーゼ遺伝子変異体の報告が多い⁷⁻¹²⁾。前者は気道内の浄化作用に関わっており、MUC5B遺伝子異常も含まれる。テロメラーゼ遺伝子は、老化に関わっている遺伝子であるがテロメアの短縮異常が特発性肺線維症において観察されている¹³⁾。

一方で環境要因に関しては、これまでの研究からウイルス感染や家庭、環境要因、あるいは職業上の暴露などの環境リスク要因がIPFの病因と関連していることが知られている^{4,14)}。職業性暴露が明確な場合は特発性肺線維症からは除外されるが、同じ職業・環境暴露にさらされている全ての人に特発性肺線維症が発症するわけではない。そこで特発性肺線維症の病因として、テロメアや、サー

ファクタント、あるいはムチン遺伝子異常のような遺伝的背景を有する宿主に、職業・環境要因が相互的に影響を及ぼし合って肺微小環境の損傷が繰り返され、特発性肺線維症の発症に寄与している仮説が提案されている (Fig1)^{5,15)}。

2) 特発性肺線維症と職業・環境要因

今日までに、ウイルス感染、金属粉塵、タバコの煙、大気汚染、職業上の暴露などの環境リスク要因がIPFの病因と関連していることが示されている¹⁴⁾。職業性の暴露因子としては、蒸気、ヒューム、ガス、ほこり、金属、木材、農業及び農業廃棄物、シリカが挙げられている¹⁴⁾。非悪性呼吸器疾患への職業性暴露の影響に関する共同声明が2019年に米国胸部疾患学会と欧州呼吸器学会から発表され、職業性暴露に関する特発性肺線維症のPAF (population attributable fraction, 人口寄与割合) が26%であると推計された¹⁶⁾。この研究におけるPAFとは、もし職業性暴露が無かったとすると、特発性肺線維症の発生が26%減少することを表している。また、それ

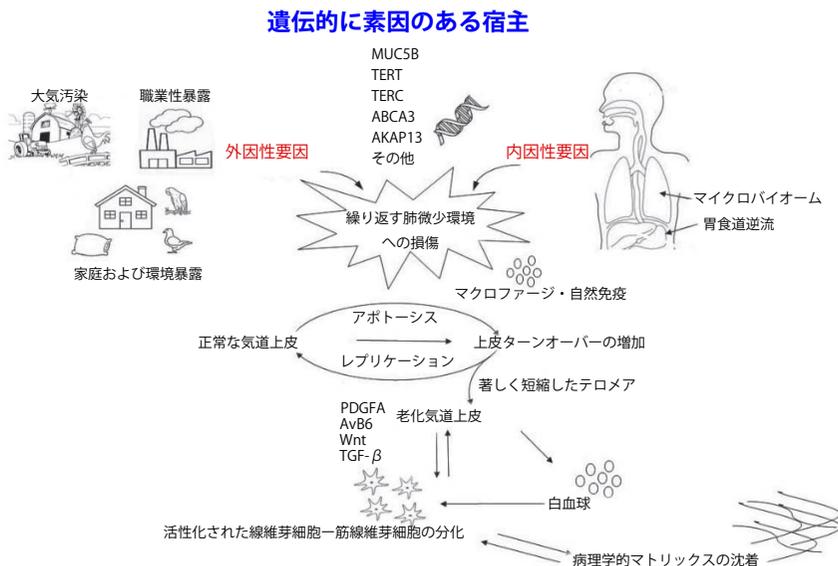


Figure 1 特発性肺線維症の病因について提案されたモデル 文献5, 15より引用、一部改変

ぞれの暴露に対するPAFが示されている。職業性暴露がなければ特発性肺線維症の発症確率はそれぞれ、シリカ; 3%, 木材粉塵; 4%, 金属粉塵; 8%, ヒューム; 8%, VGDF (蒸気、ガス、埃、ヒューム); 26%減少するとされている¹⁶⁾。職業性暴露と特発性肺線維症の研究では(オッズ比 [95%信頼区間])、家畜 (2.7, [1.3-5.5]); 理髪 (4.4, [1.2-16.3]); 金属粉塵 (2.0, [1.0-4.0]); 鳥の飼育 (4.7, [1.6-14.1]); 石の切断/研磨 (3.9, [1.2-12.7]); 植物粉塵/動物粉塵 (4.7, [2.1-10.4]) などが有意に関連していると報告されている¹⁷⁾。Parkらは、金属粉塵 (1.83, [1.15-2.91])、木粉 (1.62, [1.04-2.53]) および殺虫剤への職業的または環境的暴露 (2.07, [1.24-3.45])、農業または農作業 (1.88, [1.17-3.04]) が、特発性肺線維症のリスク増加と関連していると報告している¹⁸⁾。本邦における102例の特発性肺線維症のケースコントロール研究では、金属粉塵暴露が特発性肺線維症の発症リスクを9.55倍高めると報告されている¹⁹⁾。

3) 特発性肺線維症と結晶性シリカ

環境中の結晶性シリカの浮遊について、カナダのアルバータ州にある12の農場からの粉塵サンプルの研究では、質量ベースで1~17%の結晶シリカが検出された²⁰⁾。大気エアロゾル中のシリカの分析では、米国の10の主要都市圏における平均石英レベルが1.1~8.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であった²¹⁾。職業性疾患として、植林地でトラクターを運転している農夫の珪肺症症例が1981年に報告されている²²⁾。本邦では、PM2.5成分分析の質量濃度測定項目に結晶性シリカは含まれておらず、測定項目への記載が望まれる。

肺組織を利用した特発性肺線維症の元素解析研究は1990年頃から行われてきた。世界に先駆けて、1986年に井上は23例の特発性間質性肺炎と正常肺の肺組織の元素成分の比較をイオンビーム装置を利用したPIXE

(Particle-induced X-ray analysis, 荷電粒子励起X線発光)によって解析した²³⁾。PIXEはイオンビーム技術を利用した元素解析装置で、微量の試料を損傷することなく高感度に測定することが可能であり、肺内の微量元素の検出に有用な高感度元素解析装置である²⁴⁾。その結果、特発性間質性肺炎においてシリカとアルミニウムの濃度が正常肺より有意に高いこと、シリカ濃度が患者の酸素分圧濃度(PaO₂)と負の相関を示していることを明らかにした。井上は肺組織中の元素の化合物の状態を高分解能分析電子顕微鏡でも観察し、肺組織中の元素分布のシリカ分布が主に珪酸(SiO₂)、珪酸塩(Silicates)であり、アルミニウムは珪酸と共に局在していることを報告した²⁵⁾。MonsoらはSEM-EDX (Scanning Electron Microscope-Energy Dispersive X-ray Spectrometry, 走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型X線分光法)を用いて特発性肺線維症25例の肺組織の元素解析を行ったところ、井上の結果と同様にシリカの硫黄に対する相対的シリカ濃度が、正常肺よりも特発性肺線維症において有意に高い事を報告した²⁵⁾。土屋らの同様の研究では、特発性肺線維症15例、慢性過敏性肺炎8例、膠原病肺6例の元素解析を行い先の報告と同様に特発性肺線維症において相対的シリカ濃度が正常肺と比して有意に高く、この違いは職業暴露とは無関係であった²⁶⁾。我々は、胸腔鏡下肺生検で特発性肺線維症と診断された21例の肺組織を用いてPIXEによる元素解析を行ってきた。その結果、肺組織中の相対的シリカ濃度が肺線維症のFVCの低下と有意に相関し、高シリカ群が低シリカ群よりも予後不良であることを明らかにした(Fig.2)²⁷⁾。疫学的研究と組織学的な元素解析研究の両方の側面から特発性肺線維症の病態に結晶性シリカの吸入及び肺内への蓄積の関与が示唆されてきている。

環境要因と特発性肺線維症

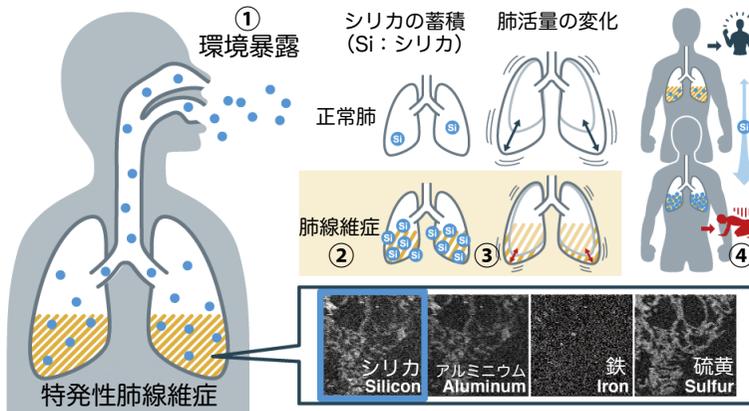


Figure 2 肺線維症における吸入シリカの関与についての仮説モデル

肺線維症では、生活環境や職業性環境から吸入されたシリカ①が肺内で異常に蓄積してしまうことで②、線維化の進行と共に肺機能が低下し③その結果、肺線維症が進行して予後が不良となる④

文献27より引用、一部改変

4) 大気中粒子状物質 (PM) と特発性肺線維症

Particle matter (PM) はその直径 (10mm 未満および 2.5mm 未満) から、それぞれ PM10 および PM2.5 に分類されており、その成分は有機化学物質と無機物質から成り立っている。PM は金属、粉塵の複雑な混合物で構成されており、主に炭化水素燃焼の副産物であるがこれらの無機物質の主成分は、シリカとケイ酸塩である (Table 1) ²⁸⁾。シリカ及び珪酸塩は地殻の主要な構成物質として知られている。地殻の風化によって土壌が微細に変化していき最終的には我々が吸入する

PM レベルまで分解されると考えられている (Fig.3) ²⁹⁾。気道に到達したシリカは結晶性で単体として大きな粒子であるのに対し、末梢気道の間質に分布するシリカは微少な粒子が集簇しているのが特徴である ³⁰⁾。大気中には PM2.5 だけでなく多くの無機物質が浮遊しており、決定的な量のシリカが存在するため、シリカ含有粒子状物質は日常生活活動による環境暴露により容易に肺内に吸入される。PM 暴露は、アテローム性動脈硬化症や糖尿病、小児期の自閉症、さらには健康な患者の肺機能の低下にも関与しているとされ、

Table 1. 大気中粒子状物質 (PM2.5, PM10) の元素解析 (ng/m3) 文献28より引用

	PM _{2.5}				PM ₁₀				PM _{2.5} /PM ₁₀
	Mean	Max	Min	SD	Mean	Max	Min	SD	
S	1467.79	2553.18	634.2	670.44	1592.81	2945.5	532.19	867.35	0.92
Si	495.18	636.66	320.48	109.53	1414.93	2133.51	945.74	370.13	0.35
Ca	193.07	266.23	113.8	48.91	839.34	1313.16	381.29	342.39	0.23
Al	80.58	117.85	50.78	23.1	232.81	365.97	149.67	69.14	0.35
Fe	44.93	67.85	22.17	13.77	120.48	201.65	58.32	50.25	0.37
K	194.48	296.09	58.25	85.23	204.28	393.37	66.11	108.69	0.95
Mn	5.2	8.81	1.75	0.39	10.39	21.71	4.15	5.68	0.5
Cr	10	14.11	4.23	4.29	9.41	17.28	2.39	5.65	1.06
Mg	41.89	52.33	31.31	6.86	148.06	179.77	100.3	26.92	0.28
Na	100.51	206.08	45.61	53.22	138.63	283.88	59.58	87.74	0.73
Cl	322.61	789.62	46.42	244.54	357.05	737.28	50.35	245.66	0.9
P	11.67	20.48	4.54	5.45	17.05	27.62	7.67	6.68	0.68
Zn	273.54	560.84	124.11	144.85	377.28	772.57	162.15	238.77	0.73
Cu	11.29	20.04	6.62	4.89	15.6	28.12	9.08	7.21	0.72
Pb	12.64	16.29	8.84	3.73	9.67	10.59	8.74	1.31	1.31

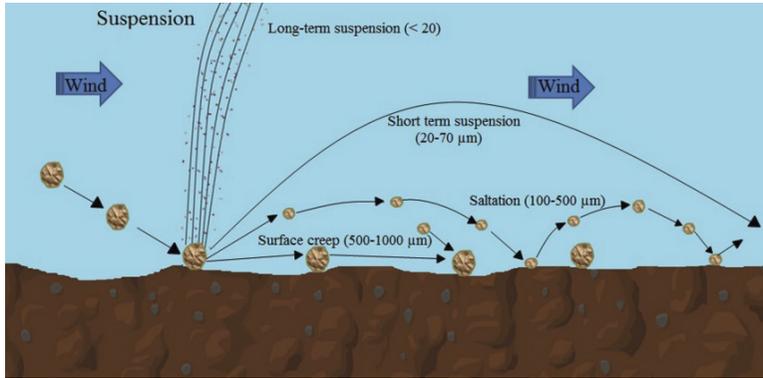


Figure 3 土壌トランスポートと土壌粒子懸濁の様々な段階 文献29より引用

COPD および喘息患者の入院頻度と死亡率の増加への影響も報告されている³¹⁻³³。さらに、高レベルの大気中粒子状物質 (PM) への慢性的な暴露が肺機能の低下や気道閉塞の発症に関与していることも明らかとなってきた³⁴⁻³⁶。高レベルのPM汚染で知られているメキシコでの粉塵吸入歴のない非喫煙者の肺組織の解析では、低レベルのPM濃度のカナダ、バンクーバーの肺組織と比して有意に大量の線維組織と筋肉の分布が示され、PMの長期暴露が下気道モデリングに影響を及ぼしている事が証明されている³⁷。

PMの特発性肺線維症への影響は近年になり報告されるようになってきた。135人の特発性肺線維症の居住地から割り出された平均PM10濃度とFVCの低下率との間には有意な相関性が見られている³⁸。PM10の増加はFVCの経年低下と相関していた ($P=0.008$)。症例数が少なく有意ではなかったものの、高濃度のPM10に暴露されているIPF患者ではFVCの減少が低濃度のPM10に暴露されている群と比し加速する傾向がみられている (Fig.4)³⁸。PM2.5及びPM10への長期暴露がある場合、IPF死亡リスクの増加が指摘されている³⁹。スペインのパルセロナはWHOが定める基準より高濃度のPM2.5が観測されている地域であり、パルセロナのIPF有病率

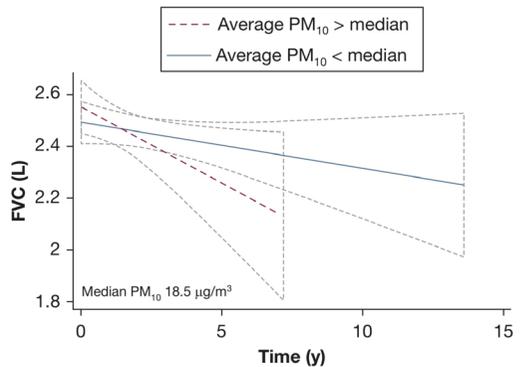


Figure 4 平均PM10暴露濃度 (中央値以上: 実線、あるいは中央値以下: 点線) とIPFのFVC経時的減少量 (Winterbottom, 2018, 28802694, Chest) 文献38より引用

はスペインの中でも高く、PM2.5への暴露が喫煙と並んでこの地域でのIPFリスク因子であった⁴⁰。近年、過去1ヶ月以内のPM2.5への平均暴露レベルの増加が特発性肺線維症の急性増悪リスクを高めることが日本の多施設研究で示された⁴¹。これらの最近の研究結果から、特発性肺線維症にPMへの暴露が関与している可能性が示唆されてきており、PMがどのようなメカニズムで肺の線維化を引き起こしているのかなど、さらなる研究成果が待たれる。

5) 遺伝子変異及と肺線維症

家族性および孤発性の特発性肺線維症の研究では、テロメアの長さ (TERT, TERC, PARN, RTEL1)、細胞接着およびMUC5Bをコードする遺伝子の異常が明らかとなっている^{12, 15, 42, 43)}。これらの遺伝子座のいくつかは、過敏性肺炎の増加と関連している可能性があることも示唆されている⁴³⁾。テロメラーゼ遺伝子変異体と短いテロメアは、シリカまたはアスベスト粉塵への暴露に反応して、珪肺症および石綿症の患者で特定される可能性があるものの、疾患の重症度との関連性はないとされている⁴⁴⁾。またMUC5B過剰発現は気道粘膜の微生物や微粒子に対するクリアランスを低下させることが示唆されている^{7, 45)}。シリカ誘発性肺損傷マウスでは、テロメラーゼ逆転写酵素 (TERT) の一過性の増加を示しており⁴⁶⁾、PM2.5に含まれる無機物質は細胞損傷、酸化ストレス、炎症反応を惹起し呼吸器系に損傷を与える可能性がある⁴⁷⁾。さらに、PM2.5への長期及び短期暴露が異常なテロメアと相関しており、これらの粒子が異常な組織修復にも影響を与える可能性がある⁴⁸⁾。テロメアやMUC5B遺伝子異常がシリカ暴露による肺の炎症反応やクリアランスに関与していることが示唆されているが、このような遺伝子異常を有している個体が職業・環境要因を介して、どのように特発性肺線維症を発症するかなどの機序については不明である。

6) まとめ

特発性肺線維症の病因としては、遺伝的背景を代表とする内的要因と環境・職業性暴露による外的要因の両者の影響が数多くの研究結果から示唆されている。本総説では、環境要因としてPMを取り上げた。またPMの主成分であるシリカに焦点を絞ってシリカと特発性肺線維症に関する知見を紹介した。大気中粒子状物質、結晶性シリカ、遺伝的素因と

いったそれぞれの要因を特発性肺線維症と結びつける研究成果が着実に得られているが、複雑な病態の集合疾患である特発性肺線維症の病態解明にはさらなる研究の発展が欠かせない。特発性肺線維症における環境・職業性要因の果たす役割についての益々の研究成果の発展が待ち望まれる。

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。

Reference

- 1) Hodgson U., Laitinen T., Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338-42.
- 2) Cutting C. C., Bowman W. S., Dao N., et al. Family History of Pulmonary Fibrosis Predicts Worse Survival in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest* 2021; 159: 1913-21.
- 3) Bitterman P. B., Rennard S. I., Keogh B. A., et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986; 314: 1343-7.
- 4) Taskar V. S., Coultas D. B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 293-8.
- 5) Sack C., Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors. *Eur Respir J* 2019; 53.
- 6) Ley B., Collard H. R. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 483-92.
- 7) Seibold M. A., Wise A. L., Speer M. C., et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1503-12.

- 8) Noth I, Zhang Y., Ma S. F., et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 309-17.
- 9) Peljto A. L., Zhang Y., Fingerlin T. E., et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013; 309: 2232-9.
- 10) Katayanagi S., Setoguchi Y., Kitagawa S., et al. Alternative Gene Expression by TOLLIP Variant Is Associated With Lung Function in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2022; 161: 458-69.
- 11) Takezaki A., Tsukumo S. I., Setoguchi Y., et al. A homozygous SFTPA1 mutation drives necroptosis of type II alveolar epithelial cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2019; 216: 2724-35.
- 12) Setoguchi Yasuhiro. Clinical implications and genetic features in familial interstitial pneumonia. *Nippon Rinsho* 2022; 80: 1415-25.
- 13) Armanios M. Y., Chen J. J., Cogan J. D., et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1317-26.
- 14) Taskar V., Coultas D. Exposures and idiopathic lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 670-9.
- 15) Wolters P. J., Blackwell T. S., Eickelberg O., et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med* 2018; 6: 154-60.
- 16) Blanc P. D., Annesi-Maesano I., Balmes J. R., et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1312-34.
- 17) Baumgartner K. B., Samet J. M., Coultas D. B., et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 307-15.
- 18) Park Y., Ahn C., Kim T. H. Occupational and environmental risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep* 2021; 11: 4318.
- 19) Miyake Y., Sasaki S., Yokoyama T., et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 259-65.
- 20) Green F. H., Yoshida K., Fick G., et al. Characterization of airborne mineral dusts associated with farming activities in rural Alberta, Canada. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 423-30.
- 21) Schenker M. Exposures and health effects from inorganic agricultural dusts. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 4: 661-4.
- 22) Dymnik V. I., Khizhniakova L. N., Baranenko A. A., et al. [Silicosis in tractor drivers working on sandy soils on tree farms]. *Gig Tr Prof Zabol* 1981: 26-8.
- 23) Inoue M. Quantitative and qualitative analyses of inorganic dusts in idiopathic interstitial pneumonia. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1986 Sep; 61(5) :745-54.
- 24) Koga Y., Satoh T., Kaira K., et al. Elemental and immunohistochemical analysis of the lungs and hilar lymph node in a patient with asbestos exposure, a pilot study. *Environ Health Prev Med* 2016; 21: 492-500.
- 25) Monso E., Tura J. M., Marsal M., et al. Mineralogical microanalysis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Environ Health* 1990; 45: 185-8.
- 26) Tsuchiya K., Inase N., Ichinose S., et al. Elemental analysis of inorganic dusts in lung tissues of interstitial pneumonias. *J Med Dent Sci* 2007; 54: 9-16.
- 27) Koga Y., Satoh T., Kaira K., et al. Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Silica/Silicate Inhalation. *Environmental Science & Technology Letters* 2021; 8: 903-10.
- 28) Xue H., Liu G., Zhang H., et al. Similarities and differences in PM(10) and PM(2.5) concentrations, chemical compositions and sources in Hefei City, China. *Chemosphere*

- 2019; 220: 760-5.
- 29) Ali M. U., Liu G., Yousaf B., et al. A systematic review on global pollution status of particulate matter-associated potential toxic elements and health perspectives in urban environment. *Environ Geochem Health* 2019; 41: 1131-62.
 - 30) Churg A., Brauer M. Ambient atmospheric particles in the airways of human lungs. *Ultrastruct Pathol* 2000; 24: 353-61.
 - 31) Krittanawong C., Qadeer Y. K., Hayes R. B., et al. PM_{2.5} and Cardiovascular Health Risks. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48: 101670.
 - 32) Thurston G. D., Kipen H., Annesi-Maesano I., et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J* 2017; 49.
 - 33) Rahman M. M., Carter S. A., Lin J. C., et al. Associations of Autism Spectrum Disorder with PM_{2.5} Components: A Comparative Study Using Two Different Exposure Models. *Environ Sci Technol* 2023; 57: 405-14.
 - 34) Abbey D. E., Mills P. K., Petersen F. F., et al. Long-term ambient concentrations of total suspended particulates and oxidants as related to incidence of chronic disease in California Seventh-Day Adventists. *Environ Health Perspect* 1991; 94: 43-50.
 - 35) Abbey D. E., Burchette R. J., Knutsen S. F., et al. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 289-98.
 - 36) Abbey D. E., Ostro B. E., Petersen F., et al. Chronic respiratory symptoms associated with estimated long-term ambient concentrations of fine particulates less than 2.5 microns in aerodynamic diameter (PM_{2.5}) and other air pollutants. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1995; 5: 137-59.
 - 37) Churg A., Brauer M., del Carmen Avila-Casado M., et al. Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 714-8.
 - 38) Winterbottom C. J., Shah R. J., Patterson K. C., et al. Exposure to Ambient Particulate Matter Is Associated With Accelerated Functional Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018; 153: 1221-8.
 - 39) Sese L., Nunes H., Cottin V., et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018; 73: 145-50.
 - 40) Shull J. G., Pay M. T., Lara Compte C., et al. Mapping IPF helps identify geographic regions at higher risk for disease development and potential triggers. *Respirology* 2021; 26: 352-9.
 - 41) Tahara M., Fujino Y., Yamasaki K., et al. Exposure to PM_{2.5} is a risk factor for acute exacerbation of surgically diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study. *Respir Res* 2021; 22: 80.
 - 42) Lederer D. J., Martinez F. J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1811-23.
 - 43) Ley B., Newton C. A., Arnould I., et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 639-47.
 - 44) Fan Y., Zheng C., Wu N., et al. Telomerase gene variants and telomere shortening in patients with silicosis or asbestosis. *Occup Environ Med* 2020.
 - 45) Boucher R. C. Idiopathic pulmonary fibrosis--a sticky business. *N Engl J Med* 2011; 364: 1560-1.
 - 46) Tashiro J., Rubio G. A., Limper A. H., et al. Exploring Animal Models That Resemble Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 118.
 - 47) Johannson K. A. Air pollution exposure and IPF: prevention when there is no cure. *Thorax* 2018; 73: 103-4.
 - 48) Miri M., Nazarzadeh M., Alahabadi A., et al. Air pollution and telomere length in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Environ Pollut* 2019; 244: 636-47.

Environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis

Yasuhiko Koga¹⁾, Kunio Dobashi²⁾, Takeshi Hisada³⁾

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

2) Jobu Hospital for Respiratory Diseases

3) Gunma University Graduate School of Health Sciences

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis is an intractable disease with a poor prognosis, and its association with occupational and environmental factors has been reported in numerous cohort studies. On the other hand, there are also familial cases of pulmonary fibrosis with a genetic background, and research on genetic abnormalities related to the disease has also progressed. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis is still unclear, but it has long been suggested that environmental factors and genetic background are mutually involved in its development. Various occupational exposures and inhalant substances have been identified as causes of environmental factors, with reports of dust from agriculture, forestry, metal processing-related occupations, and wood products processing.

There have been scattered reports suggesting an association between idiopathic pulmonary fibrosis and crystalline silica suspended in the environment. In recent years, we have found through elemental analysis of lung tissue in patients with idiopathic pulmonary fibrosis that the deposition and accumulation of crystalline silica affect the progression and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Additionally, the influence of atmospheric particulate matter, including PM_{2.5}, mainly composed of crystalline silica, has been suggested as one of the causes of idiopathic pulmonary fibrosis in recent years. It is known that genetic alterations observed in familial and sporadic cases of pulmonary fibrosis are associated with increased susceptibility to silica exposure and increased incidence of hypersensitivity pneumonitis.

In this review, we focused on the complicated pathogenesis of pulmonary fibrosis and the involvement of inhaled environmental particles.

Key words:

idiopathic pulmonary fibrosis, crystalline silica, PM_{2.5}, genetics, environment, occupation

原 著

職業別に分類したアニサキスアレルギー症例の臨床的特徴の比較

鈴木慎太郎、能條 眞、岩住衣里子、田中明彦、相良博典

昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門

要 旨

【背景】アニサキスアレルギーは食料品を汚染する寄生虫アニサキスにより感作され、蕁麻疹や消化器症状、アナフィラキシーを発症する食物関連アレルギーである。【目的】本邦ではアニサキスアレルギー患者の職業や労働環境が同疾患の病型や診断後の経過にどのような影響を及ぼすかを調査した研究は稀少である。職業上、アニサキスに曝露するリスクが高い患者群とそれ以外の職業に従事する患者群との間で、臨床的背景・特徴を比較検討した。【方法】対象は当施設に通院中の男性アニサキスアレルギー患者29例。従事する職種によりアニサキスへの環境曝露が多い職業（調理師など）とそれ以外の職業で対象者を分類し、それぞれの臨床的背景・特徴（アレルギーの症状種別・重症度、検査結果、臨床経過）について比較した。【結果】職業上、アニサキスに曝露するリスクが高い患者では、魚介類の除去後に認められる6か月後のアニサキス特異的IgE値の減少率が対照と比して低かった。【結論】職業としてアニサキスアレルゲンに頻繁に曝露する可能性が高い患者では食事指導で魚介類を制限しただけでは不十分であり、職業環境においても同アレルゲンの除去を試みる必要がある。

キーワード：アニサキスアレルギー、寄生虫、経皮感作、職業アレルギー、食物関連アレルギー

はじめに

アニサキスアレルギー *Anisakis allergy* とは魚介類を汚染する寄生虫 *Anisakis* spp. のアレルゲンの感作・曝露によって生じる即時型アレルギーである。アニサキスは大型海棲哺乳類を最終宿主とする寄生虫（線虫）の一種で

ある。症状としては蕁麻疹や血管性浮腫、皮膚発赤などの皮膚・粘膜症状、腹痛や悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状、ときに意識障害やショックを呈するアナフィラキシーを生じる¹⁾²⁾。未だに全国的なアニサキスアレルギーの有病率・罹患率などを調査したナショナルワイドな疫学調査は無いが、アレルギー専門医が在籍する都内の複数の大学病院における救急受診した成人アナフィラキシー症例の後方視的調査では、実に全症例の10～30%程度の症例がアニサキスアレルギーによるものであったと報告している³⁾⁴⁾⁵⁾。アニサキス自体は食物ではないため、昆虫カイガラ

〒142-8666

東京都品川区旗の台1-5-8

昭和大学医学部呼吸器・アレルギー内科医局

鈴木慎太郎

TEL 03-3784-8532

FAX 03-3784-8742

szshintr@med.showa-u.ac.jp

ムシ由来の赤色素であるコチニールによるアレルギーや、人工甘味料であるエリスリトールによるアレルギーなどと同様、アニサキスアレルギーは食物に混入するものによるアレルギー、食物関連アレルギーとして分類されることが多い²⁾。そのなかでは日常診療で遭遇する機会が最も多い“メジャー”な誘因であると考えられる。アニサキスの第3期幼虫(サイズは数cm)が中間宿主である魚類、甲殻類、軟体動物など海洋生物の消化管(ないしは相当の器官)内に寄生している場合、ヒトが漁獲し宿主である海洋生物が死んだあとに筋肉や腹腔内に移行する。消費者は、そのアニサキスに汚染された筋肉(魚肉)の部分やアニサキスが遺残している消化管の一部、ないしは卵巣・精巣など腹腔内臓器を喫食した際に、アニサキスによる健康被害が生じ得る。もし、生きたアニサキスが食品内に残っていれば胃や小腸の粘膜に穿入され消化管(胃/小腸)アニサキス症を発症する可能性がある。感染症法・食品衛生法(第58条)などの法規で規定され、医学・保健衛生的にも届出義務を有する食中毒と分類されることが多い。しかし、アニサキスが穿入した消化管粘膜には好酸球浸潤やアレルギー性炎症の所見が見られることから、最近ではgastroallergic anisakiasis (GAA) と呼ばれることも多い⁶⁾。一方、アニサキスの生死を問わず、アニサキス幼虫、分泌物(ES)、ときに虫卵に含まれるアレルギーを体内に取り込むことで、既に感作が成立しているヒトではIgEを介したアニサキスアレルギーを発症する可能性がある。GAAと従来のアニサキスアレルギーはオーバーラップしている、もしくはアニサキスアレルギーの一病型を見ている可能性もある、と推察されている。

アニサキスアレルギーで最も苦慮するのはいかにして再発を防ぐか、である。その理由は汚染されている個体の比率に差があるものの、アニサキスの中間宿主として代表的なサ

バヤアジ、サンマだけでなく本邦の食卓に並ぶ殆どの魚介類で虫体が検出されているからである⁷⁾。アニサキスアレルギーは、概して、生活のなかで魚介類の喫食機会、とくに生食(寿司や刺身など)を好む者で発症しやすいと考えられているが⁸⁾、加熱・加工した魚介料理や超低温まで冷却できない家庭用冷蔵庫などで冷凍した魚肉にも活性を残したアレルギーが含まれることが示されており、患者とくにアナフィラキシーを発症した場合には魚介類の完全除去などの食事指導を厳しく行う必要がある。一般消費者としてアニサキスアレルギーを発症した場合、理論上は食物除去を徹底すればアレルギー症状の再発を著しく減らすことが可能である。しかし、職業環境中や生活環境中でアニサキスアレルギーに曝露している症例ではどのような問題点があり、それらをいかに解決していくか十分な調査が行われていないのが現状である。海外からの報告では漁師や海産物加工業者において⁹⁾¹⁰⁾、沿岸部住民とくに壮年期～高齢者(本邦)では⁸⁾、アニサキスのアレルギーに感作している者の割合が一般人口あるいは他の住区・地域よりも多いことが報告されている。当施設での診療経験から、職業や日常生活動作、趣味などの機会に魚介類(とくに海産)と接触する頻度が多い者では受診契機となった症状の重症度が高く、改善の速度が緩徐である可能性を疑ってきた。しかしながら、アニサキスアレルギーを含めた食物関連アレルギーに関する全国的な疫学調査は存在せず、本邦における職業に伴う魚介類への曝露とアニサキスアレルギーの関係は不明である。アニサキスアレルギー患者の職業や労働環境が同疾患の発症・経過にどのような影響を及ぼすかを明らかにするため、職業上でアニサキスに経皮・経粘膜曝露するリスクが高い患者群を抽出し、主に消費者としてアニサキスに経口(経消化管)曝露する患者群を対照として、その臨床的特徴を比較検討した。

方法

研究対象者

対象は生物学的性差と就労の有無による影響を除くため就労している男性のみとし、2018年1月1日から2021年12月31日までの期間に当施設を通院中であったアニサキスアレルギー患者29例を無作為に抽出した。なお、当施設に同期間に通院中のアニサキスアレルギーの全症例は延べ276人であった。対象者を初診時の問診で聴取した職業と本研究で追加して聞き取りを行った労働状況から、アニサキスアレルゲンへの経皮曝露が多い職業（調理師など、1日当たり5時間以上×週に3日以上）に従事している群（Frequently exposed (F) 群）と、アニサキスアレルゲンへの経皮曝露が少ない職業（経理業務など）に従事している群（Not Frequently exposed (NF) 群）の2群に対象者を分類した。全対象者が魚介類の摂取を好む食習慣があり、週3日（もしくは6食）以上の魚介類の摂取をしていた。具体的な魚肉消費量や魚肉由来のタンパク質摂取量などの計算をしていない。

アニサキスアレルギーの診断

現時点でアニサキスアレルギーの診断基準は存在せず、明らかに魚介類（魚類・甲殻類）の摂取後に何らかのアレルギー症状（皮膚症状、呼吸器症状、循環器症状、消化器症状、神経症状）を呈し、発症前に摂取した魚介類のアレルギーが否定され、ヒスタミン中毒などの食中毒を示唆する同行者の発症が見られなかった症例をアニサキスアレルギーと診断した。上記のうちいずれかが満たされない場合にはアニサキスアレルギーと診断せず、本研究の対象には組み入れなかった。

アニサキスアレルギーによる症状の検討では、過去に生じた最も重篤な症状を呈したエピソードを基に、1. 消化器症状、2. 呼吸器症状、3. 皮膚/粘膜症状、4. 循環器症状の4つの有無を記録した。複数の臓器症状にまた

がった場合には1+2などの表記を図表中で示した。

アナフィラキシーの既往の確認

アナフィラキシーの既往があったかどうかについては当施設の救急診療部門ないしは当科に救急受診し、担当医がアナフィラキシーと診断した症例では診療録上の記載を以て、アナフィラキシーの既往ありと判断した。当施設以外に受診した、もしくは搬送された場合には診療情報提供書の記載情報から判断した。また患者の自己申告の場合には、詳細な問診を行い、アナフィラキシーガイドライン（2014年版）（日本アレルギー学会）¹¹⁾の診断基準に従い、基準に相当する場合にはアナフィラキシーと判断した。上記のいずれかでアナフィラキシーと判断した場合、日本アレルギー学会が提示する重症度分類¹²⁾によりグレード2（中等症）とグレード3（重症）と分類した。

消化管アニサキス症の既往

腹痛、悪心・嘔吐、下痢を認めた患者で、症状が始まる数時間前にアニサキスの寄生頻度の高い魚肉の生食を行っていた場合には消化管アニサキス症を疑う。当施設ないしは他施設で緊急上部内視鏡検査を行い、明らかにアニサキスの虫体を検出した場合には診断が確定されるため、その情報が診療情報提供書ないしは患者の自己申告であった場合には消化管アニサキス症の既往あり、と判断した。また内視鏡では虫体が確認できなかったが、胃粘膜にアニサキスが穿入していた所見が残されており、担当した消化器内科医師の判断が胃アニサキス症の疑いであった症例も消化管アニサキス症の既往ありと判断した。さらに、小腸アニサキス症では、十二指腸より下部の小腸を内視鏡的に緊急検査することが困難であり、多くの場合は虫体の同定が困難なため、患者が受診した消化器内科医師の臨床

診断が腸アニサキスだった場合、緊急撮像された腹部CTにて小腸粘膜の浮腫、周囲脂肪織濃度上昇などがあった場合で、担当した消化器内科医師の判断が小腸アニサキス症の疑いであった症例も消化管アニサキス症の既往ありと判断した。

過去に上記のようなエピソードが無い対象者や、症状の自覚が無かった（偶発的に上部内視鏡検査でアニサキス虫体が検出された場合を除く）対象者は消化管アニサキス症の既往無しと判断した。

患者への生活・食事指導

当施設では初診ないしは2回目の受診でアニサキスアレルギーと診断した後も、アレルギー疾患の管理や食事指導のため通院するように説明し、同意が得られた患者には6か月ごとに通院を続けてもらっている。職業に関しては医師から特別な指示はせず、患者の希望に応じた。食事指導は本研究の対象である全29例で魚介類（海水・淡水問わず）の完全除去を指導した。本研究における完全除去は、全ての魚介類（海水、淡水、汽水域の棲息場所問わず）を食材としてだけでなく、消費者庁の定める食品表示基準に基づくアレルギー表示まで確認してもらい特定原材料のレベルまで完全に除去することを指導した。

臨床的特徴

電子診療記録からそれぞれの臨床的特徴（背景、アレルギー発症時の症状種別・重症度、臨床経過）について抽出した。調査にあたっては個人情報情報を排除し、その後には後方視的な解析を行った。

血液検査結果

定期的（6か月ごと）に採血し、血清中のアニサキス特異的IgE値の測定を株式会社BML（東京都・品川区）に委託して行った。当施設ではアレルギー疾患の患者では採血を行う

1週間前からH1拮抗薬の内服を中断させており、本研究においてもそれに従った。本研究では初回と2回目（初回から6か月後）のデータを使用した。紹介元や前医にアナフィラキシーショックで搬送され、1か月以内にH1拮抗薬、副腎皮質ステロイド薬、アドレナリンの投与を受けた対象者では研究対象から除外するか、投薬から1か月以上間隔を空けてから採血を行った。

倫理的配慮

本研究は昭和大学倫理委員会の審査を経て実施した（承認番号M1763）。本研究からの参加の撤回に関しては本学のWebサイトを介してオプトアウトを呈示し、対象者の自由意志で撤回が可能とした。その場合も、診療に影響を生じないように配慮した。

統計

実測値は小数点以下1桁まで表示した。血液検査結果は平均値（最小値－最大値）を示した。血清アニサキス特異的IgE値の変動に関する群間の比較にはWelch's t testを行い、*p*値が0.05を下回った際に有意差があると判定した。

結果

対象者の背景と職業の詳細な分類（表1）

全対象者29人のうちF群が12人、NF群が17人であった。年齢に関しては2群間で差は認めなかった。F群の職業は寿司職人（板前）3人、飲食店店長（板前を兼ねる）2人、水産会社バイヤー1人、スポーツ新聞の釣りのページ担当記者1人、寿司店のフロアスタッフ1人、食文化研究者1人、フードジャーナリスト1人、和食料理店の調理師1人、魚市場の仲卸・問屋1人であった。F群12人のうち、スポーツ新聞の釣りページ担当記者と食文化研究者、フードジャーナリストの3人以外の9人は毎日魚介類の調理・加工に従事してい

表1 Characteristics of subjects

	All subjects	Occupational	
		Opportunities to touch seafoods	
		F	NF
Number	29	12	17
Age,Avg	49.3±2.3	47.4	50.5
Age,Median	49	49	43
(range)	(26-72)	(26-70)	(29-72)
Sex/Gender	male	male	male
Occupation/job *Workers engaged in processing and cooking seafood every day			
	All subjects	F	NF
sushi cooks	3	3	*
restaurant manager	2	2	*
fisheries company	1	1	*
fishing writer	1	1	*
floor staff of sushi shop	1	1	*
food culture researcher	1	1	
food journalist	1	1	
washoku cooks	1	1	*
wholesale	1	1	*
office worker	3		3
executive	3		3
salesman	2		2
advisor	2		2
computer sales	1		1
highschool teacher	1		1
IT designer	1		1
painter	1		1
consultant	1		1
accountant	1		1
barber	1		1

た(以下、この集団をF*群と呼ぶ)。なお、味見や試食のような行為も対象者となる患者には禁じていた。一方、NF群の職業は会社員(内勤)3人、会社役員3人、営業職2人、会社顧問2人、コンピュータ販売業1人、高校教師1人、ITデザイナー1人、画家1人、経営コンサルタント1人、公認会計士1人、理容師1人であった。アレルギー性疾患(喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー)の既往がある対象者はF群では6人(50%)、NF群では10人(58.8%)であった(図表提示無し)。

アナフィラキシーの既往とその重症度(表2)
全対象者29人のうち当施設の受診前に

アナフィラキシーの既往があった者は23人(79.3%)いた。同23人のうち、グレード2(中等症)であった対象者が15人(51.7%)、グレード3(重症)であった対象者が8人(27.6%)いた。F群では12人中9人(75%)、NF群では17人中14人(82.3%)にアナフィラキシーの既往があり、グレード3(重症)であった対象者はF群3人(25%)、NF群5人(29.4%)であった。毎日魚介類の調理・加工に従事していたF*群に注目すると、該当する対象者9人のうち、アナフィラキシーの既往があった者は7人(77.8%)とF群、NF群と大きな差異は無かったが、グレード3(重症)であった対象者は3人(33.3%)と他の集団よりも高率であった。

表2 Past history of anaphylaxis and its severity and past history of anisakiasis of subjects

	All subjects (n=29)	Occupational		
		Opportunities to touch seafoods		
		F (n=12)	F*(n=9)	NF (n=17)
Past history of anaphylaxis				
Yes	23(79.3%)	9 (75%)	7(77.8%)	14 (82.3%)
Never	6(21.7%)	3(25%)	2(22.2%)	3(27.7%)
Severity of anaphylaxis				
Grade 2(Moderate)	15(51.7%)	6(50%)	4(44.4%)	9(52.9%)
Grade 3(Severe)	8(27.6%)	3(25%)	3(33.3%)	5(29.4%)
Past history of Anisakiasis				
Yes	18(62.1%)	7(58.3%)	6(66.7%)	11(64.7%)
Never/not recognized	11(37.9%)	5(41.7%)	3(33.3%)	6(35.3%)

消化管アニサキス症の既往 (表2)

全対象者29人のうち当施設の受診前に消化管アニサキス症の既往があった者は18人(62.1%)いた。F群では12人中7人(58.3%)、NF群では17人中11人(64.7%)で消化管アニサキス症の既往があった。毎日魚介類の調理・加工に従事していたF*群に注目すると、該当する対象者9人のうち6人(66.7%)と他の集団よりも高率であった。

最も重篤だったエピソードにおける臓器症状の種類、組み合わせ (表3)

全対象者29人では、皮膚/粘膜症状26人(89.6%) > 消化器症状17人(58.6%) > 呼吸器症状13人(44.8%) > 循環器症状9人(31%)の順に呈する症状の頻度が多かった。F群ではNF群に比して消化器症状、循環器症状を呈した対象者の割合が少なかった。毎日魚介類の調理・加工に従事していたF*群に注目すると、呼吸器症状が多いことが特徴であった(5人/9人(55.6%))。アナフィラキシーを来した対象者に限定すると、臓器症状の組み合わせとして最多だったのは「皮膚/粘膜症状+消化器症状」7人/23人(30.4%)で、「皮膚/粘膜症状+呼吸器症状」と「皮膚/粘膜症状+呼吸器症状+消化器症状」が3人/23人(13%)次いで多かった。

初診時のアレルギー検査の結果 (表4)

当施設での治療・管理開始前に採取した血液を用いて行ったアレルギー関連の検査項目について表4に提示する。NF群には未治療のアトピー性皮膚炎の患者が2名おり、F群よりも総IgE値、TARC値が高値を示していた。

6か月後の血清アニサキス特異的IgE値の変化 (表5)

当施設ではアニサキスアレルギーと診断した患者には一様に魚介類の完全除去を指導しており、診断後6か月後に再診し、血清アニサキス特異的IgEを再検査している。表5に示したようにF群では初診時に比べて6か月後の再診時には49→36.9(Ua/mL)とマイナス24.7%の減少を認めた。一方、NF群では初診時に比べて6か月後の再診時には51→30.3(Ua/mL)とマイナス41%の減少を認めた。毎日魚介類の調理・加工に従事していたF*群に注目すると、該当する対象者で初診時に比べて6か月後の再診時には43.9→36(Ua/mL)とマイナス18%と減少幅が最も少なかった。NF群を対照としてF群、F*群とそれぞれの減少率に対して検定を行ったところ、41%vs24.7%(p=0.063)、41%vs18%(p=0.013)と同じ食事指導をしているにも関わらずF*群ではNF群に比較して

表3 Manifestation of allergic reaction caused by Anisakis allergy

	All subjects (n=29)	Occupational		
		Opportunities to touch seafoods		
		F (n=12)	F*(n=9)	NF (n=17)
Allergic Symptoms				
Manifestation				
1. GI Tract	17/29(58.6%)	6(50%)	4(44.4%)	11(64.7%)
2. Respiratory	13/29(44.8%)	5(41.7%)	5(55.6%)	8(47%)
3. Skin/Mucosal	26/29(89.6%)	10(83.3%)	7(77.8%)	16(94%)
4. Circulation	9/29(31%)	2(16.7%)	2(22.2%)	7(41.1%)
Combination				
1	1	1	1	0
2	0	0	0	0
3	5	3	2	2
4	0	0	0	0
1+2	1	1	1	0
1+3	7	2	0	5
1+4	1	0	0	1
2+3	3	2	2	1
1+2+3	3	1	1	2
1+3+4	2	1	1	1
2+3+4	4	1	1	3
1+2+3+4	2	0	0	2

表4 Results of representative biomarkers in allergic patients' blood at the first visit; Total IgE, Anisakis sIgE and TARC.

The opportunities to touch seafoods	Total IgE(IU/mL)	Anisakis sIgE(Ua/mL)	TARC(pg/mL)
		1st Visit(if sIgE>100, count as100)	
F	975.4(96-7460)	49(9.8-100)	355.1(113-727)
F*	1278.4(96-7460)	43.9(9.8-100)	365.9(208-727)
NF	1345.5(173-8561)	51(2.75-100)	21201.6(11-300,000)

表5 Changes in serum Anisakis-specific IgE antibody levels, comparison at first visit and 6 months after first visit.

The opportunities to touch seafoods	Anisakis sIgE(Ua/mL)			p-value
	1st Visit(baseline)	2nd Visit(6months after)	decline change	
F	49	36.9	▽24.7%	0.063
F*	43.9	36	▽18%	0.013
NF	51	30.3	▽41%	-

血清アニサキス特異的IgE値の減少が有意に鈍いことが示された。

考察

近年、食物関連アレルギーのなかでも本邦の魚介類を生食する食文化や急増する消化管アニサキス症との関係から注目されつつあるアニサキスアレルギーと職業的な魚介類への

曝露の程度との関係を本研究では探索した。対象者を従事する職業と問診で聴取した労働状況から、アニサキスアレルギーへの経皮曝露が多いことが想定される職業F群と、アニサキスアレルギーへの経皮曝露が少ない/無いことが想定される職業NF群の2群に対象者を分類した。さらに、毎日魚介類の調理・加工に従事しているかどうか、すなわち極め

てアニサキスアレルギーへの経皮/経粘膜ないしは経気道の感作リスクに曝されていることを想定した集団としてF*群を選り分けた。初回の血液検査では職業的な魚介類への曝露の程度により分類した群間でアナフィラキシーの重症度や消化管アニサキス症の既往などに関しては著しい差異は認められず、併せて魚介類の食物除去を指導する前の血清アニサキス特異的IgE値にも差は認められなかった。しかしその後、一様に魚介類の完全除去を指導した6カ月後の血清アニサキス特異的IgE値の再検査データを調査すると、日常的に職業による魚介類への曝露が多いF群の方がNF群よりも高い数値を示し、また初回からの減少率がF群の方がNF群よりも小さい結果が示された。魚介類の経口摂取を制限しているため、アニサキス由来のアレルゲンが口から侵入することはほぼ無いと考える。これだけでは職業環境や職種がアニサキスアレルギーの臨床経過に与える影響を断定的に述べることは出来ないが、アニサキスのアレルゲンを含有している可能性がある魚介類に触れる(経皮/経粘膜)、切る/叩く/焼く/蒸すなどの調理や提供時に環境中に舞った粒子を吸い込む(経気道)、といったアニサキスアレルゲンないしは同アレルゲンと交差反応の示す汎アレルゲンへ(トロポミオシンやコラーゲンなど)の曝露が関係している可能性は否定できない。また、他の集団に比べてアニサキスアレルギーの治療・管理の基本となる食事からの魚介類の完全除去の効果がF群では乏しいことが示され、アレルギー症状の再発や難治化に関与する可能性が示唆され、アレルギー専門医にとって職業環境からのアニサキスアレルゲンの排除や職場異動・配置転換なども留意すべき対象であると推察した。

従来、職業環境と食物アレルギーの関係は珍しくなく、最も代表的なものがBaker's Asthmaである¹³⁾。また、海産物や魚介類に関連した職業環境アレルギーとしては牡蛎

の名産地である広島や宮城におけるホヤ喘息(カキうち喘息)¹⁴⁾や、カニやエビなど甲殻類の加工工場での喘息やアレルギーが問題視されてきた¹⁵⁾。ほかにもペッパーミル工場、花屋、医療機関などで職業喘息は種々の環境や誘因に関して報告されており、メカニズムとしては作業に伴い誘因となるアレルゲンの経気道感作ないしは刺激物質による気道刺激が考えられている¹⁶⁾。驚くべきことにアニサキスの経気道感作・曝露によるアレルギー性喘息は海外で学術的な報告があり^{17) 18)}、いずれも魚肉の粉末を濃密に吸入する環境で作業をしていたことが契機で喘息を発症していた。経皮的/経粘膜的にアニサキスに感作することが証明された検討はないが、漁師や水産加工業者ではその他の集団に比べてアニサキスアレルゲンへの感作やアニサキスアレルギーを高頻度に生じていることが南欧イタリアから報告されている^{19) 20)}。同様に島国で魚肉消費量の多いグリーンランドでは水産加工業者ではアレルギー性の鼻結膜炎と喘息の頻度が多く、その誘因として甲殻類アレルギーとアニサキスアレルギーであることを示している²¹⁾。魚肉消費量が多く、サーモンなどで有名な北欧のノルウェーで行われた大規模な研究では2~6.6%の人口でアニサキスへの感作が証明されたが、より魚肉消費量の多い欧州各国と比べてその頻度は少ないことが示されている²²⁾。実際に、魚介類の摂取量が多い国や地域ではアニサキスアレルゲンに感作している人口や消化管アニサキス症やアナフィラキシーの罹患歴の割合が大きく^{23) 24) 25) 26)}、特に生食する習慣が関与しているとされる^{25) 27)}。本研究におけるF群ないしはF*群はNF群と比べて消化管アニサキス症の既往の頻度には差がなく、本研究の対象者は一様に魚介類摂取機会がアニサキスアレルギー発症前から多かったため、血清アニサキス特異的IgE値の減少率の差は発症前の食習慣に差とは関係が乏しく、診断後の職業環境中のアニ

サキスアレゲンへの曝露機会の方が関与している程度が大きいのではないかと推察した。アニサキス由来のアレゲンコンポーネントは16種類同定されており²⁸⁾、半分程度のコンポーネントは耐熱性であることが示されている。またアニサキス幼虫自体がタンパク質として熱に強く、ヒトIgEとの結合能を維持していることが示されている²⁹⁾。調理の課程、加工によるアレゲン性の低下が乏しく、魚介類の取り扱い頻度が多い寿司店や日本料理店などの飲食店では特にアニサキスアレゲンへの曝露による影響が少なくないものと考えられた。加えて、先に引用した漁師や水産加工業者でもアニサキスアレルギーの症例が多いことから労働者が認知していない経路で無意識に、つまり経気道、経皮/経粘膜感作・曝露していることが容易に想像できる。上記から、職業上アニサキスアレゲンに頻繁に曝露する可能性が高い患者では食事指導で魚介類を制限しただけでは不十分であり、日常の就労・職業環境においても同アレゲンの除去を試みる、曝露を減らすための防護具などの着用を指導する必要がある。寿司職人など素手で調理・加工する場合には業務中に手洗いを頻繁にするなど皮膚に付着したアレゲンを除去する行動が求められる。

本研究の限界として、以下の点が挙げられる。本研究では、日常的に職業による魚介類への曝露をアニサキスアレゲンへの高頻度な曝露リスクとして想定し、F群やF*群を調査対象となる集団として分類しているが、本当に消費者として魚介類を食べているだけの集団とアニサキスアレゲン曝露に差があるのか、という点がある。より精度の高い研究を行い、職業環境とアニサキスアレルギーとの関係を詳しく調べるためには労働環境中のアニサキスアレゲン濃度測定や、本研究よりも短い間隔での血清アニサキス特異的IgE値の測定が必要である。前述したBaker's

asthmaではパンの発酵に用いる*Aspergillus oryzae*由来の成分であるalpha-amylaseが喘息の難治化や過敏性肺炎に関与していることが知られている³⁰⁾。アニサキスアレルギーでもアニサキス由来のアレゲン以外にアレルギーの発症、重症化に関与する物質やアダプテンやアジュバントとして人体に作用する物質が日常的に魚介類への曝露が多い職業環境には存在しているかもしれない。また、宿主サイドの調査すべき項目としては労働者の皮膚のバリア機能などの測定になると推察される。さらに作業中にどの程度厳格に労働者がグローブやアイガード、サージカルマスクなどで防護をしているかどうか、まで聞き取りができていない。調理師は手湿疹や水洗いによる皮膚炎、包丁や骨抜き、鱗剥がしなどで手指が傷んでいることが多く、その結果、皮膚表面のブドウ球菌やノロウイルスが食中毒の原因として重要視されている。こうしたアニサキス以外の因子の関与についても追加調査が求められる。またアニサキスアレゲンへの感作を調べる際には交差反応を示すダニ・ハウスダストや甲殻類への感作やアレルギー発症がないかどうかを考慮する必要があるが、本研究では検討していない。

アニサキスアレルギーだけでなく、成人の食物アレルギー患者では初回や診断までの受診を除き、フォローアップや長期に渡る受診をしてもらえないことが日常診療では少なくない。保険病名として適応のある治療薬が存在しないこと、小児の食物アレルギー患者と異なり食物経口負荷試験を実施することが保険診療点数の問題などから困難な状況であることも関係しているかもしれない。もう少し長期間にわたった特異的IgE値の変化率や患者の食事指導へのアドヒアランス、誤食やアニサキスアレルギーによる症状が再燃・再発していないかどうかフォローアップする診療体制の構築が必要であり、とくにアナフィラキシーを生じた症例やアナフィラキシー発症

のハイリスク症例では、そのような長期管理を新しいアナフィラキシーガイドライン2022では提示している²³⁾。さらに、レジストリ型研究やマイナンバーカードに紐付いた健康保険データなどにより本邦全体のナショナルワイドなアナフィラキシー症例のデータベースが構築されることにより、職業環境にとどまらずどのような背景の国民がアニサキスアレルギーを発症し、最重症のアナフィラキシーを生じ得る可能性が高いのかエビデンスが蓄積されることが期待される。魚介類の生食の習慣が増えたことにより、全世界中でアニサキスアレルギーの頻度が増加していることが示されている²⁷⁾。南欧、北欧、北大西洋沿岸国、米国南西部、中南米がアニサキスアレルギーのホットスポットとして示されているが²⁷⁾、古くから寿司や刺身を食べてきた本邦がそのホットスポットに入らないのは大変奇妙であり、同病態に関する全国的な疫学調査が未だに行われておらず、諸外国に向けた学術報告が乏しいことが理由として考えられ、おそらく海外で間接的にアニサキスアレルギーが増えた要因としてグローバルに和食ブームを発信した国としては遺憾であると言わざるを得ない。

おわりに

アニサキスアレルギーの治療・管理のなかでアニサキスアレルゲンへの曝露を避けるためには魚介類の除去が欠かせないが、食事制限だけでは不足であり、職業環境の整備や労務管理が必要な症例が存在することを認識しておく必要がある。飲食店や水産加工業者、魚市場で勤務する労働者はその候補に挙がる。繰り返しアナフィラキシーを生じている事例などでは所属上長、産業医などと協議しながら働き方の変容が求められることがあるので注意が必要である。

謝辞

一般社団法人アニサキスアレルギー協会の佐藤尚之様に深謝申し上げます。(本研究内容は第52回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会で発表・報告した。)

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：本研究に関連する開示すべきCOIは全ての著者ではありません。

文献

- 1) 内閣府食品安全委員会 ファクトシート. (2023年5月10日閲覧) https://www.fsc.go.jp/factsheets/index.data/factsheets_anisakidae.pdf
- 2) 食物アレルギー診療ガイドライン2021. 一般社団法人日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会作成. 協和企画 (東京).
- 3) 宇野 知輝, 鈴木 慎太郎, 木村 友之ほか. 昭和大学病院における成人アナフィラキシー症例の臨床的特徴のライフステージ別調査. 日臨救急医学会誌. 2021; 24: 761-772.
- 4) 立澤直子, 玉井大地, 竹内 慎哉ほか. 帝京大学病院救急科における成人アナフィラキシー症例の検討. アレルギー. 2020; 69: 900-908.
- 5) 城 理沙, 伊藤 友章, 小林 知子ほか. 東京医科大学病院皮膚科で診断したアナフィラキシー症例の統計. アレルギー. 2019; 68: 43-47.
- 6) Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R et al. Gastroallergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease-clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by Anisakis simplex. J Allergy Clin Immunol. 2000 Jan; 105 (1 Pt 1): 176-81.
- 7) 東京都福祉保健局 健康安全研究センター. 魚種別アニサキス寄生状況について (2023年5月10日閲覧) https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/anzen_info/anisakis/tyousa2.html
- 8) 西野 千郷, 浅石 和昭, 山岡 博ほか. アニサキス症の疫学 第3報 日本臨床外科医学会雑誌. 1975; 36: 295-299.
- 9) Jerončić A, Nonković D, Vrbatović A et al. Anisakis Sensitization in the Croatian fish

- processing workers: Behavioral instead of occupational risk factors? *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Jan 27; 14(1): e0008038.
- 10) Purello-D'Ambrosio F, Pastorello E, Gangemi S et al. Incidence of sensitivity to Anisakis simplex in a risk population of fishermen/fishmongers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Apr; 84(4): 439-44.
 - 11) アナフィラキシーガイドライン2014. 一般社団法人日本アレルギー学会監修. *Anaphylaxis 対策特別委員会編*.
 - 12) 柳田 紀之, 宿谷 明紀, 佐藤 さくらほか. 携帯用患者家族向けアレルギー症状の重症度評価と対応マニュアルの作成および評価. *日本小児アレルギー学会誌* 2014; 28: 201-210.
 - 13) Brisman J. Baker's asthma. *Occup Environ Med*. 2002 Jul; 59(7): 498-502; quiz 502, 426.
 - 14) 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, 170-171.
 - 15) 日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2016 作成委員.
 - 16) 石塚全, 森川美羽. 専門医のためのアレルギー学講座. 3.職業アレルギー. *アレルギー*. 2016; 65: 963-973.
 - 17) Armentia A, Lombardero M, Callejo A, et al. Occupational asthma by Anisakis simplex. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 831-834.
 - 18) Scala E, Giani M, Pirrotta L, et al. Occupational generalized urticaria and allergic airborne asthma due to anisakis simplex. *Eur J Dermatol*. 2001; 11: 249-250.
 - 19) Purello-D'Ambrosio F, Pastorello E, Gangemi S et al. Incidence of sensitivity to Anisakis simplex in a risk population of fishermen/fishmongers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Apr; 84(4): 439-444.
 - 20) Mazzucco W, Lacca G, Cusimano R, et al. Prevalence of sensitization to Anisakis simplex among professionally exposed populations in Sicily. *Arch Environ Occup Health*. 2012; 67(2): 91-7.
 - 21) Laustsen BH, Omland Ø, Würtz ET, et al. Rhino Conjunctivitis and Asthma Among Seafood Processing Workers in Greenland. A Cross-Sectional Study. *Front Allergy*. 2021 Oct 8; 2: 747011.
 - 22) Lin AH, Florvaag E, Van Do T, Johansson SG, Levsen A, Vaali K. IgE sensitization to the fish parasite Anisakis simplex in a Norwegian population: a pilot study. *Scand J Immunol*. 2012 Apr; 75(4): 431-5.
 - 23) アナフィラキシーガイドライン2022. (2023年5月10日閲覧) 一般社団法人日本アレルギー学会監修. *Anaphylaxis 対策特別委員会編*. https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web_AnaGL_2023_0301.pdf
 - 24) Fernández de Corres L, Del Pozo MD, Aizpuru F. Prevalence of Anisakis simplex sensitisation in three Spanish areas, in relation to the fish intake rates. *Allergol Immunol Clin*. 2001; 16: 337-346.
 - 25) Daschner A, De Frutos C, Valls A, et al. Different clinical presentation of Anisakis simplex associated urticaria is dependent on the frequency of raw fish intake. *Allergol Immunopath*. 2010; 38: 166-167.
 - 26) Fuentes MV, Madrid E, Cuesta C, et al. Anisakid Nematodes and Potential Risk of Human Anisakiasis through the Consumption of Hake, *Merluccius* spp., Sold Fresh in Spanish Supermarkets. *Pathogens*. 2022 May 26; 11(6): 622.
 - 27) Rahmati AR, Kiani B, Afshari A, et al. World-wide prevalence of Anisakis larvae in fish and its relationship to human allergic anisakiasis: a systematic review. *Parasitol Res*. 2020 Nov; 119(11): 3585-3594.
 - 28) Kobayashi, Y., Kakemoto, S., Shimakura, K, et al. Molecular cloning and expression of a new major allergen, Ani s 14, from Anisakis simplex. *Food Hyg. Saf. Sci*. 2015; 56: 194-199.
 - 29) Kochanowski M, Różycki M, Dąbrowska J et al. Proteomic and Bioinformatic Investigations of Heat-Treated Anisakis simplex Third-Stage Larvae. *Biomolecules*. 2020 Jul 16; 10(7): 1066.
 - 30) Valdivieso R, Subiza J, Subiza JL, et al. Hinojosa M, de Carlos E, Subiza E. Bakers' asthma caused by alpha amylase. *Ann Allergy*. 1994; 73(4): 337-342.

Comparison of clinical characteristics of *Anisakis* allergy cases classified by occupation

Shintaro Suzuki, Makoto Nojo, Eriko Iwazumi,
Akihiko Tanaka and Hironori Sagara

Section of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Showa University

Abstract

Background: *Anisakis* allergy is a food-related factor allergy that causes urticaria, gastrointestinal symptoms and anaphylaxis due to sensitization by the parasite *Anisakis* spp., which contaminates food products. **Aim:** In Japan, few studies have investigated the relationship between occupation and the clinical features including the course of patients with anisakis allergy. We compared the clinical background and characteristics of patients with high occupational risk of exposure to anisakiasis with those of patients engaged in other occupations. **Methods:** The subjects were 29 male patients with anisakiasis allergy attending our institution. The subjects were classified into two groups according to their occupations: those with high occupational risk of frequent exposure to *Anisakis* (e.g., cooks) and those with low occupational risk of frequent exposure to *Anisakis* (other occupations), and their clinical backgrounds and characteristics (type and severity of allergy symptoms, test results, and clinical course) were compared among them. The patients with higher occupational risk of exposure to *Anisakis* had a lower rate of decrease in Anisakis-specific IgE levels observed 6 months after seafood removal compared to controls. **Conclusion:** In patients at high occupational risk of frequent exposure to *Anisakis* allergens, dietary elimination of seafood is not sufficient, and attempts should be made to eliminate the allergens in the occupational environment.

Key words:

Anisakis allergy, Dermal sensitization, Food-related factor allergy, Occupational allergy, Parasite

Original short report

The utility of the Self Grow-up Egogram(SGE) for stress management in patients with respiratory diseases

Shyuhei Senda¹⁾, Etsuo Fujita²⁾, Tatsuya Aoki¹⁾
Ryosuke Horitani¹⁾, Masanori Tanaka²⁾, Hironobu Hoshiya³⁾
Kousuke Shimada⁴⁾, Ryo Yamazaki⁵⁾, Hisako Matsumoto⁵⁾
Yuji Tohda⁵⁾, Kenichi Furukawa⁶⁾, Tadatoshi Suruda²⁾

- 1) Department of Internal Medicine, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan
- 2) Department of Respiratory Medicine, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan
- 3) Department of Cardiology, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan
- 4) Department of Surgery, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan
- 5) Department of Respiratory Medicine & Allergology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan
- 6) Department of Gynecology, Hashimoto Municipal Hospital, Wakayama, Japan

Abstract

We have been using the Self Grow-up Egogram(SGE), to help patients with respiratory diseases control their asthma attacks or quit smoking. In the present study, we administered the SGE questionnaire to 48 Japanese patients with respiratory diseases (34 males, 14 females; age, 65.8 ± 14.0 yrs) including sleep apnea syndrome (SAS; n=12), suspected SAS (n=2), chronic obstructive pulmonary disease (n=11), bronchial asthma (BA; n=7), suspected BA (n=5), chronic bronchitis (n=2), fibrosis (n=2), post-lung lobectomy (n=2), and one each of bronchiectasis, bullae, chest computed tomography abnormality, acute bronchitis, and abdominal pain. Each patient was referred for counseling to determine whether they had any stressful and/or obstructing factors in their treatment.

The patients' SGE data were as follows. The mean \pm standard deviation scores were 'critical parent' (CP), 16.2 ± 2.6 ; 'nurturing parents' (NP), 14.3 ± 3.4 ; 'adult' (A), 12.8 ± 3.7 ; 'free child' (FC), 11.6 ± 3.7 ; and 'adaptive child' (AC), 11.1 ± 3.4 . Regardless of the patients' respiratory diseases or abdominal pain, all had stressful and obstructing factors that were reflected by their rather low FC and AC values. Appropriate instructions for the patients' respective diseases were necessary for those with low A and AC values. We compared the SGE responses of the 14 SAS and suspected SAS patients with those of the other 34 patients, and detected no significant differences in the CP, NP, A, FC or AC values between these groups. Via counseling, the patients with low FC values were taught ways to alleviate their stress factors, and the patients with low A and AC values were advised about actions that they could take in order to increase their A and AC values. We observed that the use of the SGE was effective, as the patients relieved their anxiety or stress factors by receiving counseling based on their SGE values, and the counseling enabled them to gradually learn to cope with their symptoms by themselves as they underwent treatment for their respiratory diseases.

Key words: Self Grow-up Egogram, Stress factor, Counseling, Respiratory disease.

Background

There are a number of useful methodologies for resolving patients' problems when counseling is initiated. One of these is the Self Grow-up Egogram (SGE) questionnaire,¹⁾ which originated in transactional analysis.^{2), 3)} We have been using the Japanese version of this questionnaire; it is also available in English.³⁾ The questionnaire is composed of 5 parts: 'critical parent' (CP), 'nurturing parents' (NP), 'adult' (A), 'free child' (FC), and 'adaptive child' (AC). CP concerns the parent ego state functioning in a critical mode, while NP deals with the nurturant Parent ego-state.³⁾ A encompasses the adult ego-state,³⁾ including activities such as keeping a diary or using a computer. FC provides a functional model of the ego states referring to the aspect of the Child, and AC concerns the Child ego state functioning in response to the Parent.³⁾ After obtaining our patients' SGE scores, we were able to counsel them with instruction on how to improve factors with low scores. This, in turn, helped us to improve the therapies for their diseases.

Before counseling, we administered the questionnaires and analyzed their patterns, so that we could provide advice to improve lower SGE scores. In the present study, counseling using these SGE questionnaires was provided to patients with respiratory diseases. We examined the differences in SGE patterns among patients with different respiratory diseases, such as sleep apnea syndrome (SAS), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA), and others.

Methods

Over the course of two years, from February 2020 to January 2022, we administered the SGE questionnaire to 48 Japanese patients with respiratory diseases (34 males, 14 females; age, 65.8 ± 14.0 yrs) including SAS (n=12), treated as needed by continuous positive airway pressure (CPAP) or mandibular advancement splint (MAS); suspected SAS (n=2); COPD (n=11); BA (n=7); suspected BA, including cough variant asthma (CVA) (n=5); chronic bronchitis (CB; n=2); fibrosis (n=2); post-lung lobectomy (n=2); and one each of bronchiectasis, bullae, chest computed tomography abnormality, acute bronchitis, and abdominal pain. Each patient was referred for counseling to determine whether they had any stressful and/or obstructing factors in their treatment (Table 1).

Results

The patients' SGE data were as follows. The mean \pm standard deviation scores were CP, 16.2 ± 2.6 ; NP, 14.3 ± 3.4 ; A, 12.8 ± 3.7 ; FC, 11.6 ± 3.7 ; and AC, 11.1 ± 3.4 (Fig. 1). In SAS patients, CP was 19.7 ± 2.5 , NP was 17.5 ± 3.4 , A was 16.8 ± 3.0 , FC was 14.5 ± 3.6 , and AC was 11.8 ± 3.0 . Figure 2 shows the patterns of the SGE data for each of these patients. In COPD and CB patients, CP was 17.0 ± 2.2 , NP was 13.2 ± 3.2 , A was 14.8 ± 3.5 , FC was 11.6 ± 3.8 , and AC was 10.2 ± 4.0 (Fig. 3). In BA and CVA patients, CP was 14.9 ± 2.4 , NP was 14.1 ± 3.7 , A was 9.8 ± 3.3 , FC was 10.5 ± 4.1 , and AC was 11.0 ± 3.0 (Fig. 4). Our comparison of SAS patients and non-SAS patients found no significant differences in CP, NP, A, FC or AC scores, but the central values were

TABLE 1. All SGE data

Case	Age (yrs)	Sex	Date (year/month/day)	CP	NP	A	FC	AC	Disease	SAS or NOT	Comments
MK	63	F	2022/1/5	15	19	18	12	16	SAS	SAS	Nursing mother
MC	25	F	2021/11/10	16	16	8	9	16	BA	NOT	Pets
KK	66	M	2021/11/4	17	15	11	13	8	CB	NOT	
KK	73	F	2021/10/8	15	8	6	13	7	BA	NOT	
IJ	47	M	2021/9/29	15	18	16	16	15	BA	NOT	
IM	72	M	2021/8/18	8	11	9	14	8	RA lung	NOT	
KT	79	M	2021/7/1	18	14	14	15	14	COPD	NOT	
TM	74	M	2021/6/16	17	19	14	12	12	SAS	SAS	MAS
HT	64	M	2021/5/20	15	14	16	13	8	SAS	SAS	Smoker, CPAP
SY	78	M	2021/5/13	17	16	15	11	10	COPD	NOT	Hypertension (+)
YH	76	M	2021/4/27	14	11	8	17	12	COPD	NOT	Quit smoking
YS	57	M	2021/4/1	18	17	11	3	9	SAS	SAS	Smoker, CPAP
SK	73	M	2021/3/26	14	8	15	11	9	COPD	NOT	To check stress
MT	61	M	2021/3/10	18	15	19	11	15	COPD	NOT	Smoker
NH	50	M	2021/3/10	15	15	10	13	14	SAS	SAS	Quit smoking
HG	80	M	2021/2/18	20	14	17	15	13	CB	NOT	Shoulder pain (+)
WY	79	M	2021/2/4	18	12	16	4	6	COPD	NOT	
TH	47	M	2021/2/3	18	9	18	12	6	COPD	NOT	
YM	84	M	2021/2/3	17	16	17	9	11	COPD, BE	NOT	
MY	69	M	2021/1/20	19	13	15	12	10	SAS	SAS	
JM	61	M	2021/1/14	18	10	11	12	12	SAS, MAS	SAS	
SS	88	F	2020/11/19	18	19	16	14	6	IP	NOT	
KM	38	F	2020/11/18	20	18	16	7	7	Suspected BA	NOT	
KH	49	F	2020/10/28	16	17	11	10	10	BA	NOT	
HS	94	F	2020/10/7	16	9	7	12	14	BA	NOT	
IH	68	M	2020/9/24	19	18	16	16	9	Post-lobectomy	NOT	
FY	47	M	2020/9/23	12	15	9	11	12	BA	NOT	
YC	83	M	2020/9/17	20	16	14	15	15	SAS	SAS	MAS
KT	73	F	2020/8/11	17	16	8	19	8	BA	NOT	
TH	67	M	2020/8/20	11	7	7	8	18	SAS	SAS	CPAP
IC	75	F	2020/8/20	18	16	6	7	10	Acute bronchitis	NOT	
KN	60	F	2020/8/19	15	11	11	9	9	SAS	SAS	CPAP
KS	65	M	2020/7/29	20	15	16	14	10	SAS	SAS	CPAP
HY	86	F	2020/7/15	18	14	14	14	10	BE	NOT	
IA	49	F	2020/7/15	13	10	11	7	9	Suspected BA	NOT	Smoker
IH	64	M	2020/7/8	15	17	16	7	10	SAS	SAS	CPAP
HY	44	M	2020/7/8	13	11	9	4	12	Suspected BA	NOT	
MY	78	M	2020/7/1	20	19	19	17	18	COPD	NOT	Smoker
NT	74	M	2020/6/10	15	18	7	8	11	Suspected CVA	NOT	Shoulder pain (+)
YK	72	M	2020/6/4	15	14	14	14	15	Bullae	NOT	
OT	48	F	2020/5/21	11	13	10	10	11	Suspected BA	NOT	
IH	68	M	2020/4/8	16	20	12	14	14	Post-lobectomy	NOT	
OT	55	F	2020/3/31	15	16	13	16	13	Suspected SAS	SAS	
IY	67	M	2020/3/25	17	17	18	15	17	Chest CT abnormality	NOT	
YT	63	M	2020/3/19	19	13	13	10	16	Abdominal pain	NOT	
ME	66	M	2020/3/18	17	10	10	8	5	COPD	NOT	
SH	66	M	2020/2/12	15	15	13	15	9	Suspected SAS	SAS	
NS	74	M	2020/2/13	13	12	13	8	6	COPD	NOT	Quit smoking
Mean	65.8			16.2	14.3	12.8	11.6	11.1			
SD	14.0			2.6	3.4	3.7	3.7	3.4			

Abbreviations:
M: male
F: female
CP: critical parent
NP: nurturing parents
A: adult
FC: free child
AC: adaptive child
SAS: sleep apnea syndrome
NOT: diseases other than SAS
MAS: mandibular advancement splint
CPAP: continuous positive airway pressure

higher in SAS patients than in non-SAS patients (Fig. 5).

In Figs. 1-4, the mean data fall essentially within normal range (Fig. 1), though the patterns of COPD patients (Fig. 3) and BA patients (Fig. 4) identified a stress factor (lower FC scores) that was not found in SAS patients (Fig. 2). In addition, SAS patients tended to follow advice better than non-SAS patients, and experienced less

stress according to their mean values, but the difference between these two groups did not reach statistical significance (Fig. 5). In COPD and CB patients, A scores was significant than others ($P=0.0212$ (Fig. 6). And in BA and suspected BA patients, A scores was significantly lower than theirs ($P=0.0009$) (Fig. 7).

SGE questionnaire data were statistically assessed by unpaired t-tests, and all SGE

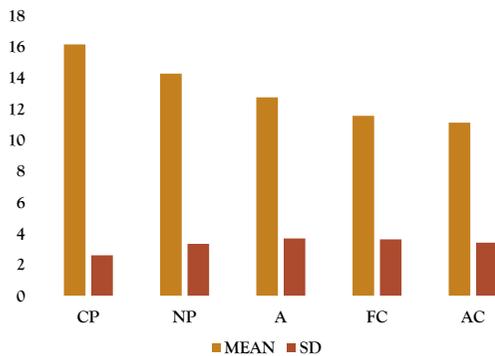


FIG. 1. All SGE data by factor.

CP: critical parent; NP: nurturing parents; A: adult; FC: free child; AC: adaptive child.

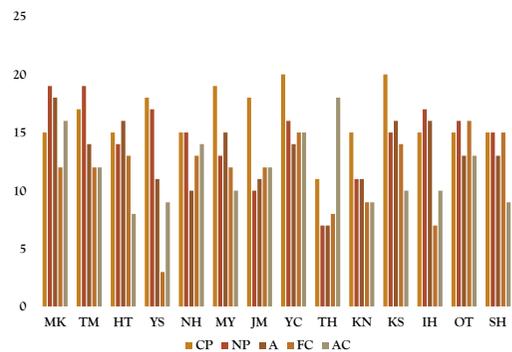


FIG. 2. SGE data of SAS and suspected SAS cases.

CP: critical parent; NP: nurturing parents; A: adult; FC: free child; AC: adaptive child.

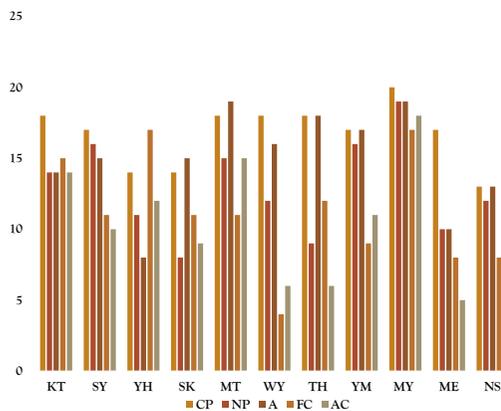


FIG. 3. SGE data of COPD cases.

CP: critical parent; NP: nurturing parents; A: adult; FC: free child; AC: adaptive child.

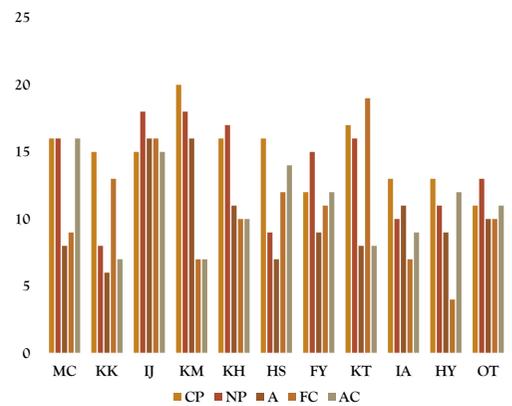


FIG. 4. SGE data of BA and suspected BA cases, including CVA.

CP: critical parent; NP: nurturing parents; A: adult; FC: free child; AC: adaptive child.

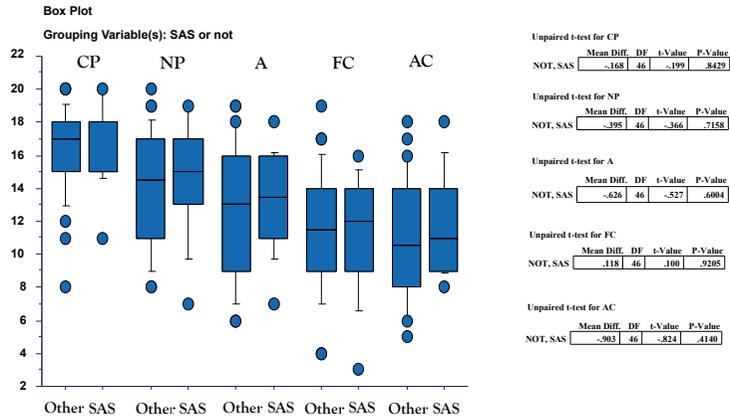


FIG. 5. Comparison of SAS and non-SAS patients.

CP: critical parent; NP: nurturing parents; A: adult; FC: free child; AC: adaptive child.

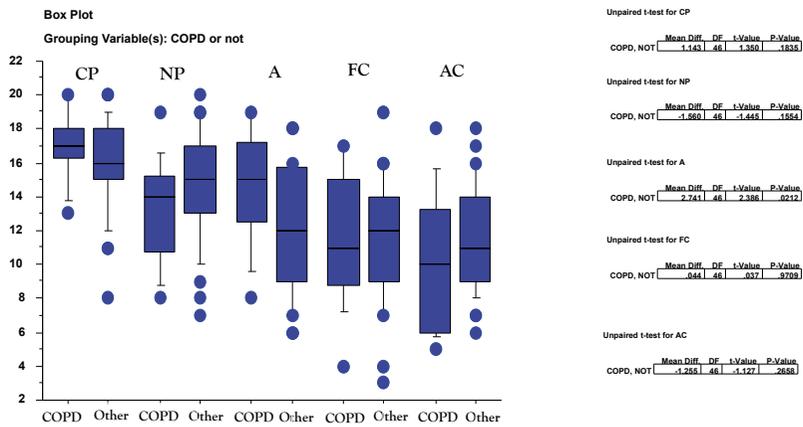


FIG. 6. Comparison of COPD (including CB) and non-COPD patients.

CP: critical parent; NP: nurturing parents; A: adult; FC: free child; AC: adaptive child.

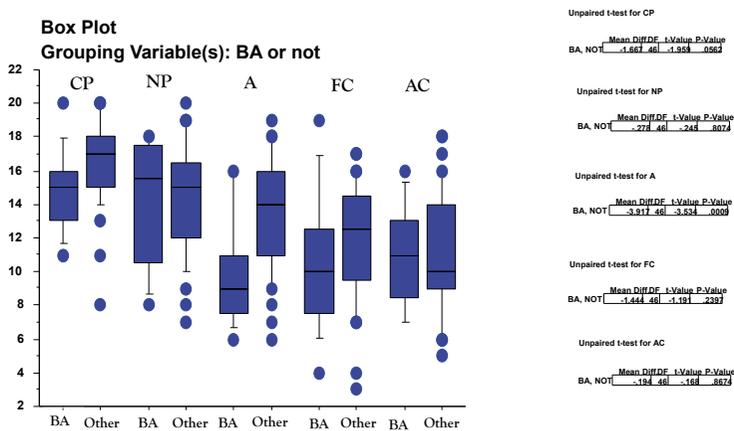


FIG. 7. Comparison of BA (including suspected BA and CVA) and other patients.

CP: critical parent; NP: nurturing parents; A: adult; FC: free child; AC: adaptive child.

data were handled in accordance with the specifications of the Hashimoto Municipal Hospital Ethical Committee.

Discussion

By reviewing SGE patterns according to disease, it was possible to grasp at a glance whether the patients with each disease were well controlled or not with their therapy. Patients with lower scores for some factors were encouraged to follow specific advice to improve those scores. We confirmed whether those lower SGE scores had improved or not through interviews at each health check-up. We provided instruction repeatedly to achieve therapy benefits, but had to take care not to decrease FC scores, which might cause stress even in patients whose A scores were high. Appropriate instruction was also provided when A scores were low.

All patients had some stressful and/or obstructing factors that were reflected in their rather low FC and AC values. Appropriate instructions for each patient's disease were necessary for those with low A and AC values. We compared the SGE responses of the 14 SAS and suspected SAS patients with those of the other 34 patients, and detected no significant differences in the CP, NP, A, FC or AC values between these two groups. Via counseling, the patients with low FC values were taught ways to alleviate their stress factors, and the patients with low A and AC values were advised about actions that they could take in order to increase those values.

We previously reported on our SGE assessment of BA patients to evaluate their psychosomatic condition with respect to

their therapy.⁴⁾ We observed that the use of the SGE was effective, as the patients relieved their anxiety or improved their stressful factors by receiving counseling based on their respective SGE values, and the counseling enabled them to gradually learn to cope with their symptoms by themselves as they underwent treatment. Other large surveys of BA patients have used the behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) or the national health interview survey (NHIS).⁵⁾ In another study, the stress, depressive symptoms and/or anxiety of SAS patients were assessed by the perceived stress scale (PSS), patient health questionnaire (PHQ-9), or general anxiety disorder screener (GAD-7).⁶⁾ Additionally, in a large-scale European study, anxiety and depression were assessed as psychological disorders in patients with skin disease.⁷⁾

Conclusion

We observed that the use of the SGE was effective, as our patients' anxiety and stress factors were reduced by receiving counseling based on their SGE scores, and their counseling enabled them to gradually learn to cope with their symptoms by themselves as they underwent treatment for their respiratory diseases.

Acknowledgement

The authors would like to express their appreciation for the staffs of our outpatient clinics and wards for their assistance in distributing and collecting the SGE questionnaires. The data in this paper were presented in part at the 19th Congress of the Asian College of Psychosomatic

Medicine held online in Irkutsk in August of 2022.

Conflict of interest statement

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

References

- 1) Yamakita T, Shimizu Y, Arima M, et al. Successful treatment of multiplex alopecia areata using transactional analysis: a case report. *Case Rep Dermatol*. 2014; 6(3): 248-252.
- 2) Burne E. *Transactional analysis in psychotherapy*. A systematic social psychiatry. Multino Publishing, Connecticut, USA, 2015.
- 3) Tilney T. *Dictionary of transactional analysis*. John Wiley & Sons Limited. Whurr Publishers, London, UK, 1998.
- 4) Fujita E, Ishikawa K, Nishiue H, et al. Egogram evaluation for the management of asthmatic patients. *Occupational Environmental Allergy(OEA)*. 2019; 26(2): 89-95.
- 5) Litonjua AA, Weiss ST, Dixon AE, et al. Epidemiology of asthma. *UpToDate*. 2022; 1-22.
- 6) Wong JL, Martinez F, Aguila AP, et al. Stress in obstructive sleep apnea. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 1263.
- 7) Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015; 135(4): 984-991.

症例報告

呼吸器疾患患者のストレス管理での Self Grow-up Egogram(SGE) の有用性

千田修平¹⁾、藤田悦生²⁾、青木達也¹⁾、堀谷亮介¹⁾、田中将規²⁾
星屋博信³⁾、嶋田浩介⁴⁾、山崎 亮⁵⁾、松本久子⁵⁾、東田有智⁵⁾
古川健一⁶⁾、駿田直俊²⁾

1) 橋本市民病院 総合内科

2) 橋本市民病院 呼吸器内科

3) 橋本市民病院 循環器内科

4) 橋本市民病院 外科

5) 近畿大学医学部呼吸器アレルギー内科

6) 橋本市民病院 産婦人科

要 旨

我々は呼吸器疾患患者での喘息発作や禁煙のコントロールの管理に自己成長型エゴグラム (SGE) を使用してきた。今回、我々は48人の日本人の呼吸器疾患患者 (男性34名、女性14名 平均年齢65.8 ± 14.0歳) 睡眠時無呼吸症候群 (SAS)(n=12), SAS 疑い (n=2), COPD (n=11), 気管支喘息 (BA; n=7), BA疑い (n=5), 慢性気管支炎 (n=2), 間質性肺炎 (n=2), 肺葉切除術後 (n=2), 後 気管支拡張症、肺のう胞、胸部異常陰影 (CT), 急性気管支炎、腹痛、各1名にSGEの質問票を施行した。それぞれの患者でカウンセリング時、治療中でのストレス因子や障害因子がないかを参考とした。全例のSGEの平均値と標準偏差はCP (critical parent), 16.2 ± 2.6; NP (nurturing parents), 14.3 ± 3.4; A (adult), 12.8 ± 3.7; FC (free child), 11.6 ± 3.7; AC (adaptive child), 11.1 ± 3.4であった。呼吸器疾患、腹痛にかかわらず、ストレス因子や障害因子は低いFC値やAC値に反映された。A、AC値が低い患者にはそれぞれの疾患で適切な指導が必要であった。我々は14名のSAS患者とSAS疑い患者と他の22名の患者でCP, NP, A, FC, AC値を比較したが、有意差は認められなかった。カウンセリングを通じて、低いFC値はストレス因子を軽減する方法を教えられ、低いA, AC値の患者については、AやAC値を上げる行動を助言された。我々はSGEの使用はその各因子に基づいたカウンセリングを受けることにより、患者の不安やストレス因子を軽減するように、カウンセリングが呼吸器疾患の彼らが受けた治療のように自分自身で症状に対処することを徐々に学ぶことを助けた。

キーワード: エゴグラム (SGE)、ストレス因子、呼吸器疾患

症例報告

職業性喘息の診断にピークフローの連続測定が有効であった 小麦粉喘息の1例

笛木直人¹⁾、山田秀典¹⁾、滝瀬 淳¹⁾、古賀康彦²⁾
久田剛志³⁾、土橋邦生¹⁾

- 1) 上武呼吸器科内科病院
- 2) 群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科
- 3) 群馬大学大学院保健学研究科

要 旨

30歳代男性。20XX年X月2週間ほど続く咳嗽と呼吸困難を主訴に当院受診。呼吸困難は特に夜間強い。聴診所見、肺機能検査は正常であったが、呼気中の一酸化窒素濃度(FeNO)は、50ppbであった。総IgE値 157IU/ml、特異的IgE抗体は、ハウスダスト、スギ、ブナ、ハンノキ、ヒノキ、シラカンバ、ブタクサ、カモガヤ、小麦(花粉)に陽性。職業は、12年前から製麺会社に勤務し、職場で多量の小麦粉に曝露している。ビランテロール/フルチカゾンの合剤を1日1吸入で開始した。同時にピークフローメーターを渡して、朝、昼、夕、夜の1日4回のピークフロー(peak expiratory flow: PEF)の測定を依頼した。

治療開始から、徐々にPEF値は改善し、約3週間で安定な状態となった。PEF値が安定した後の4週間目から13週目までの10週間での就労日と休日でPEF値を比較すると、昼、夕、夜において就労日のPEF値は、休日に比べて有意に低かった。また、昼から朝、夕から朝、夜から朝の値を引いたPEF値の差は、就労日で有意に少なく、特に就労日では休日とは逆に、朝よりも昼や夕方方に低下傾向であった。その後、転職し小麦粉曝露が皆無になると、両群間でPEF値のどの項目にも有意差が認められなかった。

職業性喘息の診断とコントロール状態の把握に自宅と職場でのPEFの連続測定は有用であった。

キーワード：職業性喘息、小麦粉、連続ピークフロー測定、職場環境

緒言

職業性喘息とは、職業に関連して特定の物質に曝露され、これが原因となり発症する喘息である。職業性と診断されない場合や、診断されても職業を理由に対策を行わない場合は、大量・高頻度のアレルギー吸入が持続するため重篤化しやすく、ついには失業し社

〒371-0048
群馬県前橋市田口町586-1
上武呼吸器科内科病院
笛木直人
TEL：027-232-5000
FAX：027-232-5002
E-mail：ichiyokai-jkn@mvd.biglobe.ne.jp

職業性喘息の診断にピークフローの連続測定が有効であった小麦粉喘息の1例

会・経済的に困窮する場合もある。したがって、職業性喘息をなるべく早期に診断し、喘息の薬物治療並びにアレルゲン対策を行うことは、極めて重要である¹⁾。しかし、職業性喘息と診断するためには、まず疑いを抱きそのうえ詳細な問診を行う必要がある。それをおこなって目星がついても、職場でのアレルゲンが原因との診断をどのようにするかは、なかなか難しい問題である。診断のゴールドスタンダードである、アレルゲン特異的吸入誘発試験や環境誘発試験は、危険が伴うため、どこの医療機関でも簡単に行えるものではないので、未報告のアレルゲンが原因として疑われる場合や、他の方法で診断できない場合に実施される^{1), 2)}。したがって、簡便で安全な方法として、自宅と職場でのPEFの連続測定が、職業性喘息の診断に推奨されている¹⁾。

今回、約1年にわたりピークフローの推移を測定できた症例について、職業性喘息診断におけるピークフロー測定の有用性を検討したので報告する。

症例

患者：30歳代男性

主訴：呼吸困難

既往歴：特になし。花粉症もなし。

常用薬：特になし。

生活歴：喫煙歴は、7pack yearであり、2年前に禁煙している。

職業歴：12年前から製麺業に従事している。職場では、マスクをしているが小麦粉の粉を吸入してしまうことが多い。1年前から苛性ソーダを使用して釜の掃除をすることとなり、患者本人も半年前から釜の掃除も担当し始めた。掃除は2週間に1度の割合で行い、その際強い刺激臭をマスク越しに感じていた。最近は、のどの違和感が出現した。

現病歴：約2か月前から、鼻水と咳と透明な痰が出始めた。2週間前から呼吸困難が出現し、ここ2週間は激しい咳と夜間の強い呼

吸困難があり、前日の夜は呼吸困難のため横になれず起き上がってしまった。そのため、20XX年X月X日当院来院した。これまで、喘鳴は自覚していない。

所見：身長174cm、体重74.5kg、意識清明、体温36.8度、脈拍74回/分、SpO2 98%、眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸はない。口腔内異常なし。頸部リンパ節腫脹なし。胸部聴診上呼吸音に雑音は聴取されない。

画像所見：胸部レントゲンは、特に異常はなかった。

初診時の検査所見 (Table1) では、白血球は4800/ μ L、好酸球は3% (144/ μ L)であった。生化学的検査では、総コレステロール値が高値以外は、正常であった。アレルギー学的検査 (Table 2A) では、総IgE 157 IU/mLと正常。特異的IgE抗体は、ハウスダスト 2+, コナヒョウヒダニ 1+, スギ 4+, ブナ 3+, ヒノキ 2+, シラカンバ 2+, ブタクサ 3+, カモガヤ 3+, 小麦 (花粉) 3+と陽性であったが、

Table 1 Laboratory Findings

WBC	4800 / μ L	AST	19.0 U/L
RBC	467 x104/ μ L	ALT	25.0 U/L
Hb	14.4 g/dl	LDH	221.0 U/L
Ht	42.4 %	ALP	188.0 U/L
Plt	23.9 x104/ μ L	γ GTP	18.0 U/L
Baso	2.0 %	BUN	16.4 mg/dL
Eosino	3.0 %	Cr	0.91 mg/dL
Neut	80.0 %	Na	143.0 mEq/L
Lymph	34.0 %	K	4.0 mEq/L
Mono	4.0 %	Cl	107.0 mEq/L
TP	7.1 g/dL	CRP	0.1 mg/dL
Alb	4.2 g/dL	IgE	157 IU/mL
T-bil	0.5 mg/dL		

Table 2

A. Specific IgE			B. Lung function test and FeNO					
Specific IgE	(IU/mL)	Class	Specific IgE	(IU/mL)	Class	initial visit date	9 weeks later	
Pollen allergen			Food allergen			VC (L)	5.46	5.71
House dust	1.04	2	Wheat (Flour)	0.17	0	%VC (%)	113.3	118.5
<i>Dermatophagoides farinae</i>	0.37	1	Soybean	<0.1	0	PEFR (L/min)	7.82	8.45
Dog dander	0.51	1	Ovalbumin	<0.1	0	FVC (L)	5.46	5.62
Cladosporium	<0.1	0	Egg yolk	<0.1	0	%FVC (%)	115.2	118.6
Aspergillus	<0.1	0	Lactalbumin	<0.1	0	FEV1.0 (L)	4.00	4.22
Alternaria	<0.1	0	Milk	<0.1	0	%FEV1.0 (%)	95.9	101.2
Candida	<0.1	0	Chemical allergen			FEV1.0 % (%)	73.26	75.09
Japanese cedar	19.5	4	Latex	<0.1	0	FeNO (ppb)	50	15
Beech	4.24	3						
Alder	2.44	2						
Cypress	2.35	2						
Birch	1.62	2						
Ragweed	11.3	3						
<i>Dactylis glomerata</i>	10.4	3						
Wheat(pollen)	6.46	3						

小麦（食餌）は0であった。初診時の肺機能検査は、VC 5.46L, %VC 113.3%, FVC 5.46L, %FVC 115.2%, FEV_{1.0} 4.00L, %FEV_{1.0} 95.9%, FEV_{1.0%} 73.26%と正常であった。しかし呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）は50ppbと高値であった。（Table 2B）

臨床経過：喘鳴は聞かれなかったが、呼吸困難とFeNOの高値より喘息と診断し、ビランテロール/フルチカゾン吸入剤 200エリプタ 1日1吸入（朝食後）（ICS/LABA）と発作治療薬として、プロカテロール吸入薬を処方し、吸入指導を薬剤師に依頼した。約5週間後には、咳症状は軽快し、仕事も継続できて

いた。約9週間後は、作業中マスクをしていても小麦粉の吸入を防ぎきれないとのことであったが、咳はたまにある程度で、呼吸困難も喘鳴もなく、発作治療薬は不要であった。再度FeNOを測定したところ15ppbと低値であり、肺機能検査でもFEV_{1.0}が4.22Lと治療前に比べ0.22L改善した。（Table 2B）。その後、上気道感染や意図せぬ小麦粉の大量吸入時にはPEF値の低下があったが、普段は仕事を支障なく行えた。来院してから約1年後に粉塵の発生しない職場に転職した。転職後は、咳・痰・呼吸困難はなく、吸入薬も使用していない。

ピークフローの連続測定による職業性喘息の診断

病歴から、職業性喘息が疑われたので、初診日にピークフローメーターと喘息日誌を渡し、朝・昼・夕・夜の1日4回PEFを測定することを依頼した。朝と夜は自宅で、昼と夕は職場で測定した。1回ごとに3回測定し、その値を喘息日記に記載してもらった。転職後小麦粉を吸わない職場に転職してからも30日間同様にPEF値を測定した。各回のPEFの数値は、3回の測定の平均値とした。就労日と休日の2群間の平均値の比較は、統計ソフトRを使用しウイルコクソンの符号順位検定を行った。

ICS/LABAの使用開始により、Fig 1に示すようにPEF値は次第に改善し、約3週間で安定した状態になった。そこで、4週目の初日からのPEFのデータを使用し統計解析を

行った。途中、後述するような感冒や小麦粉の大量吸入による一時的PEF値の低下時のデータは除き、再度安定してからのデータを使用した。総測定日数は10週間であった。Table 3に示す如く、休日と就労日では、昼と夕と夜のPEF値で就労日に有意な低下が認められた。また、昼と朝の差、夕と朝の差、最大値、最小値でも、両群に有意な差が認められた。注目すべきは、就労日では、休日と反対に、昼と夕と夜のPEF値は朝より低下していた。ただし、朝のPEF値と日内変動には、両群間で有意差を認めなかった。一方、Table 4に示す如く、転職後小麦粉などの粉塵のない職場で同様に測定したところ、休日と就労日で両群のPEFのいずれの値も有意差は認められなかった。以上から、本症例は、仕事場における小麦粉の吸入が喘息の原因であることが確認された。

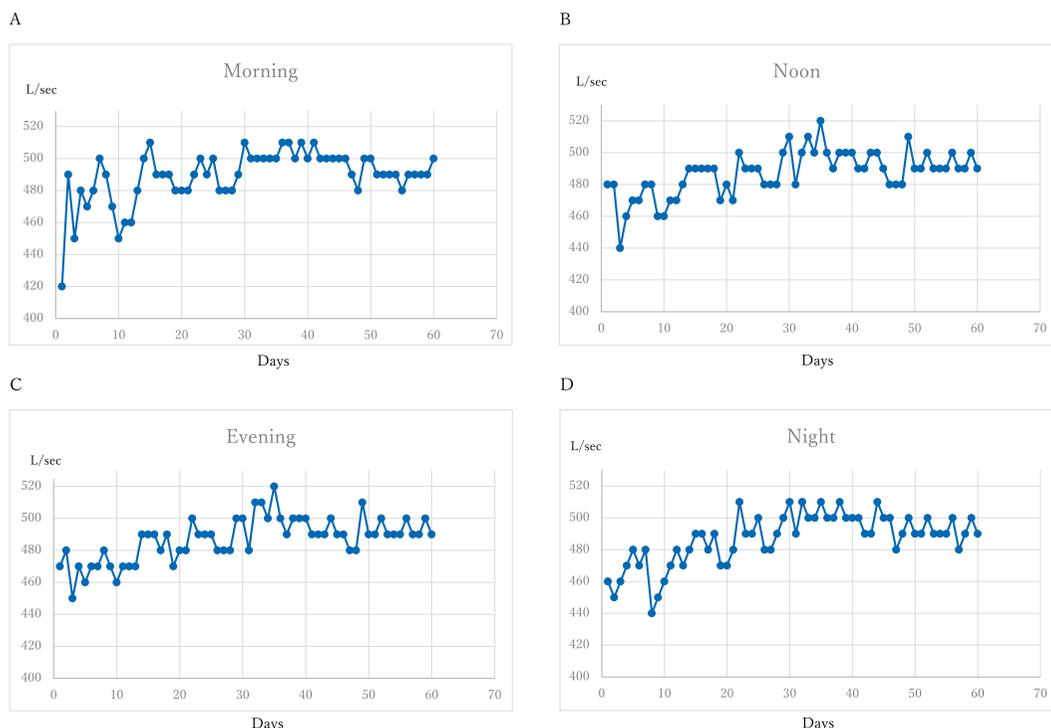


Fig 1 Changes in PEF after the start of treatment.

A: Morning, B: Noon, C: Evening D: Night.

Table 3 Comparison of average PEF between rest days and work days during a 10-week period of employment in the noodle-making industry, while asthma symptoms were stabilized.

	Rest Days	Work Days	p-value
	20	50	
Mornin	500.00 [490.00, 502.50]	500.00 [490.00, 500.00]	0.416
Noon	500.00 [500.00, 510.00]	490.00 [490.00, 500.00]	<0.001
Evening	500.00 [500.00, 510.00]	490.00 [490.00, 500.00]	<0.001
Night	505.00 [500.00, 510.00]	500.00 [490.00, 500.00]	<0.001
Max	510.00 [500.00, 510.00]	500.00 [490.00, 500.00]	0.002
Min	500.00 [490.00, 500.00]	490.00 [490.00, 500.00]	0.01
Diurnal variation	1.96 [1.92, 2.00]	2.00 [0.00, 2.03]	0.554
Noon-morning	5.00 [0.00, 10.00]	0.00 [-10.00, 0.00]	<0.001
Evening-morning	5.00 [0.00, 10.00]	0.00 [-10.00, 0.00]	0.001
Night-morning	10.00 [0.00, 10.00]	0.00 [-10.00, 0.00]	0.001

Median [lower quartile, upper quartile] are listed.

Wilcoxon rank-sum test was used to evaluate for significance.

*: p<0.05

Max: daily maximum PEF, Min: daily minimum PEF, Noon-morning: (noon PEF)-(morning PEF), Evening-morning: (evening PEF)-(morning PEF), Night-morning: (night PEF)-(morning PEF).

Table 4 Comparison of average PEF between rest days and work days at new workplace.

	Rest Days	Work Days	p-value
	12	14	
Mornin	515.00 [510.00, 520.00]	515.00 [510.00, 520.00]	0.838
Noon	520.00 [520.00, 530.00]	520.00 [520.00, 520.00]	0.26
Evening	520.00 [520.00, 520.00]	520.00 [520.00, 520.00]	0.944
Night	520.00 [520.00, 520.00]	520.00 [520.00, 520.00]	0.692
Max	520.00 [520.00, 530.00]	520.00 [520.00, 520.00]	0.26
Min	515.00 [510.00, 520.00]	515.00 [510.00, 520.00]	0.838
Diurnal variation	1.90 [1.42, 1.92]	1.90 [0.00, 1.92]	0.801
Noon-morning	10.00 [7.50, 10.00]	10.00 [0.00, 10.00]	0.563
Evening-morning	5.00 [0.00, 10.00]	10.00 [0.00, 10.00]	0.721
Night-morning	5.00 [0.00, 10.00]	5.00 [0.00, 10.00]	1

Median [lower quartile, upper quartile] are listed.

Wilcoxon rank-sum test was used to test for significance.

Max: daily maximum PEF, Min: daily minimum PEF, Noon-morning: (noon PEF)-(morning PEF), Evening-morning: (evening PEF)-(morning PEF), Night-morning: (night PEF)-(morning PEF).

職業性喘息の診断にピークフローの連続測定が有効であった小麦粉喘息の1例

PEFの測定の時期について、Table 5Aに示す如く、症状が落ち着いた治療後4週目初日から2週間測定した場合は、休日と就労日で、いずれの項目でも両群間に差はなかった。Table 5Bに示す如く、症状が落ち着いた治療後4週目初日から4週間測定した場合は、昼

と夜のPEF値、昼と朝のPEF値の差に、両群で有意差が認められた。しかし、同じ4週間でもPEF値が治療により徐々に改善している治療開始直後からの4週間では、両群で有意差は認められなかった (data not shown)。

本症例では、PEFの測定開始後37週目に

Table 5

A. Comparison of PEF between rest days and work days during the first 2 weeks after PEF stabilization

	Rest Days	Work Days	p-value
	3	11	
Mornin	490.00 [485.00, 500.00]	500.00 [485.00, 500.00]	1
Noon	500.00 [490.00, 505.00]	490.00 [480.00, 500.00]	0.423
Evening	500.00 [490.00, 500.00]	490.00 [480.00, 500.00]	0.808
Night	510.00 [495.00, 510.00]	490.00 [490.00, 500.00]	0.377
Max	510.00 [495.00, 510.00]	500.00 [490.00, 500.00]	0.466
Min	490.00 [485.00, 495.00]	490.00 [480.00, 495.00]	0.807
Diurnal variation	1.96 [0.98, 2.94]	2.00 [0.98, 2.02]	0.874
Noon-morning	0.00 [0.00, 5.00]	0.00 [-10.00, 0.00]	0.275
Evening-morning	0.00 [-5.00, 5.00]	0.00 [-5.00, 5.00]	0.934
Night-morning	0.00 [0.00, 10.00]	0.00 [0.00, 5.00]	0.435

Median [lower quartile, upper quartile] are listed.

Wilcoxon rank-sum test was used to test for significance.

Max: daily maximum PEF, Min: daily minimum PEF, Noon-morning: (noon PEF)-(morning PEF), Evening-morning: (evening PEF)-(morning PEF), Night-morning: (night PEF)-(morning PEF).

B. Comparison of PEF between rest days and work days during the first 4 weeks after PEF stabilization

	Rest Days	Work Days	p-value
	7	21	
Mornin	500.00 [495.00, 500.00]	500.00 [490.00, 500.00]	0.954
Noon	500.00 [500.00, 505.00]	490.00 [480.00, 500.00]	0.027*
Evening	500.00 [495.00, 500.00]	490.00 [480.00, 500.00]	0.142
Night	510.00 [500.00, 510.00]	500.00 [490.00, 500.00]	0.043*
Max	510.00 [505.00, 510.00]	500.00 [490.00, 510.00]	0.084
Min	500.00 [490.00, 500.00]	490.00 [480.00, 500.00]	0.169
Diurnal variation	1.96 [1.96, 2.92]	2.00 [1.96, 2.04]	0.666
Noon-morning	0.00 [0.00, 5.00]	-10.00 [-10.00, 0.00]	0.012*
Evening-morning	0.00 [-5.00, 5.00]	-10.00 [-10.00, 0.00]	0.172
Night-morning	10.00 [0.00, 10.00]	0.00 [-10.00, 0.00]	0.06

Median [lower quartile, upper quartile] are listed.

Wilcoxon rank-sum test was used to test for significance.

*: p<0.05

Max: daily maximum PEF, Min: daily minimum PEF, Noon-morning: (noon PEF)-(morning PEF), Evening-morning: (evening PEF)-(morning PEF), Night-morning: (night PEF)-(morning PEF).

偶然にも職場での機械トラブルによる小麦粉への大量曝露があった。Fig2に示す如く、大量曝露当日の昼のPEF値から急激な低下が観察され、その影響は、およそ1週間続いたあとほぼ元に戻った。アレルゲン特異的環境誘発試験を行ったのと同じ状態が観察され、本症例の小麦粉喘息において、連続PEF測定から職業性喘息とした診断を裏付けるものとなった。

考察

本症例は、職業性喘息の疑われる患者の診断における、休日と就労日の連日のPEF測定の有用性を検討したものである。病歴から職業性小麦粉喘息が疑われ、確定診断をおこなうために、朝・昼・夕・夜のPEFの測定を依

頼した。初めの3週間は症状が安定しなかったため、症状が安定してから10週間のPEFの値について統計解析を行った。その結果、就労日の昼・夕・夜のPEF値は、休日に比べて有意に低下していることが明らかとなった。さらに、小麦花粉に対する特異的IgE抗体も存在すること、小麦粉への大量曝露によりPEF値が低下したことなどから、職業性小麦粉喘息と診断でき、連続PEF測定は職業性喘息診断に有用であることが示された。

PEF測定では、測定の際本人の努力性呼吸が必要なため、信頼性の面で問題はあがるが、適切な指導による訓練をおこない、患者の協力が得られた場合には、PEF値を毎日記録するのは極めて有用で、就労日と休日で、1日に4回ピークフローを測り、症状と使用薬剤

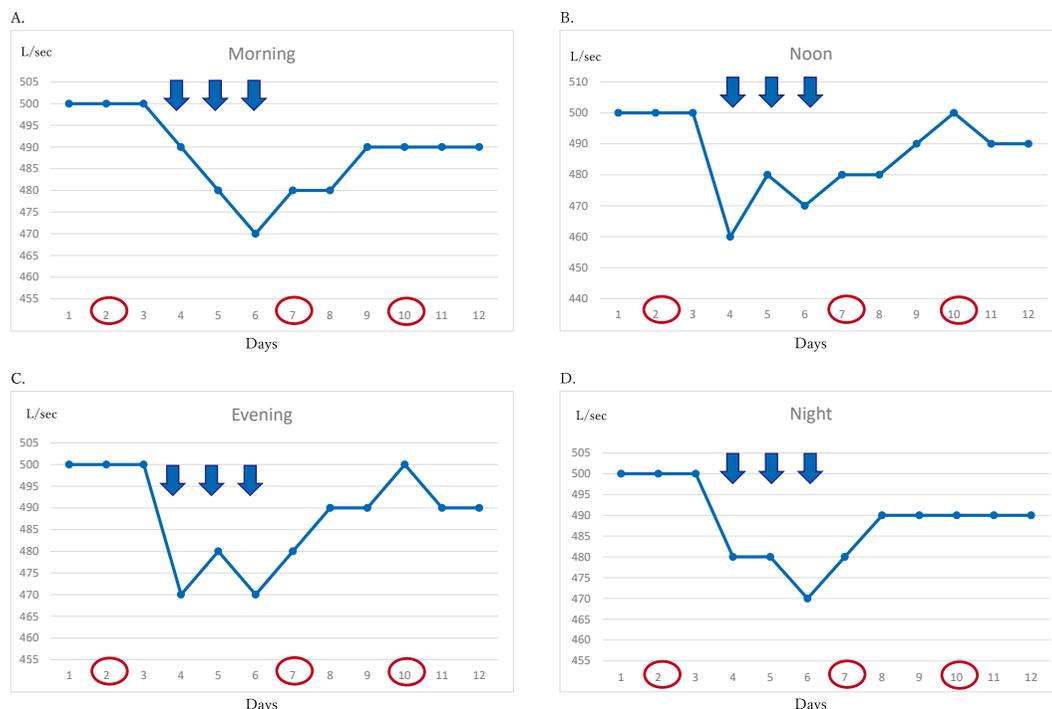


Fig2. Change in PEF after inhalation of a large amount of flour due to machine malfunction.

A: Morning, B: Noon, C: Evening, D: Night
 ↓: Days of exposure to a large amount of flour
 ○: Rest Days

を記録することにより、感度は73%、特異度は100%となる³⁾。ピークフローの記録期間としては4週間で、感度は81.8%、特異度は93.8%と高く、2週間だと感度は70%、特異度は82.4%に低下する⁴⁾。システムティックレビューでも、休日および就労日での継続的なピークフローの測定は、最も有用な方法であり、感度は82%、特異度は88%になる⁵⁾。本症例でも、Table 5Aに示したごとく、安定期に入ってからの2週間では両群に有意差は出なかったが、ガイドラインなどで推奨される4週間の測定で、Table 5Bに示す如く有意差が認められるようになった。2週間ではやはり測定回数の不足が、統計上有意差が出にくい原因と考えられる。また、データは示さなかったが、治療開始直後からの4週間では、治療によりPEF値の改善が認められ、改善によるPEF値の変化が大きいため、就労日と休日のPEF値という2群間比較では統計上有意差が認められなかったと思われる。Table 3に示す如く、10週測定すると多くの項目に有意差があるので、測定期間はなるべく長いほうが良いが、やはり、少なくとも4週間以上の測定が必要と思われた。PEFが安定化すると2群間で有意差が出ないのではないかと危惧されたが、安定期でもアレルギー曝露により、PEF値は低下する事が示された。

治療に関しては、通常の喘息治療を十分に行うことと、本症例のような感作物質誘発職業性喘息においては、極めて微量のアレルゲンでも喘息症状が惹起される可能性があるため、配置転換などによるアレルゲンからの完全回避が原則である¹⁾。しかし、職業なので、なかなか転職は難しい。ICS/LABAの使用で、症状が落ち着いていれば、肺機能の低下を防げるか否かは、議論のあるところであったが^{6), 7)}、最近Cochraneからシステムティックレビューが発表された⁸⁾。ほぼすべて感作物質誘発性職業性喘息患者を対象とした研究で、原因物質からの曝露回避と曝露低減の両

群で、曝露継続群と比較して喘息症状が改善した。また、2019年までの論文・報告書からのメタアナリシスでは、4.5年の平均追跡期間において、曝露継続群と比較して、曝露回避群では、症状および肺機能が改善する可能性が高い。また、曝露軽減群では、曝露継続群よりも症状の改善が見られたが、肺機能については両群に差はなかった。曝露回避群と低減群を比較すると、低分子量薬剤に曝露された患者群では、症状改善と肺機能の改善の両方で曝露回避群の方が有利であったが、失業リスクは曝露回避群で、曝露低減群より大きかった。曝露回避群は、失業のリスクを高める可能性があるため、喘息管理において、曝露からの回避または低減の潜在的な臨床的利益と失業による潜在的な有害作用のバランスを慎重にとる必要がある⁸⁾。一方、職場でのマスクなどの防護具の着用は、一定の効果があるとされている¹⁾。本症例でも、マスクとICS/LABAの使用により、就労日も呼吸器症状はほとんど無く、仕事も支障なくできており、FeNOも正常化している。しかし、職場でのアレルゲン曝露量が多量だと、防ぎきることはできない。また、本症例で示したように、仕事を継続している限り、安定期でも就労日は昼以降PEF値の低下が認められた。Table 4に示すように、転職をして小麦粉への曝露が無くなって、初めて休日と就労日で昼以降のPEF値に差が無くなったことを考えると、曝露を受け続ければ、長期的には肺機能の低下などが引き起こされる可能性が十分危惧され、できれば原因アレルゲンからの回避が必要と思われた。しかし、転職や配置転換が難しい場合は、適切な喘息治療を行い、マスク着用や職場環境改善によりアレルゲンの吸入を極力抑えながら、PEF測定や肺機能検査などのモニターを根気よく続け、もしPEF値や肺機能などの低下が持続するならば、配置転換や転職などを再度考慮する必要がある。

結論

職業性喘息の診断とコントロール状態の把握にピークフローの連続測定は有用である。

謝辞

本報告の内容は、第51回日本職業・環境アレルギー学会総会（金廣有彦会長）の一般演題で、口演したものである。関係者各位に深謝いたします。

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

参考文献

- 1) 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016 作成委員会. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016. 協和企画, 東京, 2016.
- 2) Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**: 280-305.
- 3) Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, L'Archeveque J, Chan-Yeung M, Malo JL. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 827-32.
- 4) Anees W, Gannon PF, Huggins V, Pantin CF, Burge PS. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J* 2004; **23**: 730-4.
- 5) PS. MVJMB. A Systematic Review of Serial Peak Expiratory Flow Measurements in the Diagnosis of Occupational Asthma. *Ann Respir Med*. 2010; **1**: 31-44.
- 6) Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L et al. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest* 1999; **115**: 249-56.
- 7) Marabini A, Siracusa A, Stopponi R, Tacconi C, Abbritti G. Outcome of occupational asthma in patients with continuous exposure: a 3-year longitudinal study during pharmacologic treatment. *Chest* 2003; **124**: 2372-6.
- 8) Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **10**: CD006308.

A case of flour asthma in which continuous peak flow measurement was effective in the diagnosis of occupational asthma.

A case of flour asthma in which continuous peak flow measurement was effective in the diagnosis of occupational asthma.

Naoto Fueki¹⁾, Hidenori Yamada¹⁾, Jun Takise¹⁾, Yasuhiko Koga²⁾
Takeshi Hisada³⁾, Kunio Dobashi¹⁾

1)Jobu Hospital for Respiratory Diseases.

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

3) Gunma University Graduate School of Health Sciences

Abstract

A man in his thirties presented to our hospital in 20XX with a 2-week history of cough and dyspnea, which were worse at night. Auscultation and pulmonary function tests were normal, but FeNO was elevated at 50 ppb and his total IgE level was 157 IU/ml. He had positive specific IgE antibodies for HD, cedar, beech, alder, cypress, birch, ragweed, chamomile, and wheat(pollen). The patient had been working for a pasta manufacturing company for 12 years, which exposed him to large amounts of flour at work. He started treatment with vilanterol/fluticasone furoate at a daily dose of one inhalation and was instructed to measure his peak expiratory flow(PEF) four times a day(morning, noon, evening, and night) using a peak flow meter.

PEF improved gradually after treatment initiation and reached a stable state within about 3 weeks. A comparison of PEF values on work days and rest days during the 10-week period from the 4th to 13th week after PEF stabilization revealed that PEF values were significantly lower on work days than on rest days in the afternoon, evening, and night. Moreover, the difference in PEF values from day to morning, evening to morning, and night to morning was significantly lower on work days. In particular, PEF tended to be lower in the afternoon and evening than in the morning on work days, contrary to rest days. When the patient changed his job and was no longer exposed to flour, there was no significant difference in any of the PEF items between the two groups.

Continuous measurement of PEF at home and at work was useful for diagnosing occupational asthma and understanding the control status.

Key words:

occupational asthma, wheat flour, serial peak flow measurement, workplace environment.

症例報告

ペットの餌に含まれるカイコガサナギが原因と考えられたアレルギー性鼻炎の1例

加部明日香¹⁾, 八見逸平¹⁾, 緒方善政¹⁾, 會田啓介¹⁾, 白神梨沙¹⁾
萩谷政明¹⁾, 森 美紀²⁾, 長瀬洋之²⁾, 山口正雄¹⁾

1) 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科(呼吸器)

2) 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

要 旨

症例は鼻炎症状の原因精査を希望して来院した20歳代女性。スギ花粉症の既往あり。1年前からペットとしてハリネズミを飼い始め、乾燥ミールワーム主体の餌を4種類使用しており、そのうち2種類は乾燥カイコガサナギを含んでいた。受診の1ヶ月前から在宅時に水様性鼻漏、鼻閉、くしゃみが生じるようになった。特異的IgEはスギ、ダニ (*D. p.*)、ガが陽性、ミールワームは陰性。在宅時限定の症状のため、カイコガサナギを主要なアレルゲンとするアレルギー性鼻炎と診断した。餌との接触を極力減らし症状は軽減傾向となった。本来住居環境に存在しないはずの昆虫類が、小動物の餌として自宅に持ち込まれてアレルゲンとなりうることに留意する必要がある。

キーワード：ペットの餌、カイコ、カイコガサナギ、アレルギー性鼻炎、ガ特異的IgE

緒言

養蚕業に伴いカイコ (学名 *Bombyx mori*) やカイコガの虫体や排泄物あるいは絹に感作されて鼻炎や喘息が生じることがあり、歴史的に代表的な職業性アレルギー性気道疾患の一つとされる¹⁾。養蚕業の従事者数の減少と作業環境管理の改善によって国内で新規の報告

は見られない。一般に昆虫アレルゲンの分布は、昆虫が住みついている場所に基づいて屋内・屋外あるいは職場などに分類されている¹⁾。しかし現代の生活様式の多様化に伴って、昆虫アレルゲンが想定外の場所に分布することがある²⁻⁴⁾。今回、カイコアレルギーが一般家庭で起こりうることを報告する。

〒299-0111

千葉県市原市姉崎3426-3

帝京大学ちば総合医療センター
第三内科 (呼吸器)

TEL : 0436-62-1211

FAX : 0436-62-7340

E-mail : asukabe02@gmail.com

症例

20歳代、女性。

主訴：鼻炎症状の原因精査を希望して受診。

既往歴：スギ花粉症で軽微な症状が生じる。喘息や食物アレルギー、アトピー性皮膚炎はない。

職業：事務職。

生活歴：喫煙歴なし、機会飲酒。

臨床経過：1年前からペットとしてハリネズミを飼い始め、乾燥ミールワーム主体の餌を4種類使用していた（原形をとどめるものと、種々の成分を粉々にしてペレット状に固めたもの）。餌のうち2種類は乾燥カイコガサナギを含んでいた。受診の1ヶ月前から在宅時に水様性鼻漏、鼻閉、くしゃみが生じるようになり、精査を希望して春の時期に受診した。これらの症状は天候とは関連なく、眼症状、下気道症状、皮膚症状は伴わなかった。職場で症状が誘発されることはなかった。検査（表1）：好酸球数は正常。総IgEは増加、特異的IgEはスギ、ダニ（*D. p.*）、ガで陽性であったが、ユスリカ、ミールワーム（後日判明）は陰性。当初はミールワームアレルギーを疑い、乾燥ミールワーム餌を用意して、ブリックテストを行ったところ、3種類の餌のうち2種類で反応なし、1種類で通常の陽性基準（膨疹径3mm以上）に達しないが、膨疹2×2mm、紅斑4×3mmと弱い反応がみられたので（図1、3番）、ミールワームが原因の可能性があると考えた。そこで乾燥ミールワーム（他の品目は混ざっていない純粋品）と生

理食塩水を用いて抽出液を作成し、患者血清を用いて好塩基球ヒスタミン遊離試験（後述）を行ったところ、乾燥ミールワームの抽出液は陰性であった。また、ミールワーム特異的IgE陰性の結果も同時期に判明した。これら一連の検査結果から、我々はミールワームが原因とは断定できないと考えなおした。ブリックブリックテストで弱い反応を生じたミールワーム餌の成分を患者に問い合わせたところ、ミールワームが主体であるが他にも多数の材料が混合されている餌であること、その餌の中から乾燥ミールワーム虫体を取り出して皮膚テストに持参したことが判明した。この混合餌のうち昆虫成分はミールワームとカイコガサナギであり、その他にはリンゴ、小麦粉、大豆タンパク質などヒトの食事に用いられている食材であり、患者がアレルギー症状を生じるような食材はなかった。血液検査でガ特異的IgE（カイコガを用いた測定系）が陽性であった結果と併せると、カイコガサナギが原因の可能性もありうると考えた。皮膚テストで弱い反応がみられたことは、ミールワーム虫体の表面にカイコガサナギ（乾燥品は脆くて粉末が散乱しやすい）が付着していたのであれば説明がつく。我々は追加検査

表1 血液検査結果（特異的IgEの単位はUA/mlまたはIU/ml）

血算	免疫	
WBC 3900 / μ l	IgE	319 IU/ml
Neut 54.0 %	特異的IgE	数値(スコア)
Eos 3.5 %	ヤケヒョウヒダニ	1.18 (2)
Bas 1.0 %	ハウスダスト1	1.92 (2)
Mono 5.5 %	スギ	45.7 (4)
Lym 36.0 %	ヒノキ	0.20 (0)
RBC 442 × 10 ⁴ / μ l	ハンノキ	<0.10 (0)
Hb 12.9 g/dl	カモガヤ	<0.10 (0)
Ht 38.9 %	マウス上皮	<0.10 (0)
Plt 20.4 × 10 ⁴ / μ l	ガ	7.16 (3)
	ミールワーム	<0.10 (0)
	ゴキブリ	0.10 (0)
	ユスリカ	0.11 (0)

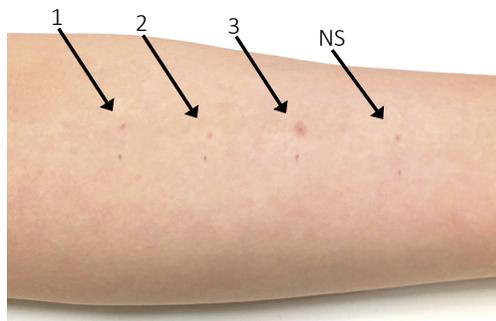


図1 ブリックブリックテストの結果。1, 2は乾燥ミールワームから成る餌、3は乾燥ミールワームの混合餌から取り出した乾燥ミールワームを用いて、生理食塩水で湿らせてブリックブリックテストを行った。健常対照1名では皮膚反応は全くみられなかった。

として、ミールワーム混合餌のうちカイコガサナギのみ取り出したものと、新たに購入した乾燥カイコガサナギの2つから抽出液を作成して好塩基球ヒスタミン遊離試験を行ったが、いずれの抽出液も自己蛍光が強くて判定不能の結果であった。

ミールワームアレルギー症例において特異的IgEが陽性であったとの報告⁴⁾、好塩基球ヒスタミン遊離試験陰性の結果は信頼性が高いという我々の経験、および本症例の血液検査結果を総合すると、本症例におけるアレルゲンはミールワームではなくカイコガサナギであろうと判断した。鼻炎症状が自宅に限定していることも併せ、本症例における主要なアレルゲンはカイコガサナギと推定することを患者に説明した。患者は追加の検査(負荷試験など)を希望せず、今後の生活指導を望むとのことであった。

ペットの食いつきが良いカイコガサナギを含む餌を全面的に中止する事に対して患者は難色を示した。そこでカイコガサナギを含む餌の比率を少なくするよう、そしてカイコガサナギを含む餌を与えたり飼育ケージを掃除したりする作業を自分では行わないよう指導し、抗ヒスタミン薬内服も行うことで症状の軽減を認めている。

好塩基球ヒスタミン遊離試験の概説：既報の方法で行った⁵⁾。患者に実験内容を説明し、同意を頂いたのち採血し血清を得た。患者血清と健常人の末梢血好塩基球を用いて受身感作実験を行った。具体的には健常人の末梢血9mL当たり、0.1 M EDTA溶液1mLと5%デキストラン溶液2.5mLを加えて混和した後、1時間ほど静置し、白血球を含む上層を採取した。受身感作処理については、乳酸緩衝液(pH 3.7)を用いて好塩基球表面のIgEを除去した上で、細胞と患者血清を混合し1時間室温静置した。細胞を洗浄後に、乾燥ミールワームを生理食塩水で抽出した液の希釈系列、あるいは乾燥カイコガサナギを抽出した液の

希釈系列を混合し、37°C 45分後に上清を回収し、後日オートアナライザーでヒスタミン測定を行った。乾燥ミールワーム抽出液ではヒスタミン遊離は生じなかった。乾燥カイコガサナギでは、受身感作を行った好塩基球・行わない好塩基球とで同等の強い蛍光が検出され、抽出液自体が発する蛍光によってヒスタミン測定に干渉した(ヒスタミン遊離結果は判定不能)と判断した。

考察

ハリネズミの餌に含まれるカイコガサナギが、アレルギー性鼻炎の主要なアレルゲンと考えられた1例を報告した。ハリネズミは食虫目ハリネズミ科に分類され、ネズミが属する齧歯目とは別である。食虫目のハリネズミやモグラなどに対する特異的IgE抗体は測定系が樹立されておらず、これらの動物に対する過敏症の有無を調べるのは容易でない。本症例ではアレルギー性鼻炎症状が在宅時に限定していて、餌に含まれるカイコガサナギの成虫であるカイコガに対して感作が見られたことから、主要なアレルゲンはカイコガサナギと推定した。

本症例が使っていた餌の主成分は乾燥ミールワームであった。最近我が国でミールワームアレルギー症例が報告された⁴⁾。この報告例においては、ペットのモモンガに咬まれてアナフィラキシーを発症したが、精査の結果餌のミールワームが原因であり、ミールワーム特異的IgE抗体は陽性であった。これに対し本症例では、ペットの餌の主成分は乾燥ミールワームであったが、特異的IgE抗体、好塩基球ヒスタミン遊離試験ではミールワームに反応が見られず、また、プリックプリックテストでみられた弱い反応は他のアレルゲンタンパクの付着に起因すると考えて、ミールワームはアレルゲンではないと判断した。

ガ特異的IgE抗体検査では、カイコガが検査に用いられており、他のガとも交差性があ

ることが知られている⁶⁾。国内の通年性アレルギー性鼻炎や喘息患者における感作アレルゲンの検討では、ヒョウヒダニやハウスダストに対する感作が高率で見られるが、ガの感作率も高いことが知られている⁷⁻¹¹⁾。ガは屋内・屋外ともによく見かけるありふれた存在であり、虫体や鱗粉がアレルゲンとなる⁸⁾。従来、ガを一般の人々が自宅に呼び込むとは想像もできなかった。しかし近年ペットの普及とともに餌の成分が多様化し、ガの幼虫やサナギを自宅に持ち込む結果感作が成立しアレルギー症状が生じうることは見逃せない。カイコガのアレルゲンとしてよく知られているarginine kinase (Bom m 1) は幼虫で発現が多く、サナギ、ガと成長するにつれて減少すること、カイコガサナギとカイコガではタンパク組成および含有アレルゲンは似ているが、一部違いがみられることが報告されている¹²⁾。カイコガサナギについては、「過去の職業性吸入アレルゲン」^{1, 13)}「稀な食物アレルゲン」^{2, 3)}としてだけでなく、小動物飼育家庭における吸入アレルゲンとして注視する必要がある。

なお本症例では、ハリネズミの針に触れても皮疹を生じないとのことであるが、ハリネズミがアレルゲンであるかについて追加検査を行っていない。これは、国内外でハリネズミアレルギーの報告がなく、特異的IgE測定系が樹立されていないこと、本症例の鼻炎症状がカイコガサナギによるものとして矛盾しない結果であったことが理由だが、ハリネズミアレルギーが否定された訳ではない。今後カイコガサナギを十分に回避しても鼻炎症状が残存する場合には、本人と相談の上でハリネズミの皮膚・針の抽出液あるいは尿を用いたブリックテストを検討したい。

結語

ハリネズミの餌に含まれるカイコガサナギが主要なアレルゲンと考えられた、アレルギー

性鼻炎の1例を報告した。カイコガサナギは過去の職業性アレルゲンと見なされてきたが、現代においてペットの小動物の餌に含まれるため、飼育家庭では吸入アレルゲンとなりうることに注目する必要がある。

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

文献

- 1) Fukutomi Y, Kawakami Y. Respiratory sensitization to insects: Species, components and clinical symptoms. *Allergol Int* 2021; 70: 303-12.
- 2) 島崎綾子、山下和範、原 哲也、ほか。ボンデギによるアナフィラキシーの1症例 (会議録)。*蘇生* 2015; 34: 240.
- 3) 小松崎恵子、橋場容子、古家 正、ほか。蚕の蛹によるアナフィラキシーショックの1例 (会議録)。*アレルギーの臨床* 2017; 37: 1406.
- 4) Seshimo H, Ito T, Egusa C, et al. A case of anaphylactic shock induced by mealworm antigen in the bite of a Japanese flying squirrel. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: e519-20.
- 5) Tanaka Y, Nakase Y, Yamaguchi M, et al. Allergy to formaldehyde: basophil histamine-release test is useful for diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164: 27-9.
- 6) Kino T, Chihara J, Fukuda K, et al. Allergy to insects in Japan. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 857-66.
- 7) 荻野 敏、入船盛弘、洪 蘇玲、ほか。大阪大学における鼻アレルギーの現況 (第15報) - 鼻アレルギー患者における昆虫抗原皮内反応成績。 *日耳鼻* 1990; 93: 1200-6.
- 8) Araujo LML, Souza C, Zanchin NIT, et al. Identification of the major allergenic proteins from silkworm moth (*Bombyx mori*) involved in respiratory allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020; 48: 597-602.
- 9) Araujo LML, Filho NAR, Riedi CA. Respiratory allergy to moth: the importance of sensitization to *Bombyx mori* in children

- with asthma and rhinitis. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 80: 176-81.
- 10) 大平大介, 志賀 守, 桑原和伸, ほか. ゴキブリを含む昆虫アレルギーの成人気管支喘息患者における重要性. *職業・環境アレルギー誌*. 2013; 20: 59-68.
- 11) 奥田 稔, 宇佐神篤, 伊藤博隆, ほか. アレルギー性鼻炎における昆虫アレルギーの全国調査. *日耳鼻* 2002; 105: 1181-8.
- 12) He W, Li S, He K, et al. Identification of potential allergens in larva, pupa, moth, silk, slough and feces of domestic silkworm (*Bombyx mori*). *Food Chemistry* 2021; 362: 130231.
- 13) 日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会監修. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2016. 2016. 協和企画。

A case of allergic rhinitis sensitized with silkworm chrysalis used as pet food for the hedgehog

Asuka Kabe¹⁾, Ippei Yachigo¹⁾, Yoshimasa Ogata¹⁾,
Keisuke Aita¹⁾, Risa Shiragami¹⁾, Masaaki Hagiya¹⁾, Miki Mori²⁾,
Hiroyuki Nagase²⁾, Masao Yamaguchi¹⁾

1) Division of Respiratory Medicine, Third Department of Medicine, Teikyo University Chiba Medical Center

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

Abstract

Here we report a woman in her twenties with allergic rhinitis sensitized with an unexpected allergen included in pet food for the hedgehog. She started to keep the pet hedgehog one year before, and her allergic rhinitis began one month before. Her symptoms occurred only in her home. The pet food consisted mainly of dried mealworm; dried silkworm chrysalis was also included in it. Her blood test showed positive specific IgE antibody for silkworm moth but not for mealworm. Prick-prick test showed negative results for pellets made from dried mealworm, and a weak reaction against dried mealworm taken from a pet food bag containing mealworm and silkworm chrysalis. Basophil histamine release test showed negative results for mealworm. We thus concluded that her allergic rhinitis symptoms came from hypersensitivity to silkworm chrysalis, and not to mealworm. Silkworm and the chrysalis are historically known as an occupational allergen, related to sericultural industry. However, in recent years, diversity in pets and pet foods results in increased opportunity of introducing insects in our environment; thus we may need to pay attention to such insect allergens potentially related to IgE-mediated airway allergy.

Key words:

pet food, silkworm, silkworm chrysalis, allergic rhinitis, moth-specific IgE

日本職業・環境アレルギー学会会則

制定 平成 5. 7. 24

改訂 平成 15. 7. 13

第一章 総 則

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

第二章 会 員

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

第三章 役 員

- 第十条 本会に次の役員を置く。
- | | |
|-----|-----|
| 会 長 | 1名 |
| 理事長 | 1名 |
| 理 事 | 若干名 |
| 評議員 | 若干名 |
| 監 事 | 2名 |
- 第十一条 会長は本会を代表し総会及び学術集会の運営に当り評議員会、及び総会の議長となる。会長の選考は理事会で推薦し、評議員会の議を経て総会で決定する。その任期は前期総会終了時に始まり、当期総会終了時に終る。

第十二条

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

第四章 財 務

第十三条 本会の経費は次の収入による。

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

第十四条 会費は年額5,000円とする。

第十五条 本会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日に終わる。

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

第五章 集 会

第十七条 会長は年一回以上、総会及び学会を招集する。

付 則

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

名誉会員内規

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

日本職業・環境アレルギー学会役員

【役員】

理事長	土橋 邦生				
理事	石塚 全	岡野 光博	相良 博典	佐藤 一博	佐野 博幸
	杉浦真理子	玉置 淳	東田 有智	永田 真	中村 陽一
	新實 彰男	久田 剛志	堀口 高彦	山口 正雄	横山 彰仁
	吉原 重美				
監事	足立 満	松永佳世子			

【評議員】

浅野浩一郎	石塚 全	岩永 賢司	岡野 光博	金廣 有彦
川部 勤	黒澤 一	古賀 康彦	相良 博典	佐藤 一博
佐野 博幸	白井 敏博	杉浦真理子	高山かおる	谷口 正実
玉置 淳	鶴巻 寛朗	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
放生 雅章	保澤総一郎	堀口 高彦	松瀬 厚人	村木 正人
矢寺 和博	矢富 正清	山口 正雄	横山 彰仁	吉原 重美
和田 裕雄	渡邊 直人			

以上任期：令和4年6月19日～令和7年総会日まで

【委員会】

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		

(以上五十音順)

【名誉会員】

伊藤 幸治	中島 重徳	宮本 昭正	池澤 善郎	宇佐神 篤
上田 厚	浅井 貞宏	大田 健	眞野 健次	岸川 禮子
末次 勸	松下 兼弘	中村 晋		

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英文論文(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. 論文の構成
 - (a) 原著論文は、①タイトルページ、②key words と略語一覧、③和文抄録、④緒言、⑤研究対象、方法、⑥結果、⑦考察、⑧謝辞、⑨引用文献、⑩図の説明文、⑪英文抄録を、①～⑪の順序で構成し、それぞれ改頁して記載する。ページを記入する。
 - (b) 速報の構成は原則として原著論文に準ずる。症例報告は⑤、⑥を症例呈示として記載する。総説(ミニレビュー、特集等)の構成は別に定める。
5. 原稿の作成

原稿の作成にあたっては次の諸点に留意されたい。

原稿はA4判用紙にダブルスペース(行間を1行分あける)で入力し、余白を上下左右各30mmとること。明朝体12ポイントで、1ページ600字程度とする。数字及び英字は半角文字で入力する。通してページ番号を入れること。

 - (a) タイトルページ(1ページ目)

論文の種類(「原著」、「症例報告」など)、表題(略語を用いないこと)、著者名(ふりがなつき)、所属機関名、簡潔表題(brief title for a running head、40字以内)、代表者の連絡先(住所、電話、FAX、E-mail address)を原稿1枚目に明記すること。

なお共著者は実際の共同研究者に限り、過多とならぬよう注意すること。
 - (b) 2ページ目

論文中のkey words(日本語・英語で5語以内)、および原稿中の略語(全綴り明記)をABC順に配列し、原稿第2枚目に一括記載すること。
 - (c) 抄録(3ページ目)

原著、速報及び症例報告には簡明な和文抄録(500字以内)と、それに対応する英文抄録(500語以内)を必要とする。

抄録は構造化抄録(structured abstract)とし、背景・目的(Background)、方法(Methods)、結果(Results)、結語(Conclusion)等に分けて記載する。但し、症例報告は必ずしもstructured abstractでなくてもよい。
 - (d) 記述は現代かなづかい、かな交り、横書きとし、簡明を期すること。
 - (e) 略語はb項のほか、文中初出のものは全綴りの後()内に記し、原則として新しい略語を用いないこと。

ただし、止むを得ない場合は国際刊行物を参照し、適切な略語を選ばれたい。

 - (f) 外来語および外国人名で慣用訳のないものは原字そのままを用いること。動物、植物、細菌などの学名はアンダーラインを付し(印刷の場合イタリック体とするため)、2命名法によって属名の最初の

1字のみは大文字にすること。

文中の外来語は固有名詞(人名、商品名など)を除き、原則として小文字を使用すること。

- (g) 薬品名は一般名で記載する(商品名を記載する必要がある場合には初出時に一般名に続け[®]と記載する)。
- (h) 度量衡の単位にはm、cm、mm、 μ 、nm、pm:l、ml、 μ l:kg、g、mg、 μ g、ng、pg:xgなどを用い、各符号の後に省略記号(・)をつけないこと。
- (i) 数を表すにはすべて算用数字を用いるが、成語はそのまま用いること。(例:一般、同一、1回、1度)
- (j) 英文原稿の構成は和文原稿に準じる。
- (k) 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(英文では、Fig.1、Table1)のごとく、それぞれに一連番号を付し、挿入箇所を本文に記載する。
- (l) 図、表、写真等のカラーでの投稿を可能とし、カラー投稿はカラー掲載(電子版)とする。
カラー掲載を希望しない場合、白黒で投稿すること。
- (m) 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。
- (n) 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名を超える場合には最初の3名を記し、あとは「ほか」(英文ではet al.)とする。

[記載例]

<学術雑誌> 著者名. 表題. 雑誌名 発行年(西暦): 巻: 初頁-終頁

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

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

- 1) 石崎達. 職業アレルギーの疫学. 職業アレルギー研究会編. 職業性喘息. 東京: 朝倉書店, 1976: 1-16.
- 2) Williams DA. The 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。

6. 原稿の投稿は、本文、図、表についてそれぞれファイルを作成し、電子メールにファイル添付で送付する。

または電子メディア (CD・USBメモリー) に保存したものを下記へ送付する。その際は送付記録が残る方法で送付すること。

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&Fax : 027-220-8944
E-mail : hisadat@gunma-u.ac.jp

7. 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。
8. 著者校正は、原則として初校1回のみとする。
9. 投稿原稿の掲載料は、筆頭著者または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。
10. 別冊は50部までを無料とし、それ以上の部数については実費を著者負担として申し受ける。
11. 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。
12. 掲載論文は学会ホームページにて、学会員に対しオンライン公開する。
13. 本誌に掲載された論文等の著作権は、本学会に帰属する。
14. 電子版掲載論文をオリジナルとする。

日本職業・環境アレルギー学会編集委員会

(様式 2-B)

日本職業・環境アレルギー学会刊行誌におけるCOI申告書

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、投稿時点の前の年から過去3年間に対象に、発表内容に関係する企業・組織または団体とのCOI状態を記載すること)

項目	該当の状況	有に該当する場合、著者名:企業名などの記載
① 報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・無	
② 株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・無	
③ 特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有・無	
④ 講演料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑤ 原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑥ 研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が100万円以上	有・無	
⑦ 奨学(奨励)寄附などの総額 1つの企業・団体からの奨学寄附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100万円以上	有・無	
⑧ 企業などが提供する寄附講座 (企業などからの寄附講座に所属している場合に記載) *実質的に使途を決定し得る寄附金の総額が年間100万円以上のものを記載	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

筆頭著者署名: _____

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第30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5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. 30 No. 2

May 2023

REVIEWS :

Pathological diagnosis of hypersensitivity pneumonia	K. Tabata	(1)
pollen-food allergy syndrome in Children	M. Katou, et al.	(13)
Respiratory diseases caused by industrial chemicals: basic research for molecular mechanisms of carcinogenesis	Y. Hiraku	(21)
Clinical Update on Hypersensitivity Pneumonitis: Focusing on Evaluation of Occupational and Environmental Exposures	T. Tateishi	(29)
Environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis	Y. Koga, et al.	(39)

ORIGINALS :

Comparison of clinical characteristics of <i>Anisakis</i> allergy cases classified by occupation	S. Suzuki, et al.	(49)
---	-------------------	------

CASE :

The utility of the Self Grow-up Egogram (SGE) for stress management in patients with respiratory diseases	E. Fujita, et al.	(61)
A case of flour asthma in which continuous peak flow measurement was effective in the diagnosis of occupational asthma.	N. Fueki, et al.	(69)
A case of allergic rhinitis sensitized with silkworm chrysalis used as pet food for the hedgehog	A. Kabe, et al.	(79)