

ISSN 1342-3401

日本職業アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL
ALLERGY

OEA

Vol.4 - 2

1997年3月

JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL ALLERGY

日本職業アレルギー学会

目 次

[総 説]

ライフスタイルとアレルギー予防	森本 兼義	1
コナヒョウヒダニ主要アレルゲン Derf 1 に対するヒト T 細胞応答の解析	西村 泰治	27

[原 著]

Mite-specific IgE antibody carriage among an adult population in Gunma prefecture	佐藤久美子・中澤 次夫 佐藤有紀子・中野 正孝 野尻 雅美	37
Occupational contact dermatitis over a 4 year 9 month period	杉浦真理子・早川 律子 片山 良仁・渡辺 昭洋	45
林業従事者における血清中総 IgE 値, スギ花粉 特異 IgE, IgG4 抗体価について	石井 譲治・小川 保 内藤 健晴・横山 尚樹 石原 正健・馬場 鍊 宮田 昌・妹尾 淑郎 岩田 重信	51

[症例報告]

Bronchial asthma in a patient with asbestosis	長坂 行雄・藤田 悦生 波津 龍平・浦上 理恵 中島 重徳	59
製菓工場従事者に見られた杉材に起因する 職業性喘息の 1 例	高本 公	65
パーマネント剤が発作の原因と考えら れた気管支喘息の 1 例	山本 健市・高木 健三 上島 通浩・竹内 康浩	71
日本職業アレルギー学会会則		77
日本職業アレルギー学会雑誌投稿規定		80

第5回日本職業アレルギー学会開催予告

1. 会 期：平成9年7月17日（木）～18日（金）
2. 会 場：鹿児島商工会議所ビル（通称アイムビル）4階アイムホール
3. 参 加 費：5,000 円
4. 演題申込み

（1）演題申込方法：

- ①抄録原稿送付をもって演題申込みとします。
（参加費等をご納入下さい）
- ②演題受付には、発表者が学会員であることを要します。
（非会員の場合は、別紙「入会申込書」で学会入会手続を
新年度（4月以降）にお願いします）

（2）演題申込締切日：

平成9年5月15日（木）必着

（3）演題申込先：〒890 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

鹿児島大学医学部衛生学講座内

第5回日本職業アレルギー学会事務局 宛

TEL：099-275-5291 FAX：099-265-8434

5. 特別企画

（1）会長講演 「化学物質に起因するアレルギー反応の予測」

松下 敏夫（鹿児島大学・教授）

（2）特別講演 「中国における職業性アレルギー研究」

劉 鏡愉（北京医科大学・教授）

（3）シンポジウム「職業関連性アレルギー疾患に如何に対処するか」

臨床医学の側面から

呼吸器疾患を中心に

浅井 貞宏（佐世保市立総合病院・副院長）

皮膚疾患を中心に

松永佳世子（藤田保健衛生大学医学部・講師）

予防医学の側面から

上田 厚（熊本大学医学部・教授）

行政的対応の側面から

久永 直見（産業医学総合研究所・主任研究員）

指定発言

小林 節雄（群馬大学・名誉教授）

野村 茂（熊本大学・名誉教授）

6. 懇 親 会

日 時：7月17日（木）18：00～20：00

場 所：チサンホテル（TEL 099-224-3211）

会 費：5,000 円

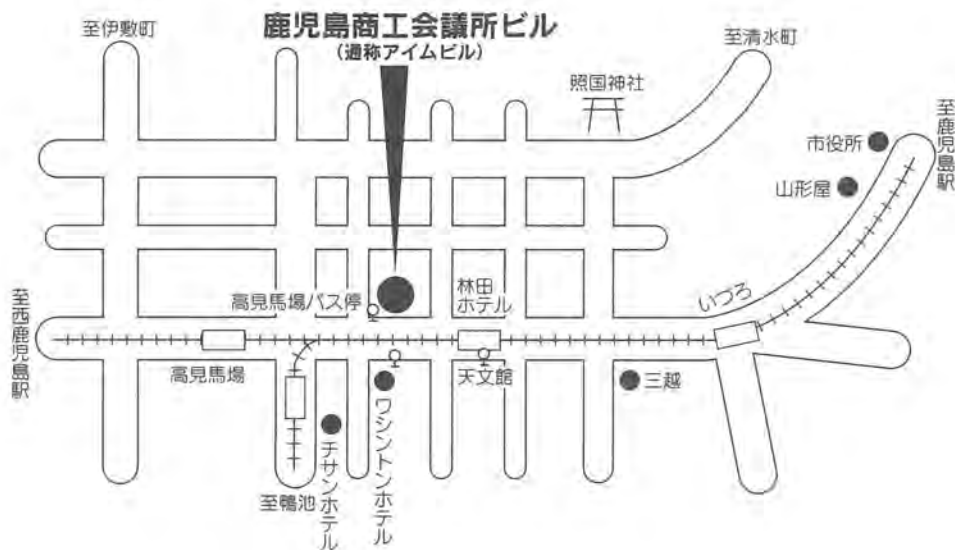
*本学会は日本アレルギー学会認定医制度の認定学会であり筆頭発表2単位、出席2単位となります。

7. スケジュール (予定)

7月17日(木)	12:00～14:00	理事会
	14:00～16:00	一般演題
	16:00～17:30	特別講演
	18:00～20:00	懇親会
7月18日(金)	9:00～11:20	一般演題
	11:20～12:00	会長講演
	12:00～13:00	評議員会
	13:00～13:30	総会
	13:30～16:00	シンポジウム

8. 交通機関

- (1) 飛行機 空港よりリムジンバスにて「天文館」下車 (所要時間 60 分)、徒歩にて会場まで (所要時間 5 分)
- (2) J R 「西鹿児島駅」下車後、
 - バス: 「市役所・天文館」方面乗車、「高見馬場」下車 (所要時間 8 分)、徒歩にて会場まで (所要時間 2 分)
 - 市電車: 「鹿児島駅」行き乗車、「天文館」下車 (所要時間 8 分)、徒歩にて会場まで (所要時間 3 分)



第5回日本職業アレルギー学会
講演抄録用紙

4文字あける↓

演題名→	諸種アレルギー疾患の農村における疫学調査
演者名 (所属)→	成績(続報) ○中澤次夫, 佐藤久美子, 都丸正, 大野絢子(群馬大 医短), 土橋邦生(群馬大一内)
1行あける→	(目的)
抄録本文→	(方法)
	(結果)

会長講演

ライフスタイルとアレルギー予防

Life style and prevention of allergy

大阪大学医学部環境医学教室

森本 兼曩

1. 序 労働の人間化を求めて

我々人間は、日々の労働によって社会的存在の証を得て、高い自己実現を目指そうとする。永い労働の歴史を紐解くとき、種々の事故・災害や職業病により健康を損ない死に直面した事例は枚挙に暇がない。しかし、近年先進諸国ではこのような有害因子に大量に暴露する事例は数を減じ、かわって発癌物質や感作性物質あるいはストレスに代表されるように、有害要因の定量的把握はもちろん、その健康影響も極めて評価しにくい形に変貌しつつある。このような労働様態の時代にあって労働安全衛生法の基本理念が疾病志向から健康志向へと改正され、作業関連疾患の概念が導入されつつあるのも肯首できる。

そもそも健康破綻は、種々のライフスタイル環境要因と、親から受け継いだ遺伝素因の交絡による個々人の感受性によって決定される。しかし、これらの環境要因の多くは今や実際の職場においてその有害性の評価が困難な場合が多い。特に微量の発癌物質に長期に暴露するような労働様態の場合には、喫煙、飲酒、あるいは食品添加物など職域以外のさまざまなライフスタイル環境要因の包括的な健康負荷に重畳する形でその影響が顕在化する。しかも、発生する悪性腫瘍は物質に非特異的な場合が大多数であり、癌の発症を特定の有害因子と科学的に関連づける事は事実上不可能に近い。急速に増えつつあるアレルギー疾患についても困難さはまた

同様である。しかも、感作性物質の場合には、曝露歴の有無により個々人の感受性が字義どおり桁違いに異なる。従来の産業医学が依拠してきた許容濃度論における感受性の分布はいかなるものであったろうか。

疾患感受性の決定には遺伝素因も大きな役割を演じる。肺癌、大腸癌、乳癌など特定の遺伝子構成と発がん高感受性との関連が認められつつある一方、アレルギー反応感受性を左右する遺伝子 (Atopic gene) については、後述するようにいくつかの染色体上に存在する可能性が強く示唆されている。特定の個人がいかなる疾患感受性を持つかについては、例えば毛髪数本から遺伝子増幅 (PCR法) により技術上は容易に判別できる。このような遺伝子診断手法を産業医学の現場に持ち込む事によって、より個別的な健康管理活動が可能になる一方、種々の人権・倫理問題が生じてくる事は明かである。「労働の人間化」を個人特性に基づいたより丁寧な健康管理と読むと、このようなジレンマを克服する決意が必要である。

ところで今世紀後半の時代思潮を「健康の世紀」と喝破したのはA.トインビーであるが、事実ここ四半世紀先進国の疾病死亡構造は大きく変貌し、癌、循環器疾患、あるいは代謝疾患などが健康破綻構造の大部分を占めるようになった。これらの成人病は遺伝素因に加えて誕生から今におよぶ数十年間のライフスタイル環境がその発症を決定する。従ってその予防のためには日常の健康関連行動を根底で支える健康観や

人生観をより望ましいものに変容させていく必要がある。Total Health Promotion Planningもこのような目的を持ち、個々人の健康状態を定量的かつ包括的に表現する健康指標を開発し、ライフスタイル環境の良否との定量関係を明らかにすることにより、個人および集団を対象に健康の維持増進を支援する活動に他ならない。しかし、このようなライフスタイルは誕生から今にいたる数十年間に遭遇したすべての環境—親、教師、友人、あるいはテレビや本からの情報を個々人が抽象化して内部に蓄積したものを改めて表現した総体としての環境履歴であり、個性・人格そのものであるとも考えられる。フィンランド症候群に代表されるように、単に禁煙禁酒や運動を指示する表面的な行動変容への介入は有害であるばかりではなくライフスタイルとして表現されている個々人の個性の変更を指示する非人間的な行動に変貌する。

健康の維持増進はすべての人の願いではあるが、望ましい健康状態の獲得が最終目標ではない。健康を維持増進する事によって一人一人が百年足らずの人生の中で、労働により社会に貢献し最大限の自己実現を達成する事が最も重要である。包括的健康度評価の目指すものは、単に身体的な健康の維持増進にとどまらず、精神的健康を含む働きがい感（QWL）の評価法を確立しその向上を指標にしながら、労働の人間化とは何かを常に自身に問いかけつつ、新しい予防・健康増進医学の理論と実践の体系を樹立していくことにある。産業医学はこの問いかけに真摯に答えていく営みにほかならない。

2. ライフスタイル研究の今日的意義

わが国の疾病死亡構造の大部分を占める、がん、脳血管障害、心臓病、糖尿病、そしてアレルギー疾患など生活習慣病の多くは、両親から受け継いだ遺伝素因と、生後数十年間にわたるライフスタイルとの複雑な交絡の基にその発症

が決定される。

そもそもライフスタイルと言う用語は、社会科学者であるMax Weberにより最初に概念化された。Weberは、人々がその社会的な生産階級あるいは生活集団など社会経済的な背景に応じていくつかの階層に分類され、その階層ごとに特徴的な生活の様式を持つことを発見し、これをライフスタイルと概念づけた。いま、ライフスタイルという用語は個々人の具体的な日常生活習慣を表すとともに、より抽象化された個人の生きざまや健康感、人生観ともいうべき抽象概念を表現する用語として用いられている。

R.Dawkinsが、このような環境履歴としてのライフスタイルが、世代から世代に確実に伝達されていく様子をMEME（模伝子）による社会遺伝と規定し、現代における重要な環境要因と指摘している事実は、ライフスタイルに関する医学研究の重要性を看破した至言である。

このような時代における新しい医学研究の課題は、個人あるいは集団レベルでのライフスタイルの醸成にかかわる多様な環境要因を総合的かつ科学的に解析し、将来における疾病発症・健康破綻の予知予測と健康増進理論を確立し、新たな医学医療の実践体系を創設することにある。本研究の目的もこのような視点からまず、包括的かつ科学的な健康指標（バイオマーカー）を開発し、その健康指標に影響を及ぼすライフスタイル環境要因を実証的に検討することにより、ライフスタイルと健康度の関連性を定量的に明らかにすることにある。

本研究では、ライフスタイル環境を日常生活習慣（健康習慣）として具体的かつ定量的に把握する。一方で、健康度を、1）定期健康診断時の血液生化学的検査、血圧、尿検査の異常値の頻度から解析した成人病発症リスク、2）6年間の追跡期間中に発症した主要な疾患発生率で、包括的に評価する一方、これらの健康破綻の進行を予測し得るようなバイオマーカーとして、1）がん免疫能の指標として注目されてい

るナチュラルキラー細胞活性 (NK活性)、2) アレルギー反応感受性の指標として血清中IgE値、さらに、3) 次世代への遺伝影響負荷量ならびに、がん化のリスクとして末梢リンパ球における染色体変異量 (姉妹染色分体交換 (SCE)、染色体構造異常、および小核形成) を測定する。これらライフスタイルと種々の健康度ならびに健康指標バイオマーカーとの科学的定量的なかわりを、某事業所に勤務する従業員集団で実証的に把握し、新しい予知医学理論と予防医学・健康増進医学の実践体系を確立するための基礎資料を得るために予防医学的なアプローチを行っている。

ライフスタイル (健康習慣) の評価

本研究の対象者は、某事業所勤務者であり労働安全衛生法にしたがって毎年1回行われる定期健康診断 (健康測定) 時に、ライフスタイルを含む種々の質問の実施や測定のための採血等を行った。

日常生活習慣に関する質問票は健康診断前に配布し各自記入の上で健康診断の際に回収し、記入もれのないことを確認した上で回収した。この質問票は、本人の属性 (性別、年齢、結婚歴等)、および森本等により東京葛飾区での研究を基に作成された日常生活習慣17項目 (毎日の生活規則性、趣味の有無、多忙感の有無、運動量、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間、食事の規則性、栄養バランス、朝食摂取の有無、嗜好品の摂取量、労働時間、自覚的ストレス量、生活満足度、体調変化の有無、間食の有無、塩分摂取量) から成り立っている。

さらに、日常生活習慣17項目から、8項目 (運動量、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間、栄養バランス、朝食摂取の有無、労働時間、主観的ストレス量) を選び、各項目について、森本の基準に従って、良い生活習慣 (1)、悪い生活習慣 (0) を設定し、二分法で0か1かを得点として与え、その合計得点をHPI (健康習慣指数:

Health Practice Index) 得点として各対象者のライフスタイルを総合的に数値化した (表1)。

表1 8つの健康習慣とライフスタイルの分類 (Morimoto, 1990)

8つの生活習慣をいくつ守っているかによりライフスタイルの良否を分類した	
8つの健康習慣	
1. 喫煙をしない	
2. 過度の飲酒をしない	
3. 毎日朝食を食べる	
4. 毎日平均7～8時間眠る	
5. 毎日平均9時間以下の労働にとどめる	
6. 身体運動スポーツを定期的に行う	
7. 栄養バランスを考えて食事する	
8. 自覚的ストレス量が多くない	
8つの健康習慣のうち、いくつ守っているかによるライフスタイルの分類	
守っている生活習慣数	ライフスタイル
0～4	不良
5～6	中庸
7～8	良好

身体的健康度 (成人病発症リスク) 評価

労働安全衛生法に基づく諸検査、(1) 視力、(2) 身長、体重、(3) 尿検査、(4) 血圧、(5) 聴力、(6) 血液検査 (GOT, GPT, ALP, HBs, ZTT, TCh, 血糖値, 白血球数, 赤血球数, Hb, Ht, CRP)、(7) 心電図検査、(8) 胸部レントゲン検査を実施し、以下の解析を行った。この対象企業従業員ではすでに6年前より上記項目検査を行っており、これらのデータについても検討を行った (表2)。以上のデータを大阪大学大型計算機に入力しSPSSXプログラムを使用して解析を行った。

解析は、まず全対象者を男女別の10才毎の年齢階級に分割した。その上で、上記の検査から、(1) 血液検査全項目、(2) 血圧、(3) 尿検査を用いて健康度を計算した。各項目の測定結果について、表3に示す基準に従って、正常値 (0)、異常値 (1) を与えた。検査に関しては、臓器及び機能別に取り扱うこととし、項目を (1) 肝臓検査 (GOT, GPT, ALP, HBs, ZTT)、(2) 貧血 (赤血球数, Hb, Ht)、(3) 炎症反応 (白血球数, CRP)、(4) 尿検査 (糖、蛋白、

表2 各年度別アンケート調査追跡可能者の人数と平均年齢

	昭和59年	昭和60年	昭和61年	昭和62年	昭和63年	平成元年	6年間追跡した対象者
男性(人)	1,809	1,842	1,968	2,112	2,426	2,576	1,620
平均年齢(歳)	36.9±8.8	36.9±8.9	36.0±9.3	35.2±9.4	36.7±8.7	36.5±8.8	36.6±8.6
女性(人)	583	674	886	1,10	971	802	527
平均年齢(歳)	31.1±7.9	30.3±7.9	28.7±7.8	27.8±7.8	31.0±8.0	30.3±8.0	30.9±7.8
全体(人)	2,393	2,518	2,856	3,124	3,220	3,378	2,148
平均年齢(歳)	35.5±9.0	35.1±9.2	33.7±9.5	32.8±9.6	35.3±8.9	35.1±9.0	35.2±8.8

表3 検査値の分布(昭和59年)

項目	正常値	全 体		男 性		女 性	
		正 常	異 常	正 常	異 常	正 常	異 常
肝機能							
GOT	8~40	1,677 (70.1)	715 (29.9)	1,229 (67.9)	580 (32.1)	448 (76.8)	135 (23.3)
GPT	5~35	2,328 (97.3)	64 (2.7)	1,752 (96.8)	57 (3.2)	576 (98.8)	7 (1.2)
ALP	3~10	2,182 (91.2)	210 (8.8)	1,627 (89.9)	182 (10.1)	555 (95.2)	28 (4.8)
ZTT	4~12	2,354 (98.4)	38 (1.6)	1,784 (98.6)	25 (1.4)	570 (97.8)	13 (2.2)
HBs	(-)	1,899 (79.4)	493 (20.6)	1,420 (78.5)	389 (21.5)	479 (82.2)	104 (17.8)
総コレステロール	130~230	2,332 (97.5)	60 (2.5)	1,749 (96.7)	60 (3.3)	583 (100.0)	0 (0.0)
血糖値	70~110	2,022 (88.7)	270 (11.3)	1,592 (88.0)	217 (12.0)	530 (90.9)	53 (9.1)
尿酸	3.5~7.9	2,293 (95.9)	99 (4.1)	1,724 (95.3)	85 (4.7)	569 (97.6)	14 (2.4)
	(2.6~6.0)	2,230 (93.2)	162 (6.8)	1,687 (93.3)	122 (6.7)	543 (93.1)	40 (6.9)
炎症							
白血球	4,000~9,000	2,091 (87.4)	301 (12.6)	1,592 (88.0)	217 (12.0)	499 (85.6)	84 (14.4)
CRP	(-)	2,108 (88.1)	284 (11.9)	1,605 (88.7)	204 (11.3)	503 (86.3)	80 (13.7)
尿検査							
糖	(-)	2,366 (98.9)	26 (1.1)	1,788 (98.8)	21 (1.2)	578 (99.1)	5 (0.9)
蛋白	(-)	2,063 (86.2)	329 (13.8)	1,615 (89.3)	194 (10.7)	444 (76.8)	135 (23.2)
ウロビリノーゲン	(-)	2,163 (90.4)	229 (9.6)	1,684 (93.1)	125 (6.9)	479 (82.2)	104 (17.8)
潜血	(-)(+)	2,218 (92.7)	174 (7.3)	1,736 (96.0)	73 (4.0)	482 (82.7)	101 (17.3)
		2,313 (96.7)	79 (3.3)	1,796 (99.3)	13 (0.7)	517 (88.7)	66 (11.3)
血圧							
収縮期血圧	<160	2,303 (96.3)	89 (3.7)	1,789 (98.9)	20 (1.1)	514 (88.2)	69 (11.8)
拡張期血圧	<95	2,337 (97.6)	58 (2.4)	1,752 (96.8)	57 (3.2)	582 (99.8)	1 (0.2)
		2,378 (99.4)	14 (0.6)	1,795 (99.2)	14 (0.8)	583 (100.0)	0 (0.0)
貧血							
赤血球	<95	2,337 (97.7)	55 (2.3)	1,755 (97.0)	54 (3.0)	582 (99.8)	1 (0.2)
		2,023 (84.6)	369 (15.4)	1,539 (85.1)	270 (14.9)	484 (83.0)	99 (17.0)
Hb	410~550	2,163 (90.4)	229 (9.6)	1,621 (89.6)	188 (10.4)	542 (93.0)	41 (7.0)
	(380~500)						
Ht	14.0~18.0	2,214 (92.6)	178 (7.4)	1,699 (93.9)	110 (6.1)	515 (88.3)	68 (11.7)
	(12.0~16.0)						
	38.0~54.0	2,260 (98.7)	32 (1.3)	1,796 (99.3)	13 (0.7)	564 (96.7)	19 (3.3)
	(34.0~47.0)						

ウロビリ、潜血)、(5)血糖値、(6)TCh、(7)尿酸、(8)血圧、(9)現在加療中の病気がある、の9群に分類し、各群の検査値で一つでも異常値があればその群は異常(1)とし、正常値のみであれば(0)を与え、合計得点をINDEXとした。ここで、正常値とは本検査の測定を担当した京都医科学研究所における7年間の約20000名の基礎データから平均値±2SD以内の値を設定した。また、血圧は、WHOの基準に従った。

この結果、全ての項目に異常であれば、

INDEXは8点となり、すべて正常であれば、INDEXは0点となる。このINDEXの得点に基づく度数を各性別年齢毎に求め、RIDIT値を算出した7)。集団の平均のRIDIT値は50であり、増加と共に異常値が増加する。すなわち健康度が悪化することを意味する。

末梢リンパ球NK活性(がん免疫能)の測定

検診時にInformed Consentを得て採血を行い、クロム遊離法によりNK活性の測定を行った。標的細胞には、ヒト慢性骨髄性白血病由来のK

562細胞を用い、これをクロム51でラベルしNK細胞を含む末梢血リンパ球を5時間混合培養して溶解した標的細胞より遊離した上清中クロム放射性活性を算定した。NK活性には日内変動があるとの報告があるため、採血時間は午前中の一定時間に行った。E/T比は、40:1, 20:1及び10:1で行った。また、8つの健康習慣個々の相対的なNK活性への効果を比較するためにlytic unit (LU) を計算した。このLUは、 10^4 個の標的細胞を33.3%溶融させる平均のNK細胞数を1LUと定義した。

アレルギー反応指標としての血清中IgE値の測定

上記の従業員約700名を対象に、血清中のIgE値の測定を行った。血清は定期健康診断の際に対象者全員より血液5ccをとり、血清分離した後 -80°C で保管したものをを用いた。IgE値の測定はファルマシア社より販売されているPRISTキットを用いた。

末梢リンパ球染色体変異の測定

健康診断受診者の中からInformed Consentを得た150名に協力を求め、末梢リンパ球染色体変異を観察するために、採血した全血を5mlのRPMI1640培養メディウム(15%の子牛血清を含む)に混合し、メディウム中でPHAにより分裂促進後3日間 37°C にて培養した。また、この培養時間中、姉妹染色分体分染を行うために、5プロモデオキシウリジンを加えた。コルセミドを4時間添加し、分裂中期細胞を集め、エアードライ法にて染色体標本を作成後、ヘキスト・ギムザ染色を行い2000倍顕微鏡下で姉妹染色分体交換(SCE)、染色体構造異常(2動原体および環状染色体)ならびに小核形成を観察した。

結果と考察

ライフスタイル(生活習慣)特性の内的構造

17項目の生活習慣における相互の関連について相関係数を計算して検討すると(表4)、男子では、食事の規則性が朝食の摂取と高い相関を有し、さらに睡眠時間や生活の規則性とも相関が認められた。食事内容に関して、塩分摂取と栄養バランスが関連を有している。

一方、労働時間、ストレス、多忙感などは相互に弱い関連を有しており、労働による精神的負荷の惹起を示唆している。飲酒と喫煙は弱い相関があるが、上記の項目との相関はみられず、喫煙が精神的なストレスかどうかはこの結果からは結論が出せない。趣味の有無においても同様である。

女子においても基本的に同じ関係が成り立っているが、間食と労働時間について男子でみられた関連が認められなかった。

17項目の生活習慣の分布(表5)をみると男女ともに、食事に関する項目で悪い習慣の頻度が高く、特に、栄養バランスを考えない、塩分制限をしていない、間食を毎日するという項目が多い。男子では、労働に関するもので、長時間労働時間、多忙感、過度のストレスの自覚、及び睡眠時間の不足が見られる。女子では、多忙感やストレスの自覚、睡眠の不足は男子と同じ程度に見られるが、労働時間の超過は見られない。

趣味の活用、運動習慣は男女で同じように低いのに対し、飲酒、喫煙習慣は、男子が非常に高い。喫煙に関しては、日本男子の平均喫煙率(60%)と等しい結果であった。

このような違いがあるにもかかわらず、男女での生活の規則性、食事の規則性、及び生活満足度がほぼ同じ水準であることは興味深い。

HPI項目の分布

HPI得点の分布を図1に示した。男子は χ^2 検

表4 生活習慣相互の関連性 (Person's Correlation Coefficiency) (右上段: 男性, 左下段: 女性)

	生活規則性	趣味	多忙感	運動量	飲 酒	喫 煙	睡眠時間	食事規則性	栄 養 バランス
毎日の生活	1.000	-0.0121	0.0844	0.0244	-0.0138	0.0750	0.2412	0.6033	0.1026
趣味	-0.0546	1.000	-0.0745	0.1570	0.0257	-0.0302	-0.0395	0.0014	0.0604
多忙感	-0.0030	-0.1365	1.000	-0.0255	0.0122	0.0265	0.0958	0.0523	-0.0823
運動量	0.0033	0.2549	-0.0538	1.000	0.0296	0.0809	0.0633	0.0503	0.0239
飲酒習慣	0.1302	0.0794	-0.0330	0.0216	1.000	0.1403	-0.0267	-0.0516	-0.0247
喫煙習慣	0.1811	-0.0356	-0.0824	0.0036	0.1359	1.000	-0.0021	0.0383	0.0484
睡眠時間	0.2053	-0.0910	0.2163	0.0109	-0.0320	-0.0133	1.000	0.2085	-0.0324
食事規則性	0.5306	0.0060	-0.0504	-0.0330	0.0278	0.1618	0.2259	1.000	0.1265
栄養バランス	0.1564	0.1041	-0.1638	0.0056	-0.0134	0.1018	-0.0284	0.1735	1.000
朝食摂取	0.2678	0.0773	-0.0652	0.0153	0.0703	0.0303	0.0845	0.4119	0.0922
嗜好品	0.1585	-0.0029	0.0527	0.0173	0.0663	0.0303	0.0810	0.1352	-0.0399
労働時間	-0.0282	-0.0537	-0.1150	-0.0224	-0.0089	0.0308	0.0720	-0.0355	-0.0892
自覚的ストレス	-0.0137	0.1085	0.0442	0.1015	0.0531	-0.0203	0.0467	0.0100	-0.0946
体調変化	0.0514	0.0027	0.0237	0.1015	0.0530	0.0276	0.0357	0.0713	0.0626
生活満足度	0.0931	0.0827	-0.1583	0.1494	0.0122	0.0622	0.0039	0.0265	0.0731
間食	0.0010	0.0199	-0.0079	0.0130	-0.0331	-0.0970	0.0247	0.0210	-0.0539
塩分摂取	0.0767	0.0563	-0.0948	0.0330	0.0404	0.0289	-0.0161	0.1001	-0.0423

	朝 食	紅茶など	労働時間	自覚的 ストレス	体調変化	生活満足度	間 食	塩分摂取
毎日の生活	0.2073	0.0776	0.0682	0.1070	0.0943	0.0832	0.0309	0.0624
趣味	0.0180	-0.0076	-0.0057	0.0038	0.0365	0.0490	-0.0238	0.0264
多忙感	0.0240	0.0760	-0.0321	0.1113	0.0570	-0.0068	-0.0241	-0.0501
運動量	0.0372	0.0210	-0.0323	-0.0010	0.0570	0.0507	-0.0311	-0.0117
飲酒習慣	0.0031	-0.0545	-0.0107	-0.0154	-0.0330	-0.0669	-0.1900	0.0059
喫煙習慣	0.0685	0.1695	-0.1057	0.0153	-0.0366	-0.0332	-0.0655	0.0852
睡眠時間	0.1269	0.0973	0.0959	0.0628	0.0631	0.0423	0.0127	0.0193
食事規則性	0.3865	0.0900	0.1150	0.1143	0.0861	0.1171	0.0408	0.0831
栄養バランス	0.0905	0.0321	-0.0516	0.0120	0.0495	0.0142	0.0552	0.2392
朝食摂取	1.0000	0.0602	0.0139	0.0388	0.0617	0.0515	0.0188	0.0562
嗜好品	0.0150	1.0000	0.0250	0.0168	0.0491	0.0010	-0.1500	-0.0054
労働時間	-0.0199	-0.0538	1.0000	0.1108	0.0354	0.0377	-0.0201	-0.0194
自覚的ストレス	0.0716	0.0275	0.0082	1.0000	0.2111	0.0965	-0.0664	-0.0542
体調変化	0.0617	-0.0176	0.0028	0.1964	1.0000	0.1068	0.0540	-0.0164
生活満足度	0.0515	-0.0130	-0.0231	0.0350	0.1056	1.0000	0.0635	0.0154
間食	0.0188	-0.0559	-0.0781	0.0186	0.0386	0.0025	1.0000	0.0801
塩分摂取	0.0562	0.0364	-0.0997	-0.0031	-0.0196	0.1130	0.0784	1.0000

表5 生活習慣項目における良い、悪い基準とその人数分布

	悪 い		良 い			
	基 準	人 数	基 準	人 数		
		男 性		女 性	男 性	女 性
毎日の生活規則性	不規則	328	113	規則的	1,292	414
趣味	ない	93	104	ある	1,527	423
多忙感	いつも忙しい	675	231	あまり忙しくない	945	314
運動	月1回以下	937	409	週1回以上	683	118
飲酒	毎日	649	27	時々飲む／飲まない	971	500
喫煙	吸っている	882	59	やめた／吸わない	737	468
睡眠時間	6時間以下 9時間以上	577	251	7～8時間	1,043	276
食事規則性	不規則	414	129	規則的	1,206	398
栄養バランス	考えてない	1,373	422	考えている	247	105
朝食	毎日とらない	337	127	毎日とる	1,283	400
嗜好品	1日5杯以上	154	26	1日4杯以下	1,466	501
労働時間	10時間以上	959	90	9時間以下	661	437
自覚的ストレス量	多い	632	212	少ない／中程度	988	315
体調変化	悪くなった	230	75	同じ／良くなった	1,390	452
生活満足度	少ない／ない	1,218	398	かない／大いに	402	129
間食	ほとんど毎日	879	438	あまりしない／しない	741	89
塩分摂取	控えない	1,346	411	控えている	274	116

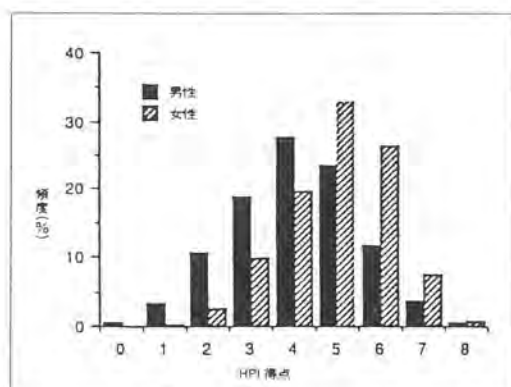


図1 男女別HPI得点の分布

定で正規分布していることが確認できるが、女子は高い得点側にピークがシフトしている。男性の平均HPI得点は 4.07 ± 1.44 、女性の平均HPI得点は 4.96 ± 1.23 で女性が約1点、有意に高かった。また、年齢の増加と共にHPI得点が増加

する傾向がみられた。この結果はすでに我々の一般地域集団で得られた結果とよく一致していた。

成人病リスクファクターによる身体的健康度評価

検査値の異常頻度から作成した8つの健康度群分布から外的基準 (INDEX) を計算した。その方法の一部を表6に示す。昭和63年度を例にとると、INDEX5を用いると男性では最高6項目に異常を示すものがあり、女性では最高5項目であった。性別に関係なくINDEX=0であるものの、すなわち最も健康度の高いものは加齢とともに減少する。この分布を基に各INDEXに属するもののRIDIT値を計算した。次いで、年齢別に各HPI値毎に平均RIDIT値を計算すると、HPI値の上昇とともに平均RIDIT値の減少が見られ

表6 外的基準の作成過程

検査項目	INDEX 1	INDEX 2	INDEX 3	INDEX 4	INDEX 5	INDEX 6
GOT	(0.1)		INDEX 1	LIVER 1	LIVER 2	(0.1)
GPT	(0.1)		(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)
ALP	(0.1)			(0.1)		(0.1)
ZTT	(0.1)			(0.1)		(0.1)
HBS	(0.1)			(0.1)		(0.1)
T.Chol	(0.1)			(0.1)	(0.1)	(0.1)
尿酸	(0.1)					(0.1)
血糖値	(0.1)			(0.1)	(0.1)	(0.1)
CRP	(0.1)			INFLA	INFPA	(0.1)
WBC	(0.1)			(0.1)	(0.1)	(0.1)
RBC	(0.1)				ANEMIA	(0.1)
Hb	(0.1)				(0.1)	(0.1)
Ht	(0.1)					(0.1)
収縮期血圧		BP	INDEX 2		BP	(0.1)
拡張期血圧		(0.1)	(0.1)		(0.1)	(0.1)
検尿 糖		AU			AU	(0.1)
蛋白		(0.1)			(0.1)	(0.1)
Urob.						(0.1)
潜血						(0.1)
点数合計	(0.13)	(0.2)	(0.2)	(0.7)	(0.7)	(0.19)

た、HPI値をその分布に従って0-4点、5-6点、7-8点の3群に層別化し、これらの関係を検討した。HPI値とINDEX値について多元配置の分散分析を用いて関係を見るとINDEX5を用いると最もよくHPIとの関連がみられることが判明した。

次に、平成元年に調査した17項目の生活習慣が過去6年間変化しなかったものとして、昭和59年より、平成元年までの6年間について、このような基準に基づいて作成したINDEX値を用い、RIDITを計算し、健康度とHPIの関係を見た。

この際に、RIDITは全ての年齢を通じて計算し、さらに現在加療中の者は、9群として最も健康度の低い群として位置づけた(図2)。

この結果から、6年間すべての年代を通じて(1)年齢を固定すると、HPIが高いほど、RIDIT値は低く、(2)HPIを固定すると、年齢が増すにつれてRIDITが上昇し、健康度が低下する。年齢を固定した場合のHPIによるRIDITへの影響は、年齢が高いほど大きい。つまり、ライフスタイルの影響による検査値の異常値の出現は、30-40歳代で、最も大きく寄与するが、

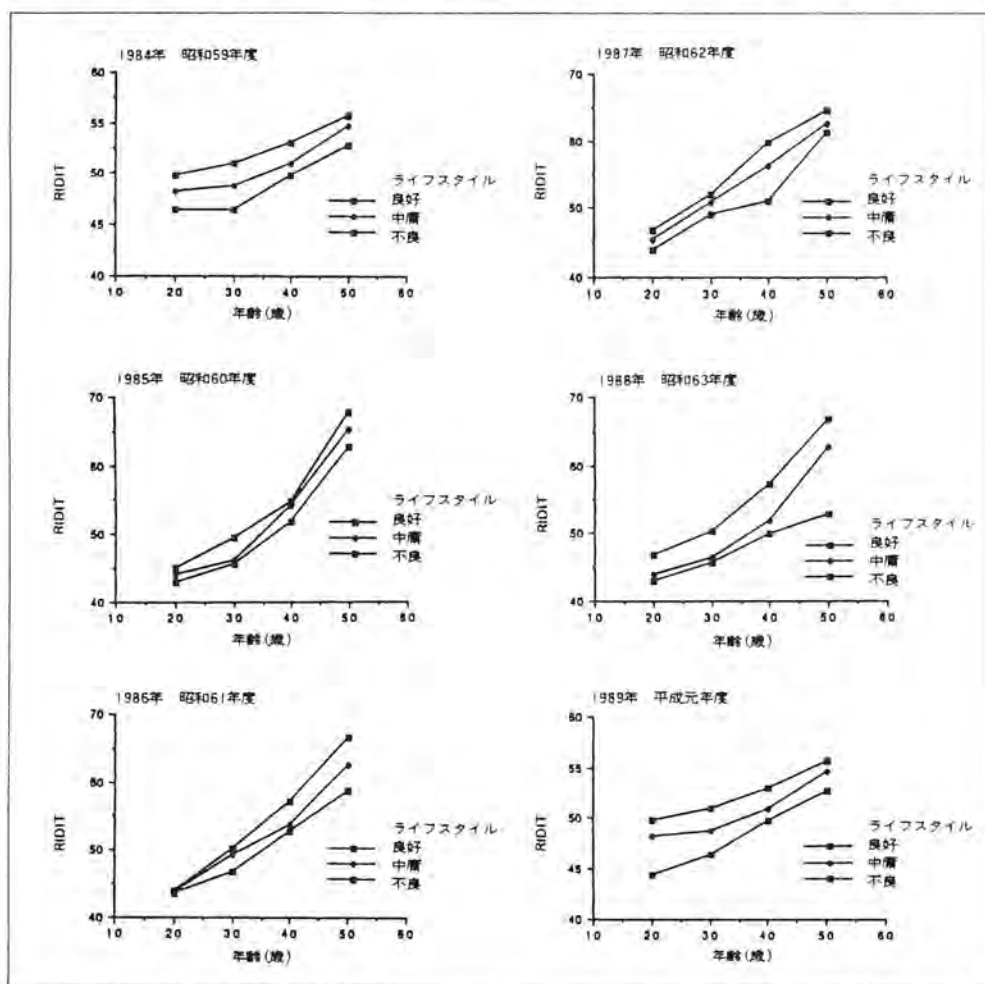


図2 ライフスタイルと健康度との関連性

加療を要する程には健康度は低下しない。一方、50歳以上では、異常値を有する者の多くが加療が必要となり、健康度が著しく下がることになると結論される。

ライフスタイルによる将来の発症予知

ライフスタイル環境要因が、検査値の異常の出現に寄与し、その結果、様々な疾病が発症するならば、各個人のライフスタイル要因を検討することによって、将来の疾病の発生を予測することが可能となる。

そこで、昭和59年から平成元年までの間の6年間に新たに発生した疾患について、ライフスタイル要因並びに、HPIの疾患発生への寄与度を多重ロジスティックモデルにより測定した。

まずはじめに、昭和59年より平成元年までの6年間に新規に発生した疾患の頻度を求めた。この疾患は、本人が、通院し医者に診断された病名を記述したデータを用いた。この中には、58年以前に既往のある者の再発は除いた。その結果を表7に示す。これらの疾患のうちで特に多い10の疾患（高血圧、糖尿病、心臓病、腰痛、

鼻疾患、潰瘍、肝臓病、痛風、外傷）について、多重ロジスティックモデルを用いて各疾病発生に対する、ライフスタイル要因の寄与度を算出した。その際に、性別、年齢は、交絡因子として同時に説明変数に加えた。各ライフスタイル項目は、悪い習慣を1点、良い習慣を0点とし、HPIは3段階（0-4、5-6、7-8）の3群に分け、

表7 昭和59年より6年間に新たに発生した疾患の頻度分布（調査対象者2,148人）

疾患名	人数
胃十二指腸潰瘍	45
循環器疾患（高血圧、心臓病）	41
肝炎、脂肪肝	34
鼻の病気、アレルギー性鼻炎、花粉症	31
糖尿病	18
腰痛	18
外科、整形外科系疾患	11
通風	10
皮膚病、アレルギー性皮膚炎	9
高脂血症	8
尿路結石	6
耳の病気	5
貧血	5
じんま疹	5
消火器疾患	5
その他 不整脈、腎炎、目の病気、神経系疾患（4人）大腸炎、腎炎（3人）関節炎（2人）など	

昭和58年度以前に既往歴を有する者で再発した者は含まない

表8 ライフスタイル、性別、年齢の主要疾患発生に関する相対危険度（有意なもののみ）

要 因	危 険 因 子	消化性潰瘍	循環器疾患	肝 臓 疾 患	糖 尿 病	腰 痛
生活の規則性	不規則	3.2 (2.0~5.6) *				
趣味	ない			3.2 (2.0~4.5) **		
多忙感	あり					
運動#	週1回未満			2.3 (1.0~5.4) *		
飲酒#	毎日飲む					
喫煙#	吸っている	4.4 (2.3~8.4) **	5.8 (2.9~11.0) **			
睡眠#	9時間以上					
	6時間以下					
食事の規則性	不規則					
栄養バランス#	考えない					
朝食#	食べない				4.0 (1.2~10.4) **	
コーヒー、紅茶など	1日5回以上					3.3 (1.2~9.1) **
労働時間#	10時間以上					
自覚的ストレス量	多い	3.8 (1.6~5.8) **	1.9 (1.0~3.4) **			
生活満足度	少ない					
間食	毎日する			3.0 (2.2~4.4) **		
塩分摂取	制限しない		4.0 (2.1~7.9) **			
HPI#	悪い (0~4)	2.6 (1.4~3.8) **	2.0 (1.0~3.5) *			
性別	男性	3.4 (2.0~4.8) *				
年齢	35歳以上	3.9 (2.1~6.0) **	4.8 (3.7~6.1) **	10.2 (3.2~32.7) **	3.9 (3.2~5.7) **	1.4 (1.0~2.0) *
6年間の新規発症数	（追跡2,853名）	45名	41名	34名	18名	18名

#：HPI関連項目。

*：P<0.05, **：P<0.01。

ダミー変数として (0, 0, 0), (0, 1, 0), (0, 0, 1) の3つに分けて導入し、HPIの最も高い群に対して、中程度の群と、低い得点の群の相対危険度を求めた。性別では、男性 (1), 女性 (0) とし、女性に対する男性の相対危険度を求めた。年齢では、成人病検診が主として35歳から行われていることを、考慮して、35歳以下を0点とし、35歳以上を1点として35歳以上の相対危険度を求めた。その結果を要約したものを表8に示す。

胃・十二指腸潰瘍では、毎日の生活が不規則であること、タバコを吸うこと、ストレスが強いこと、35歳以上であること、男性であること、などが比較的大きな危険度を示している。また、

同年齢の人を比較すると、HPIの最も低い群は高い群に比べて6年間で2.6倍、胃・十二指腸潰瘍にかかる危険が高い。

循環器疾患では、喫煙、ストレス、塩分摂取、35歳以上などが危険因子として抽出されており、従来の報告と一致した。

以上、過去6年間に発生した代表的な疾患において、ライフスタイルとの関連について検討を行ったが、すでに示された危険因子が妥当な値を示しており、職域集団においても、ライフスタイル環境要因が、疾病の発症に重要な影響を与えていることが示された。

ライフスタイルとNK活性 (がん免疫力) の関

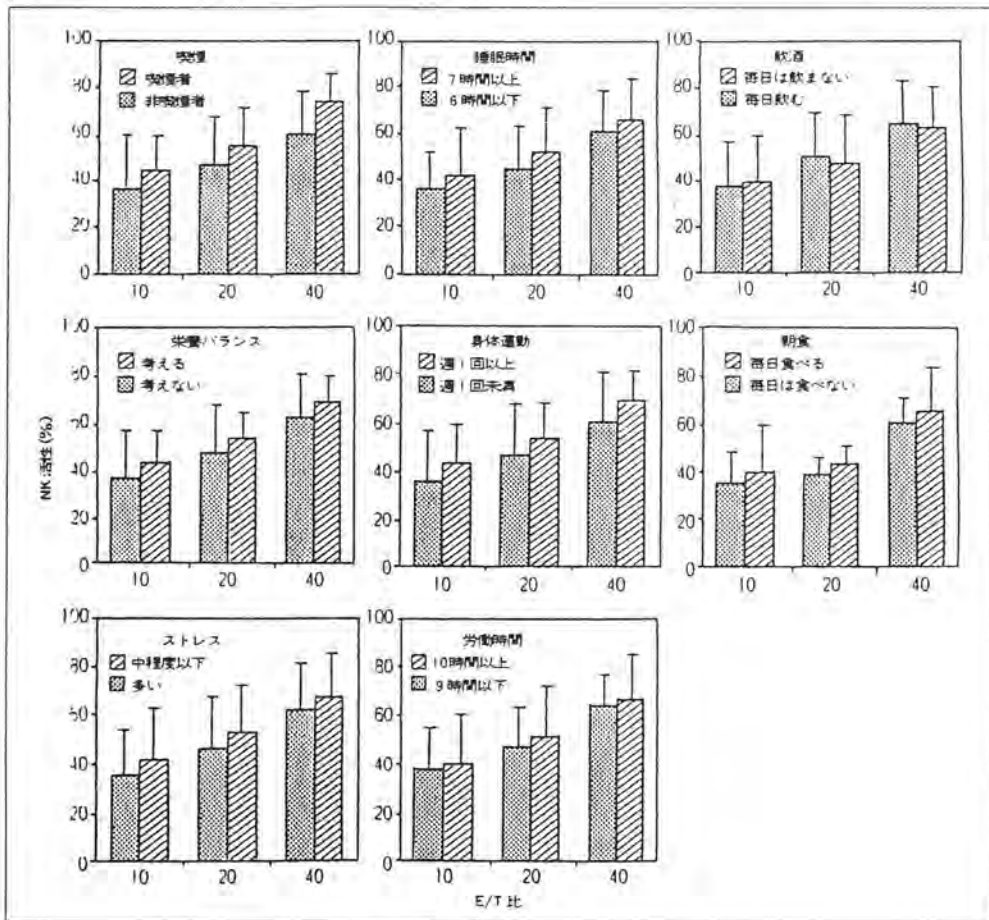


図3 個々の生活習慣の良否によるNK活性の変化

連性

8つの健康習慣(表1)のそれぞれの項目ごとにNK活性を評価した(図3)。飲酒習慣を除いて他の7つの項目について健康習慣を守っている者の方が高いNK活性を示した。特にLU値からその相対的なNK活性の影響力を評価した際、最もNK活性に大きな影響を及ぼすのは運動習慣(10⁷細胞当りのLUは1.47)、自覚的ストレス量(1.45)、睡眠時間(1.44)、喫煙(1.27)、栄養バランス(1.37)であった。我々の調査では飲酒の有無によるNK活性の影響は全く見られなかった(LUユニット比は1.00)。

包括的ライフスタイル群ごとにNK活性を評価した結果3つのE/T比の何れの場合にもライフスタイル良好群のNK活性はライフスタイル不良群のそれよりも有意に上昇していた(図4)。以上の結果から、ライフスタイルは腫瘍

免疫の大きな要因であるNK活性に関与している事実が明らかとなった。

さらに、これらライフスタイル良好群におけるNK活性の上昇が、NK担当Subsetの細胞数の増加によるものか、あるいは個々のNK細胞1個あたりのNK活性の上昇によるものかを検討するために、NK活性を担っているSubsetを特異的表面抗原であるCD57 およびCD16⁺の2種の表面抗原で標識し、フローサイトメトリー(FACS)法によりCD16⁺、CD57⁺の表現型を示すNK細胞1個あたりのNK活性を測定したところ、ライフスタイルの良好な群ほど有意に上昇していた(表9)。この結果は、ライフスタイルの良好な群にみられるNK活性の上昇は、NK担当細胞数の増加によるよりはNK担当細胞1個1個のNK活性(がん免疫力)の上昇によることを示唆している。

表9 CD16⁺、CD57⁺細胞1個あたりのNK活性

ライフスタイル	NK活性		
	10:1	20:1	40:1
良好(n=13)	12±2*	16±7*	21±9
中庸(n=32)	10±5	14±7	17±7
不良(n=17)	8±3	11±5	17±7

*P<0.05, ライフスタイル良好群対不良群。

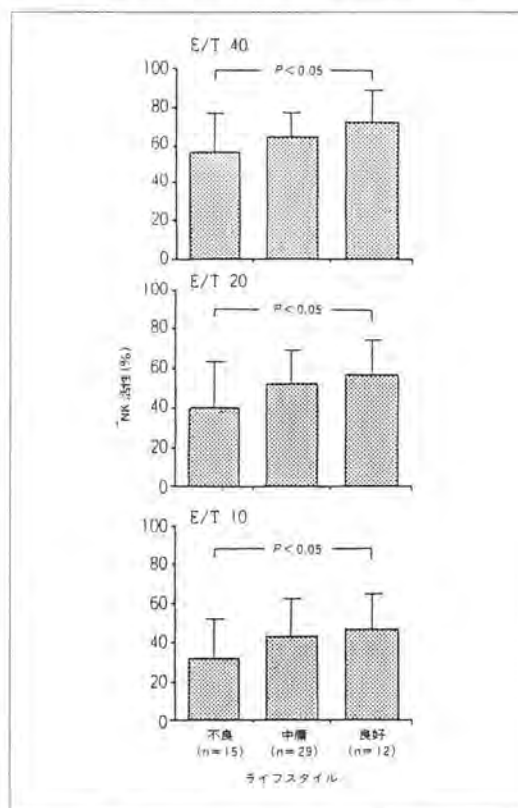


図4 ライフスタイルとNK活性

ところで、図3に示すごとく8つの健康習慣のうち、飲酒によってNK活性が全く変動しなかった。そこで、この機構を明らかにするために、試験管内で異なるアルコール濃度に暴露させた場合、NK活性がどのように変化するかを検討した。その結果(図5)、酩酊状態の時の血中アルコール濃度(100mg/ml)以下ではむしろ、10~20%NK活性が上昇する事実が明らかとなった。さらに、この酩酊アルコール濃度よりも高い濃度では急速にNK活性が低下した。この試験管内実験結果から、適度の飲酒の場合にはNK活性は変動しないか、むしろ上昇する事実が明らかとなり、従来飲酒によるNK活性値の

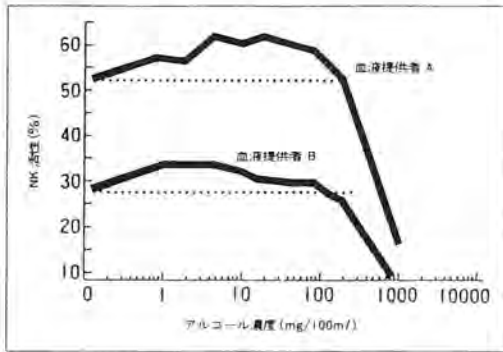


図5 NK活性とアルコール濃度. NK活性の量は個人差があるが、低濃度のアルコールNK活性が上昇する. アルコール濃度がさらに増えるとNK活性の量は落ちてくる.

変動の結果が混乱していた事実背景が、このようなアルコールのNK活性に対する影響によっているものと考えられた.

ライフスタイルと血清IgE値の関連性

17の日常生活習慣は、よい習慣群と悪い習慣群のIgE値の差について3群に分けられることが判明した. すなわち、よい習慣群の方が悪い習慣群に比して、IgE値が高い項目、低い項目、ほとんど等しい項目の3つである. そこで、多元分散分析 (MANOVA) を用いて、IgE値を上げる項目と下げる項目を選択した. その結果、よい習慣を行うとIgE値が上昇する因子IFs (Increasing Factors) として5つ (主観的ストレス量、運動量、睡眠時間、労働時間、趣味の有無) が抽出され、一方IgE値を下げる因子DFs (Decreasing Factors) として3つ (飲酒、喫煙、多忙感) が抽出された. これらの項目について、よい習慣を行うと1点、悪い習慣を行うと0点として、各個人についてIFs、DFsについて合計得点を計算すると、IFsは0-5点、DFsは0-3点の分布となる. そこで、各得点の平均Log(IgE)をみると (図6)、得点の増加につれて有意にIgE値の増加がみられる. 一方、DFsでは非曝露群で得点の増加とともにIgE値の有意な減少がみられる (図6).

このDFsとIFsの効果を統合すれば、IgEアレルギー反応における総合的な指標となる. そこでライフスタイル環境の指標としてHPIA

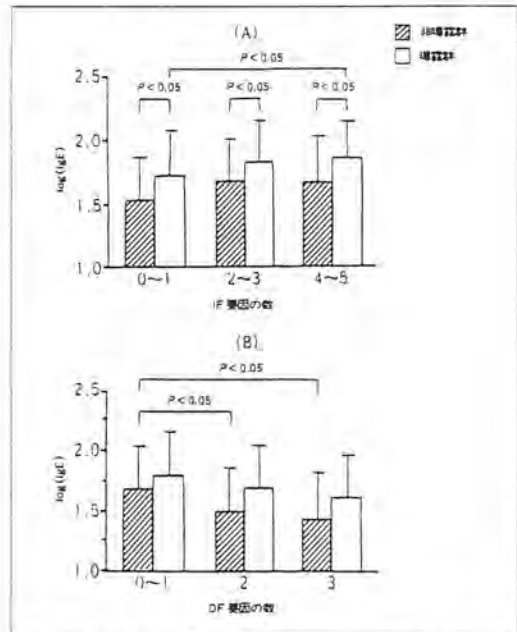


図6 総IgE値に及ぼす総合的ライフスタイルの影響. IFs (indcreasing factors) (A), DFs (decreasing factors) (B)は17項目の質問から多元配置分散分析 (MANOVA)を用いて抽出した.

(Health Practice Index in Allergic Reaction)を以下の式により計算した.

$$HPIA = DFs + (5 - IFs)$$

この式からHPIA得点は0-8点に分布し、HPIAが高いほどIgE値が低くなる.

ライフスタイルをHPIAで3群 (0-4, 5-6, 7-8) に分けた結果を図7に示す. 各年齢層ごとにみると、HPIAが大きくなるにともなってIgEも有意に減少しHPIA群を固定すると、年齢の増加にともなってIgEの有意な減少が見られる.

IgE値が平均+2SDに相当する400IU/mlを越えると、アレルギー発症の頻度や皮膚テスト陽性率、好酸球の上昇等が増加すると報告されており、この値をカットオフ値とした. これに対してIgEが平均-2SDよりも低い値 5IU/mlでの意味づけは現在のところ不明である. しかし、

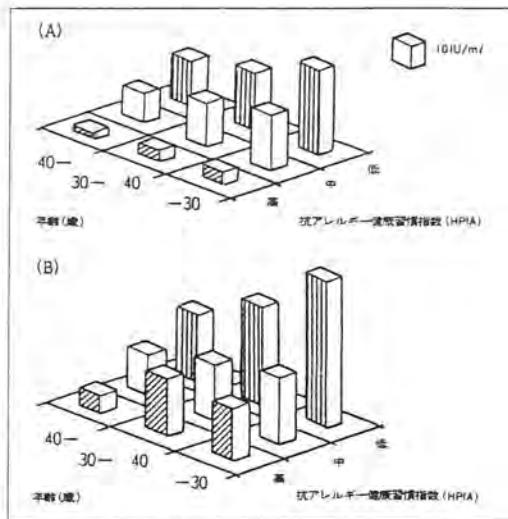


図7 年齢階層およびHPIA別、平均log(IgE)値。HPIAは低(0~4)、中(5~6)、高(7~8)に分けられる。

IgE値が高い集団ではがんの発生率が低いこと、低IgE値群では気道の感染を繰り返し易いこと、IgA低値ではIgE値が増加して感染防御に働くことなどから、IgE低値では何らかの免疫防御機構の破綻が考えられる。最近になってSaxonらのグループは、NK(Natural Killer)細胞がIgE値をコントロールしているとの報告を出しているが、NK細胞活性が低下する。NK細胞は、喫煙、飲酒、ストレス等のライフスタイル要因によって影響を受けることが知られており、こうした因子によってNK細胞活性が低下したとすれば、IgE低値はNK細胞活性等の免疫活性が抑制された状態と考えられる。そこで5IU/mlを免疫抑制状態と定義し、アレルギー反応感受性リスクのカットオフ値とした。

その結果を図8に示す。IFsを構成する5つの因子のうち単独で有意なリスクをもつ因子はない。しかし、これらの5つの因子から構成されるIFsは総体として、IgEを5IU/ml以下に下げる有意なリスクをもつ。一方、DFsを構成する3つの因子の中で、多忙感を除く2つはある程度のリスクは有するもののやはり単独で有意なものはない。ところが、IFsと同じくDFsも大きな

リスクをもっており、これらを総合したHPIAはIgE上昇にも減少にも大きなリスク因子となる(図8)。

栄養バランスが不規則である場合は、IgEを上昇させる方にも、減少させる方にも、ある程度のリスクを有している。これをさらに細かく検討するために、IgE>400IU/mlとIgE<5IU/mlでの肥満係数BMI(Body Mass Index)を検討すると、IgE高値群ではBMIが正常値群に対して高い傾向にあり、一方、IgEが低値では有意に痩せた者が多いことが判明し、これまでの報告と一致する。

これらの結果から、HPIAを構成する1つ1つの生活習慣を単独で、IgEをアレルギーの発症するレベル(>400IU/ml)や免疫抑制を起こしていると考えられるレベル(<5IU/ml)まで有意に下げるリスクとはなりえない。一方、IgE値を上昇させたり減少させたりする因子を統合したIFs、DFs、そしてこれらをあわせた因子としてHPIAを導入することで初めて有意なリスクが形成される。

1つ1つの生活習慣によるIgE値の変動は小さいが、それらをまとめた包括的なライフスタイルという概念(この場合はHPIA)を導入することによって、初めてライフスタイル環境がIgE値に有意な影響を与えて事実が示される。

これらの結果は各個人のIgE値をモニターすることで、生体中のさまざまな免疫反応に及ぼすライフスタイル要因をモニターする貴重な方法を手に入れたことを示唆するかもしれない。

ライフスタイルとリンパ球染色体変異

(1) ライフスタイルとSCE

健康診断を受診した人々の中から、150人に協力を求め、個々人の末梢血リンパ球を培養してライフスタイルとSCEの頻度との関連性を調査した(図9)。ここでも8つの生活習慣のうちいくつ良い習慣を守っているかで3つのグループに被験者を分類した。各個人毎に自然発生

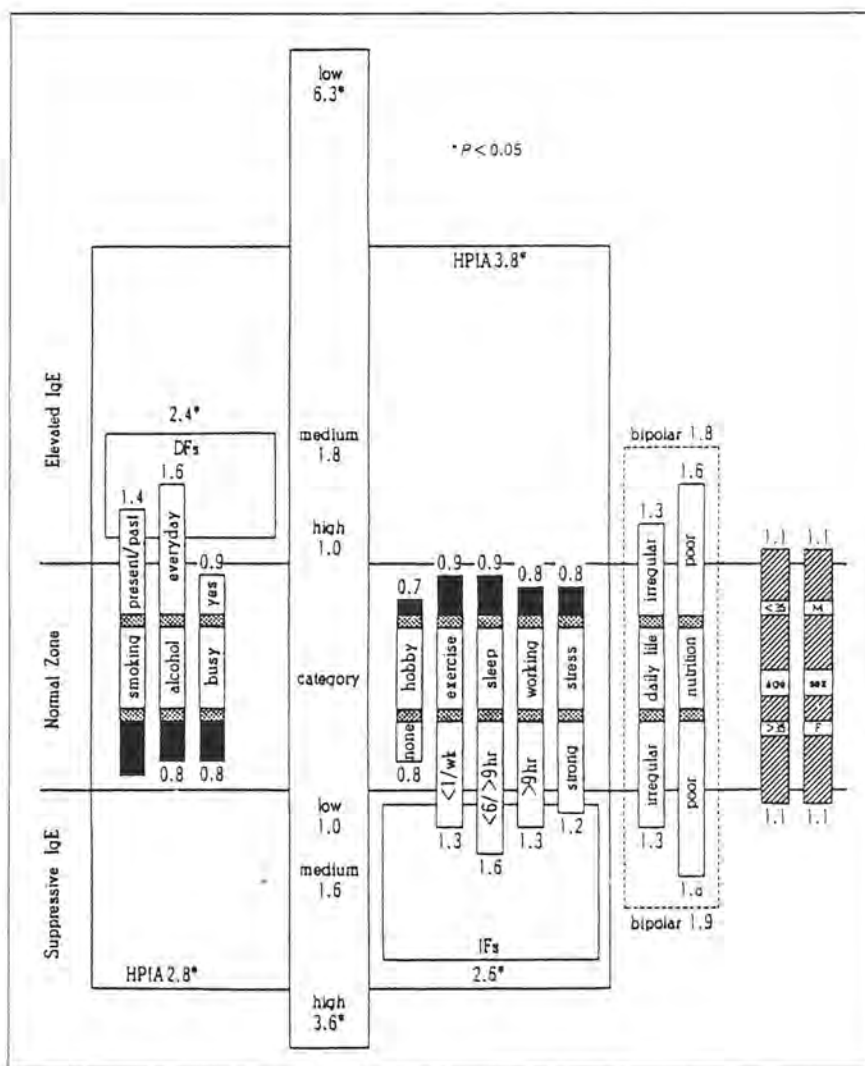


図8 ライフスタイル要因によるHPIAのリスク評価

(base-line) SCE頻度と、発癌物質に対する感受性を検討する目的からDNA傷害性物質である mitomycin-C (MMC) の一定量 (3×10^{-6} M, 72 時間処理) による誘発SCE頻度を検討したところ、ライフスタイルの良好な群ほど有意にSCE頻度が低いことが明らかとなった(図10)。また、これら8つの生活習慣のうち、SCE頻度への寄与が大きい3つの生活習慣、すなわち、喫煙、飲酒、並びにストレスの量の3つを取って、3つの生活習慣のうち、幾つ守っているかで4群

に分けたところ、やはりライフスタイルの良いものほどSCE頻度の低い傾向がみられた(図11)。

(2) 健康習慣と染色体修復阻害感受性

つぎに、染色体の構造異常を指標にしてライフスタイルの遺伝毒性的な影響を評価した。われわれが取った方法は、放射線の一定線量(2 Gy)により一定量の染色体DNAの切断をまず生じさせる。これらの切断は、おのおののリン



正常な遺伝子は、顕微鏡でも確認できるほど染色体ははっきり46本に分かれている。また、正常な遺伝子の染色体は、2本の染色分体

をきれいに染め分けることができる。しかし、染色体のDNAに障害が起こると、矢印のように交差して染まってしまう。



がん細胞とNK細胞

血中中には、がん細胞を死滅させ、がんになるのを防ぐリンパ球であるナチュラルキラー細胞 (NK細胞) がある。ライフスタイルの悪い人ほどNK細胞の活性は低く、ライフスタイルのよい人ほど、NK細胞の活性は高い。血中のいくつかの白血球が、がん細胞を攻撃しているNK細胞。

図9 染色体変異(姉妹染色分体交換)とNK細胞

バク中に存在する修復酵素により、通常数十分以内にほとんどが再結合して修復することが知られている。ところが、これらのうち、ある切断端は元の通りに再結合せず、誤って他の切断端と再結合した結果、二動原体染色体や環状染色体が生ずることが知られている。一方、これらの染色体DNAの切断端の修復を阻害する物質として、コーヒーや日本茶の中に含まれるカフェイン、重金属としての鉛やクロム、また、ガソリン中に含まれ大気汚染物質として問題となる発がん物質ベンゼン等が知られている¹²⁾。また cytosine arabinoside (ara-C) は、人間環境中には存在しないが、染色体傷害の修復阻害物質としてよく知られている薬剤である。そこで、一定線量でリンパ球を照射しながらara-Cで処理することにより、修復阻害に対する個々人のリンパ球の感受性を観察した。その結果、修復阻害剤である ara-C処理による染色体構造異常(二

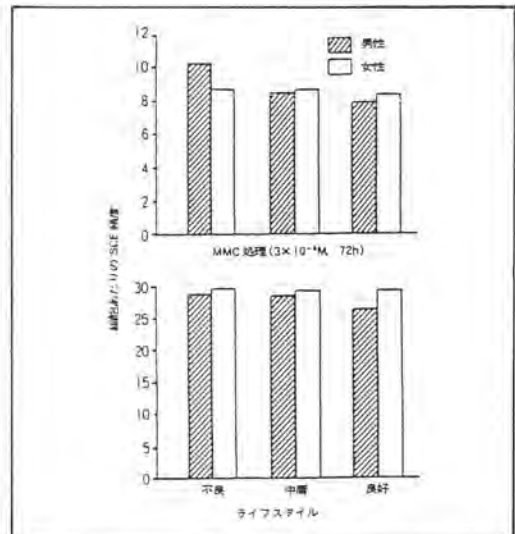


図10 ライフスタイルの良好、中庸、不良による基底SCE頻度と誘発SCE頻度の変化。ライフスタイルの悪い集団ほど高いSCE頻度を示す。

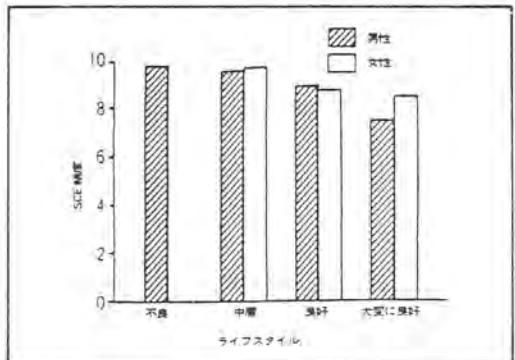


図11 喫煙、飲酒、ストレスの3つに注目した場合のライフスタイルによるSCE基底頻度。ライフスタイルのすこぶる良い男性集団はライフスタイルの悪い集団に比べ有意に低いSCE頻度を示す。

動原体染色体と環状染色体) 頻度の上昇比は、個人差がきわめて大きな事が判明した(図12)。ある個人については、ara-C が共存したために放射線誘発染色体構造異常頻度は10倍異常に増幅される一方、ある集団では、同濃度の ara-C

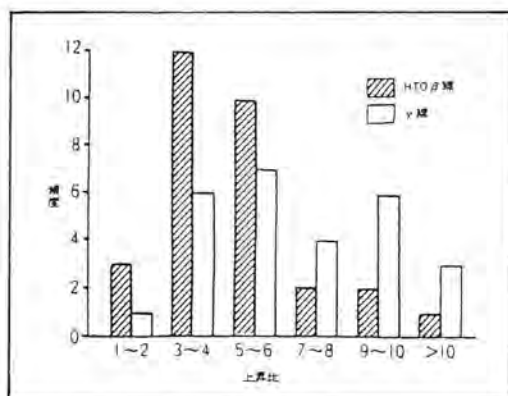


図12 修復阻害剤 (ara-C) 共存下での放射線誘発染色体異常上昇比の分布

の共存下での、同線量の放射線暴露にもかかわらず、ほとんど染色体異常頻度の増幅が見られない結果となった。そこで、これら10倍近い染色体異常の上昇比の差異をもたらす要因として、血液提供者のライフスタイルを考え、表1に述べた健康習慣指数で対象者を3群に分け(これらライフスタイルの良好・中庸・不良群のそれぞれの平均年齢は 46.2 ± 7.2 , 44.2 ± 7.4 および 48.7 ± 11.6 歳であり、t検定の結果、有意差は見られなかった)、各集団ごとに染色体異常上昇比を見たところ、図13に示すごとく、ライフスタイル不良な集団(表1に述べた健康習慣のうち、守っている数の少ないもの)ほど ara-C 処理による染色体構造異常頻度の上昇比が大きかった。

(3) 喫煙による染色体変異の誘発

ライフスタイル環境のうち、喫煙、飲酒、ストレスが特に SCE 誘発に多大の寄与をする事実から、まず、煙草の煙から国際的な標準法によりタールを捕集し、それらを異なる濃度で試験管内でリンパ球に処理し、誘発される染色体変異(SCE)を観察した。その結果、100mg/ml以上の濃度でタバコタールを処理した場合、リンパ球に染色体変異が誘発される事実が明らかとなった^{13, 14)}。また、すでに我々は勤務時間中、常に高濃度のタバコ煙に間接的に暴露している喫

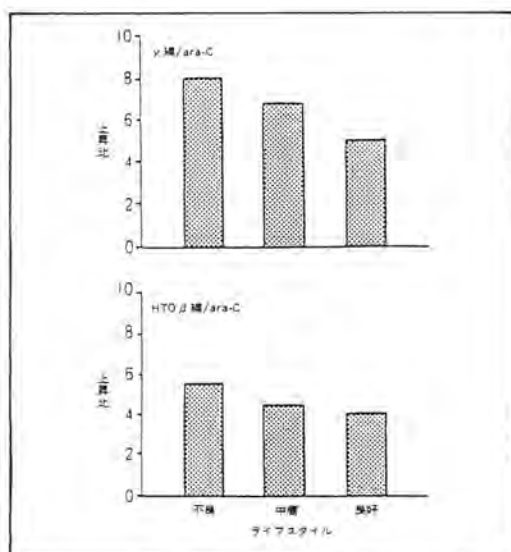


図13 ライフスタイルの違いによるγ線誘発染色体DNA傷害のcytosine arabinoside (ara-C) による修復阻害作用の感受性の違い。ライフスタイルの悪いものほど、修復阻害に対する感受性が強い事実を示唆する。

茶店従業員(非喫煙者)の末梢リンパ球における染色体変異の調査研究から、特にこれら間接的にタバコ煙に暴露して働いている人々のリンパ球は、発癌物質に暴露した際に誘発される染色体変異量が、タバコ煙非暴露者のリンパ球に比し有意に高い事実を報告していた¹⁵⁾。それらの事実と合わせ、このタバコ煙による直接的な染色体変異の誘発を示す事実は、ライフスタイルの中でも喫煙が大きな不健康行動である事実を染色体変異を指標として確認したことになる。

(4) ライフスタイルと小核形成

染色体構造異常と染色体数異常の簡便な指標として注目されている末梢リンパ球における小核形成頻度を指標に、ライフスタイルの影響を検討した。すでに述べたと同様に、個々人が守っている健康習慣の数で3群対象者を分けた。それぞれの群のリンパ球における小核頻度を見たところ、特にライフスタイルの不良群は

有意に高い小核頻度を有していた。(図14)。これらライフスタイルによる3群間の差から、包括的な日常生活習慣がリンパ球小核頻度に影響を及ぼしたものと考えられる。日常生活習慣の個々の要因がリンパ球小核頻度にどの程度寄与しているかを解析したところ、SCE誘発に大きく関与する喫煙、飲酒、ストレス感とは異なり、運動習慣、喫煙および睡眠時間がほぼ同様に重要な寄与をしめすことが明らかになった。

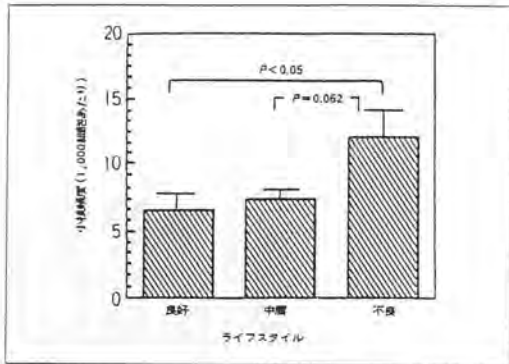


図14 ライフスタイルとリンパ球小核頻度。

(5) 遺伝素因によるアルコール誘発染色体変異の変化

喫煙について染色体変異誘発への寄与の高い飲酒に注目する。特に我々日本人(モンゴロイド)の半数がアルデヒド脱水素酵素アイソザイム2が遺伝的に欠損しているために、アルコールが肝で代謝されてできるアセトアルデヒドによって誘発される染色体変異(SCE)が高いのではないかと疑われる。そこで、アルコールパッチテスト、飲酒後の酩酊症状の調査(TAST)、およびPCR法による遺伝子増幅手法を用い、個々人のアルコール感受性を表現型と遺伝子型の双方において同定した¹⁵⁾。その結果、表10にみられるごとくALDH2が遺伝的欠損しているにもかかわらず毎日飲酒をしている群はそれ以外の群に比し、染色体変異が有意に高い事実が明らかとなった。さらに、毎日の飲酒量による染色体変異の誘発を見た場合、自然誘発SCE頻度ならびにハイドロキノン(OH基を2つ持つベンゼン代謝物で発がん性が疑われている物質)に

よる誘発SCE頻度ともにALDH2の欠損群のみに、飲酒量に応じて染色体変異(SCE)の上昇が観察された(図15)。

以上の結果から、健康習慣としてライフスタイルを見た場合に、ライフスタイルの良い集団ほど染色体の変化(SCE頻度、放射線誘発染色体DNA切断の修復阻害作用に対する感受性および小核形成)が低い傾向が明かとなった。これらライフスタイルが、発癌を初めとした健康破綻と定量的な関係を持ち、かつ、染色体DNAの変化も発癌、加齢、あるいは遺伝影響と密接な関連性のあることを考え合わせると、これらの知見は、ライフスタイル環境が遺伝的健康度に対しても重要な役割を果たしているものと解釈できる。

表10 ALDH-2 活性、飲酒歴とSCE頻度との関連

飲 酒	ALDH-2 (パッチテスト)			ALDH-2 (TAST)		
	(+)	(-)		(+)	(-)	
毎 日	10.29±1.61 n=36	11.44±1.9 n=21	p=0.020	10.18±1.37 n=41	11.44±1.98 n=26	p=0.007
毎数回飲酒せず	10.14±1.41 n=18 p=0.739	9.92±1.55 n=34 p=0.003	p=0.630	10.08±1.83 n=18 p=0.820	10.04±1.45 n=41 p=0.001	p=0.913

t 検定。

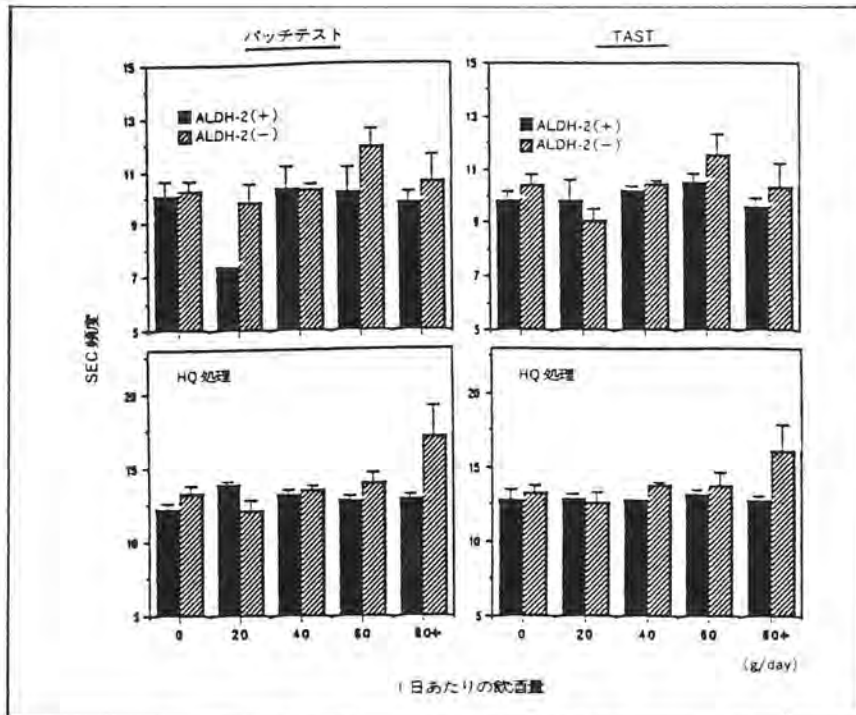


図15 ALDH-2 活性、飲酒歴とSCE頻度との関連

3. アトピー遺伝子と職業性アレルギー

これまでの職業性アレルギー研究

アレルギー疾患は環境内に存在する抗原によって引き起こされる免疫反応によって様々な臓器におこる炎症性の反応と定義する事ができるが、職業性アレルギーの特徴は職場環境において極めて特殊な抗原に曝露されることである。一般に見られるアレルギー疾患、例えばダニ抗原の吸入によっておこるアレルギー性の喘息と、ある職場において曝露された特殊な金属によって起る職業性喘息がもし同じ機序によっておこると考えられるならば、職業性アレルギーの研究は極めて有利な利点を持っていると考えられる¹¹⁾。ある特殊な抗原が何であるかが同定されれば、時間の経過を追って、生体とアレルギーの量反応関係を少数の個体において追跡が可能だからである。実は、この利点を生かしてこれまでにいくつかの抗原、とりわけ、金属や

有機溶媒などの低分子物質に対する職業性アレルギーの研究によって、生体内で免疫担当細胞が、どのようにアレルギーを認識し、特異的な抗体を産生するのかといった機序について、また抗体が産生されていく過程と症状、例えば、喘息において喘鳴、気道過敏性がどのように関連して変化していくのか、興味ある研究結果が報告されている。このように、職業性アレルギーの研究が、一般のアレルギーでは決して得ることのできない情報を分析していけば、アレルギー研究、とりわけアレルギーの機序に関する研究において、多大な貢献をなし、アレルギー研究の主流を担っているはずであるが、残念なことに現実にはそのようになっていない。その理由はいくつか考えられるが、最大の問題点は、職場で曝露される様々な物質アレルギーを引き起こしても、そのうちどれが原因物質か同定することが困難で、また生体側の反応、例えば、特異IgEの検出法が極めて感度が低く、職業性

アレルギーの利点を生かす研究が困難な点にあった。

ごく最近、アレルギー研究にも最新の分子生物学的研究が導入されるようになり、今やアレルギーの研究、とりわけアレルギーのメカニズムの研究が突出し、アレルギー反応が細胞表面及び細胞から分泌される様々な分子によって説明が可能になってきた。一方、遺伝要因が明らかになるにつれ、環境要因や我々のライフスタイルが、健康に及ぼす影響についても定量的な評価が可能になりつつある。このような流れの中で、職業性アレルギーの研究が依然として従来の研究枠の中で行われていくとすれば、職業性アレルギーが有する大きな利点を失い、アレルギー研究の中で、取り残されていく危険をはらんでいるといえるであろう。そこで、職業性アレルギー研究の分野においても、この新しい分子生物学の研究成果をいち早く導入し、これまで、皮膚テストやIgE値の測定といったいわばブラックボックスの反応を手がかりに個人のリスクを同定していく曖昧な方法から、遺伝情報を基に個人のリスクを同定していくべきである。これにより、職業性アレルギー研究は、環境曝露物質が比較的簡単に特定され、またライフスタイル要因も定量化することで、生体との量反応関係が確定できるという利点を生かせば、再び、アレルギー研究に大きな貢献ができると期待される。従って本論では、最近のアレルギー分子遺伝学の動向を紹介し、すでにこれらの成果を元にいくつかの画期的な研究が職業アレルギーの分野でも始まっており、そのいくつかを合わせて紹介してみたい。そして最後に、これらの研究がもたらす様々な問題にも言及してみたい。

最近のアレルギー分子遺伝学の動向

アレルギー疾患には強い遺伝素因が存在することはすでに知られているが、それではその本体はどのような遺伝子群によって決定されてい

るかは全く手がかりがなかった。遺伝子は22対の常染色体と性染色体上にあるが、このうちで第6染色体上にあるHLA群 (Human Leukocyte Antigen) は特異IgE抗体のレベルを決定している点はすでに知られている。HLA群には、A, B, D亜群があり、またD群はDP, DQ, DRの3群に分類される。D群は特定の抗原提示と認識能力を持つ細胞上にもみ発現されており、九州大学の笹月グループによって、我が国特有のスギ花粉症がこの群の特定の蛋白産物 (DQw3) によっておきることが示された。また、他の花粉による鼻アレルギーとの関連も示されたが、喘息の主要な抗原であるダニ抗原における特異IgE抗体と特定のHLA抗原の関連は示されていない。また、総IgE値とHLA群の関連についても否定されている。

アレルギー症状の遺伝的素因をアトピーと呼んでいるが、この素因はしたがってHLA群によって規定されないことが認められた。すると他の染色体のどこにこのアトピーを規定する遺伝子群が存在するのであろうか。従来の遺伝学ではこのような疑問に対し全く手がかりを得ることができなかったが、最新の分子遺伝学はこれを可能にしたのである²⁾。これは逆行性遺伝学 (Reverse Genetics) と呼ばれるもので以下の様な方法による。

まず、アトピー症状を有する家系を集め、アトピー素因を決定する因子であるIgE反応性を調査しアトピー素因を有する者を決定する。次に、家族全員の血液を取り白血球からDNAを抽出する。この過程は近年簡便なキットが発売され数時間で可能となった。次に、抽出したDNAは巨大な長さの分子であるから、これを特定の酵素で切断し、ゲル上に泳動し特殊なナイロンの膜に転写させる。特定の染色体上にあらかじめ存在することが確定されているDNAの断片 (プローブと呼ぶ) を用いてある条件下でこのナイロン膜を処理すると、膜状のDNAでプロー

ブと相補的な部分のみが膜上に残り、放射性物質をプローブに結合しておけば、特定の長さの断片にのみプローブが結合していることがわかる (Southern Blot法によるRestriction Fragment Length Polymorphism, RFLPという)。

この断片の長さは用いた酵素がDNAのどこを切断するかによるので、今、両親にこの酵素によって認識されるDNAの配列に差があると、子供は両親から1つずつ染色体を受け継ぐから、どの長さの断片をどちらの親から受け継いだか特定可能となる。両親のどちらかがアトピーならば、受け継いだ断片がアトピー親から受け継げばこの断片とアトピー素因とは関連があることになる。染色体は減数分裂を行う際に、組み替えといって2本の相同染色体が一部の遺伝情報を交換するが、アトピーの遺伝子がこの染色体上でプローブのすぐ近くに存在すると、両者は常に緊密に行動し、両者の中間の場所で組み替えを起こすことは極めてまれとなる。一方、距離が離れているか、違う染色体上に互いがあると全く関連なく親から子へと遺伝されるように見える。この状況を数学的に解析すると、どの染色体上にあるかが判定される。染色体が特定されるとその染色体上でいくつかのプローブを用いて同様の検査を繰り返す。すると、その染色体上で、アトピー遺伝子の存在する位置に近いプローブが決定され、さらにこの操作を繰り返すと、2つのプローブの間アトピー遺伝子が存在すると考えられる位置が絞り込まれる。そこで、その中の特定の既知の遺伝子を探すか、丹念にDNA配列を検討していくと、アトピー患者と正常者で、DNA配列に差が見られる。こうしてアトピーを決定する遺伝子が同定されることになる。

筆者らは英国のOxford大学と協力してこの方法を用いて22対の常染色体を調査しいくつかの染色体上に連鎖を発見した。また他のグループによっていくつかの候補遺伝子が提唱されている (表1参照)。これらのうちで11染色体の研

究が最も進んでおり、英国の一部の家系でアトピーを決定する遺伝子が決定されている。これは、I型アレルギー反応を担う肥満細胞上に存在するIgEの受容体 (receptor) の一部である⁹⁾。我々の仮説では、この β 鎖の異常によってアトピー患者ではアレルギー反応が恒常的に持続しておりそのために、IgE値が常に上昇していると考えている。他の染色体でも、候補遺伝子が決定すれば、患者群と正常群とで、先程述べた、Southern Blot法を用いて断片の長さを比較してパターンの差を見つけるか、DNAの配列を直接比較して両者の差を同定すればよい。アレルギー疾患には複雑な臨床症状や遺伝形式があり、これを多様性 (heterogeneity) と呼んでいるがその原因は1つの遺伝子ではなく、いくつかの遺伝子による他因子遺伝のためと考えられている。現在のところ4-5つの遺伝子がアトピー素因を決定すると考えられており、遺伝子の特定作業が精力的に行われている。

第11染色体アトピー遺伝子説

IgEの産生をコントロールしている可能性のある分子は多数あり、それらを一つひとつ純度の高い蛋白として取り出しアトピー児と正常児で、その濃度や構造を比較するのは事実上不可能である。そこで近年急速に発達した分子遺伝学の手法が用いられる。この方法の原理は以下のごとくである。ヒトは相同染色体として22組の常染色体をもっており、両親より1本ずつ受け継いでいる。そこで減数分裂して精子と卵子が作られるときに組み替えが起こる。その頻度は 10^8 塩基に1か所と推定される。ある染色体上にすでに位置の知られているマーカーがあり、もし問題とする遺伝子がこのマーカーのある染色体上にあると、距離がきわめて近ければ組み替えの頻度がきわめて小さいことになる。すると、いくつかの家系を集めてきてこの調査を行うと、たとえば、あるマーカーとアトピー遺伝子が 10^8 塩基対離れていれば、100回の減数

分裂（100人の子供）で1回（1%）しか組み替えがないことになる。アトピー遺伝子をもつと100%発症するとすれば、100人の子供を調べた場合、あるマーカーとアトピー症状の有無が両親から常に1%以下の解離を示すはずである。マーカーと染色体分布が異なると任意の組み替えが多数起こるので、すぐわかる。

約10年前からこの逆行性遺伝学の手法が使用されるようになり、2人の若い英国人J. Hopkin, B. Cooksonはこの手法を用いてアトピーの遺伝子を同定しようと考えていた。22本の染色体のマーカーからいくつかのVNTRマーカーを選定して連鎖を行うと第11染色体長腕マーカーMS51に強い連鎖を見いだした。そこでいくつかの家系を用いて連鎖解析を行うと、高いロッド得点（5.8）を得た。さらに、別の64核家系を調査してこれを確認した。その後、この染色体上を中心部に向かって多点連鎖解析を行うとマーカー319とCD20の間でロッド得点が最高になることを確認した。

この発表は、世界中に衝撃を与え直ちにいくつかのグループによって追試がなされた。その結果、多くのグループはこれを否定するデータを発表した。我々のグループはそれらのデータを検討する機会を得たが、いくつかの発表は、技術的な問題点があると思われる。

また、当初アトピーは優性遺伝形式であろうと発表した我々の見解にも、修正が必要となった。連鎖解析において目標の位置に近くなると組み替え率は0に近づくのであるが、かえって上昇することが判明したからである（図1A, B）。われわれはこれらの解決を目指して再度討議を行い、候補遺伝子の設定と有効なマーカーの選定を検討した。その結果、FcεRIβ連鎖遺伝子に注目した。

FcεRIはマスト細胞、好塩基球、ランゲルハンス細胞、好中球上に存在するIgEレセプターでアレルギー反応の要となる重要な分子である。この分子は $\alpha\beta\gamma\delta$ の四量体を形成してお

り、 γ 鎖と β 鎖はシグナル伝達の共通のモチーフを有している。 β 鎖はマウスでは、第19染色体上にある分子、CD44(Ly44)と相似性があり、その近傍にあることが示された。マウスのこの領域は、ヒトでは第11染色体長腕（q）に相当すること、及びFcεRIのアレルギー反応における重要性を考慮すると、この分子が、アトピー遺伝子の第1候補と考えられ、ヒト β 鎖の位置を決めることにした。まずマウスとラットのcDNAの配列を基に、degenerated primersを設計し、PCRを行ってヒト β 鎖のシーケンスを決定した。その結果、第5イントロン内に非常に多型性の高い(CA) n が発見され、これを用いてこの近傍の(CA) n

との多点連鎖解析を行ったが組み替え率が上昇し、有意なピークが得られなかった。この現象は、imprintingを暗示している（図16）。

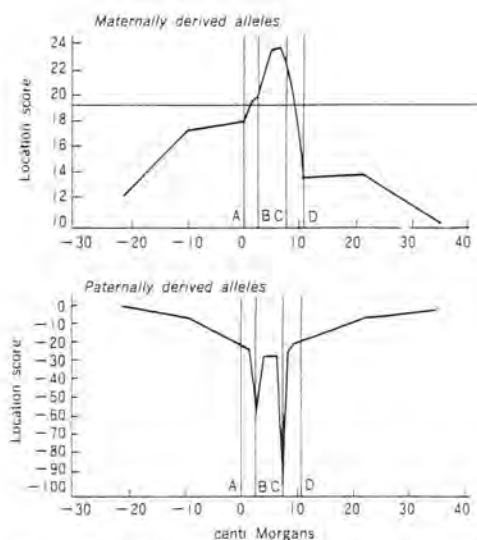


図16 染色体11q13近傍マーカーによる多点連鎖解析による位置スコア

上図母親からのマーカー、下図は父親からのマーカーを示す。母親からのマーカーによる位置スコアはCマーカー（FcεRIβ）の近傍でピークに達しており、一方、父親のマーカーでは谷底を示す。このことは、マーカーCの近傍にアトピー遺伝子座の存在することを示している。位置スコアは10以上で有意と考えられる。

$Fc\epsilon RI\beta$ はアトピー遺伝子であるか

ついで $Fc\epsilon RI\beta$ 遺伝子がアトピー遺伝子であるかを検討するため、正常児6名とアトピー児6名を対象として全7エクソンのシーケンスを比較した。その結果、表11に示すように、エクソン2, 5, 6にアミノ酸変異を伴う変化を認めた。これらの変異は1個体について1変異であるので、アトピーを規定する変異と考えられた。

表11 染色体上、アトピーに関する候補遺伝子

染色体No.	候補遺伝子
1	$Fc\epsilon RI\alpha$, $Fc\epsilon RI\gamma$, IL10
5	IL4, IL5, IL9, IL13
6	HLA群
7	TCR β , TCR γ
9	CD72
11	$Fc\epsilon RI\beta$
14	TCR $\alpha\delta$, IgII
16	IL4R
19	CD23
X	CD40L

これらの変異率を求めるためにPCRに基づく方法としてARMS (allele specific amplification) テストを行った。変異の上流に5'primerを設計し、変異域にwild typeおよびvariant typeのprimerを設計してPCRを行い、変異型を決定した。第6エクソンでの、第181アミノ酸のイソロイシンからロイシンへの変化 (Leu181) と、第183アミノ酸のパリンからロイシンへの変異 (Leu183) は最初、第11染色体との連鎖を強く認めた大家族にみられたため、まずこれらの変異について調査した。英国中部のオックスフォード州内での一般外来患者集団では約15%にLeu181変異を認め、この変異を有する β 遺伝子頻度は5~10%と推定された。一方、Leu183変異はまったく認められなかった。この変異Leu181陽性者の半数はアトピーはなく、imprintingを支持する結果であった。また、この変異は総IgE値および、いくつかの植物抗原IgEと関連があるが、ダニ

抗原IgEとは関連がないことが判明した。特異IgE抗体との関連の機序は明確ではない。

次に、母親系列の遺伝様式を明らかにするため、核家族100家系でのARMSテストを行った。その結果、10家系にこの変異を認め、

- 1) 母親10名全員が変異陽性であり、父親は全員陰性であった。
- 2) アトピー患児12名の内10名はこの変異が陽性であり、残り2名の父親はアトピーであったことから、この2名は、父親から別の遺伝子を受け継いだと考えられた。

以上の結果から、英国人ではアトピー患者の約10%がこのLeu181変異と関連していると考えられる。連鎖解析の結果から、60%のアトピー第11染色体に連鎖していると考えられることから、Leu181変異は β 遺伝子内での主要な変異と考えられない。しかし、他の β 遺伝子内の変異はきわめて稀なため、 β 遺伝子内に他の主要な変異があるとは考えられるが、現在までのところ、そのような変異は発見されていない。このことから、この β 遺伝子のLeu181変異はアトピーを規定する変化ではなく、このすぐ近傍にある遺伝子とその本体という考え方も成立する。これまでのLeu181変異陽性者での好塩基球での検討では正常 β 鎖との比較で有意にヒスタミンの遊離が高いことが判明している。今後、生化学的なアプローチが必要と思われる。

アトピー性皮膚炎の遺伝子は喘息と同じか否か？

最近、アレルギー性皮膚炎を専門とする研究者の間で、アトピー性皮膚炎はIgE抗体によって引き起こされる疾患と考えてよいのかという疑問が提示されている。その根拠としては、

- 1) 最近アトピー性皮膚炎で角質の異常を示す結果が得られている。
- 2) 高年齢小児では40%内外のアトピー性皮膚炎でIgEは正常である。
- 3) I V型アレルギーの関与が強い。

などである。オックスフォード大学による第11染色体アトピー遺伝子は、喘息家系に適應されるもので、他の追試結果も喘息家系に限られている。唯一英国レスター大学のグループがアトピー性皮膚炎の家系による連鎖解析結果を発表している(図17)が、

- 1) 母親系列遺伝は否定できない、
- 2) 第11染色体には連鎖しない、

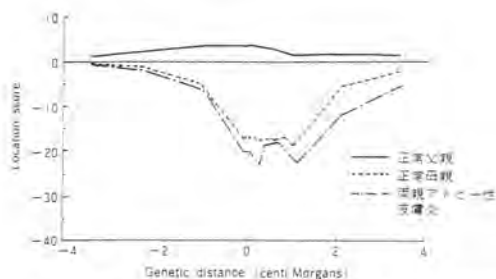


図17 アトピー性皮膚炎における連鎖解析結果

と報告している。したがって、別の遺伝子が関与している可能性を示唆している。実際、ヒトではアトピー性皮膚炎でもランゲルハンス細胞に β 鎖は表現されておらず、この細胞が皮膚アレルギーの鍵となる細胞であれば β 鎖の関与が否定的である。そこでわれわれは、大阪大学皮膚科の協力で皮膚アレルギーを決定する遺伝子の候補遺伝子を決定する作業を行っているが、一つの有力な候補を発見している。この遺伝子産物は皮膚にはほぼ限定されIgE反応とは独立であることがわかっている。

実際、筆者らはマスト細胞のChymase遺伝子(MCC)のBstXI多型生とIgEが正常域にある患者におけるアトピー性皮膚炎の発症とが有意な関連をもつことを最近明らかにした。

職業性アレルギー分野における分子遺伝学的研究例

ごく最近になって、このような分子遺伝学的手法を用いて、職業性アレルギーの分野においてもいくつかの画期的な研究が発表されている

のでそのいくつかを紹介したい。

第4元素であるベリリウムは軽金属として原子力発電や武器、電気製品の部品として使用されるが、この金属は非常に感受性が強く、特に肺にベリリウム肺と呼ばれる慢性の結節性の病変を誘導することが知られており、我が国においても島等や泉等の報告がみられる。肺胞洗浄(Bronchoalveolar lavage, BAL)を行うとT細胞中のCD4陽性細胞、即ちTh細胞が増加しており、何らかの免疫学的機序が働いて、これらの細胞が肺に誘導されたと考えられる。しかしながら、曝露作業の一部にしかこの病変が見られないことから、何らかの遺伝的な制御機構が想定されたが、HLA群内に特定の反応を誘導するマーカーの存在はこれまで知られていなかった。ところが、イタリアのグループは最新の遺伝学的手法を用いてDP群との関連を発見し、DP亜群のDNA配列を比較した¹⁰⁾。DP蛋白は α と β 鎖の2つの分子によって構成されているが、 β 鎖遺伝子DPB1と呼ばれる部分に患者群でLysからGlyへの変化を誘導する変異を発見した。この変異は33名の患者中32名に見られたことからリスクを同定する非常に良いマーカーとなることが認められた。

TDI (Toluen diisocyanate) は非常に優秀な有機溶媒として知られており、様々な工業製品製造過程で用いられている。isocyanateにはこの他にも様々な変異体を使用されている。この物質を吸収すると喘息や過敏性肺臓炎をおこすことが知られている。TDIを生体蛋白であるアルブミンと結合させこれを抗原とする特異抗体反応を行うと、患者群に陽性反応が見られるが、疑陽性反応も多く見られ患者のリスクのマーカーとなり得ないことが判明した。これはTDIの結合によって蛋白が変性しこれに抗体が反応することが確かめられた。そこでロンドン大学のグループはHLA群をスクリーニングしてDR亜群であるDR3とTDI喘息の関連を見いだした。

以上の研究はいずれも分子遺伝学の最新の手

法を用いて、ある職業性アレルギー疾患の個人リスクのマーカーを検出しており今後これらの疾患の予防にとって重要な武器を我々に与えてくれたことを意味し、多くの職業性アレルギー疾患において今後同様の研究が行われる事が期待されている。しかしながら、これらのマーカーを持ったヒトでも疾患を発症しないものが多数あり、その他の遺伝子群がさらにこれらの疾患の発症に関与していることを示している。

そこで、これらの研究とは独立に、ある研究が進んでいる、職業性アレルギー疾患ではアトピー素因を有するヒトは高いリスクを有するが、アトピー性を持たないヒトも発生することがある。そこで関連研究としてアトピー患者群、非アトピー患者群、正常対照群と様々な染色体でのマーカーを比較して、その抗原に特有の遺伝子群を探す試みである。このためには、ある地域で遺伝的に均一な多量の患者群を必要とするので当然多くの機関の共同研究となる。このような計画がいま、英国で進行中である。今後の成果を期待したい。

4. 今後の問題点

わが国は、労働安全衛生法に基づいて、定期的に様々な検診を行っており、これは世界に誇れるシステムとして職場に根付いている。すでにアメリカでは、一部の遺伝子検査が職場にも導入され、労働者の採用等に应用されている。わが国の将来を考えると、いずれこのような遺伝情報が職場にも徹底して導入される可能性がある。分子アレルギー学の成果が職場にも導入され、採用時の検診や健康管理に使用される可能性がある。その時に、個人の遺伝情報、ライフスタイル情報をいったい誰が管理し、どのようにして労働者に還元していくべきであろうか。産業医が責任を持って管理し、アレルギー一つのリスクのある労働者の採用は控え、発症によって配置転換を行うべきか、そのような議論が

近未来にやってくるはずであり、今後我々の意思統一が必要と思われる。また、職業アレルギーの予防学的見地から、いったいどのレベルまで感作物質の濃度を抑えるべきか議論のあるところであるが、個人のリスクが同定されると高リスク者の発症レベルに関する限界値があるのかないのかもっと議論が明快になると思われる。

以上今後の職業アレルギー研究の近未来的研究の動向、即ち、分子アレルギー学の応用例を示したが、この学問の導入によって、アレルギー発症に及ぼす遺伝要因、環境要因、そしてライフスタイル要因の関係がこの分野の研究によって大きく進歩するであろうが、様々な倫理的問題が職場に発生することは確実であり研究者間の早急な議論が必要と思われる。

文 献

- 1) 森本兼義 (1991). ライフスタイルと健康. 医学書院. 東京.
- 2) M. E. Sobel : Life-style and social structure, Academic Press, New York, 1981.
- 3) 渡辺 潤 : ライフスタイルの社会学, 世界思想社, 1982
- 4) Berkman, L.F. and Breslow, L. (1983). Health and Ways of Living, Oxford University Press, New York
- 5) Hagihara, A. and Morimoto, K. (1991). Personal health practice and attitudes toward nonsmokers' legal rights in Japan. Soc. Sci. Med., 33, 717-721.
- 6) Ezoe, S. and Morimoto, K. (In press) Behavioral lifestyle and mental health status of Japanese factory workers. Prev. Med.
- 7) Belloc, N.B. and Breslow, L. (1972). Relationship of physical health status and health practices. Prev. Med., 1, 409-421.
- 8) Kusaka, Y., Kondou, H. and Morimoto, K. (1992). Healthy lifestyle are associated with higher natural killer cell activity. Prev. Med., 21, 602-615.
- 9) Sirakawa, T. and Morimoto, K. (1992) Lifestyle effect on IgE. Allergy, 46, 561-569.
- 10) Morimoto, K. and Wolff, S. (1980). Cell cycle kinetics in

- human lymphocyte cultures. *Nature*, 288, 604-606.
- 11) Morimoto, K., et al.(1983). Proliferative kinetics of human lymphocytes in culture measured by autoradiography and sister chromatid differential staining. *Exp. Cell Res.*, 145, 349-356.
- 12) Morimoto K. (1990). Life-style and genetic factors that determine the susceptibility to production of chromosome damage. In : Obe, G. and Natarajan, A. T. eds. : *Chromosomal Aberrations : Basic and Applied Aspects*. Springer-Verlag, Berlin, 287-301.
- 13) Tice, R., Hollaender, A., Lambert, B. and Morimoto, K. (1984). *Sister Chromatid Exchanges*. Plenum Press, New York.
- 14) Morimoto, K. (1986). Life-style, Health and quality of life, WHO International Conference on Health Promotion Document, Ottawa. WHO, Geneva
- 15) Takeshita, T., Morimoto, K., et al. (1993). Phenotypic differences in low Km aldehyde dehydrogenase in Japanese workers. *Lancet* 341:837-838.
- 16) Cookson WOCM, Sharp PA, Fauz JA, et al : Linkage between IgE responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* : 1292-1295, 1989
- 17) Cookson WOCM, Young RP, sandford AJ, et al : Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11. *Lancet* 340 : 81-84, 1992
- 18) Sandford AJ, Shirakawa T., Moffatt MF., et al : Localisation of atopy and high affinity IgE receptor beta chain on chromosome 11q. *Lancet* 341 : 332-334, 1993
- 19) Shirakawa T., Li A., dubowitz M., et al : Linkage between atopy and the beta subunit of the high affinity IgE receptor. *Nature Genetic* 7 : 125-130, 1994
- 20) Shirakawa T., Morimoto K., et al : Linkage between severe atopy and chromosome 11q13 in Japanese families. *Clin Genetics* 46 : 228-232, 1994
- 21) 白川太郎, 森本兼義, 他 : 小児科診療 (特集, 小児アレルギーの見方), pp 77-85, 1994
- 22) 白川太郎, 森本兼義 : アトピー遺伝子. *細胞工学*, 906-913, 1991
- 23) 白川太郎, 森本兼義 : アトピー遺伝子. *実験医学* (掲載予定)

特別講演

コナヒョウヒダニ主要アレルゲン *Der f I* に対する
ヒト T 細胞応答の解析Analysis of human T cell responses to *Dermatophagoides farinae* I allergen西村 泰治¹⁾, 松岡多香子^{1) 2)}, 興梠 博次²⁾, 安藤 正幸²⁾, 松下 祥¹⁾

1) 熊本大学・大学院医学研究科・免疫識別学講座

2) 熊本大学・医学部・内科学第一講座

〈はじめに〉

細胞外液中の非自己抗原は、抗原提示細胞にとり込まれ、プロテアーゼ的作用によりプロセッシングをうけてペプチドとなった後に、主要組織適合抗原 (MHC, ヒトでは HLA) クラス II 分子に結合して T 細胞に提示される。CD4⁺ T 細胞は、この非自己ペプチド-MHC 複合体を認識して活性化され、様々なリンホカインを産

生することにより、エフェクター機能を発現する (図 1)。近年、T 細胞の活性化は単なる on-off の現象ではなく、T 細胞受容体 (TCR) リガンドを構成する MHC 分子あるいは抗原ペプチドに生じた微細な変化に対応して、量あるいは質的に変化することが報告されている。すなわち、TCR リガントの修飾によって T 細胞アナジー (1)、TCR アンタゴニズム (2, 3)、増殖反応と

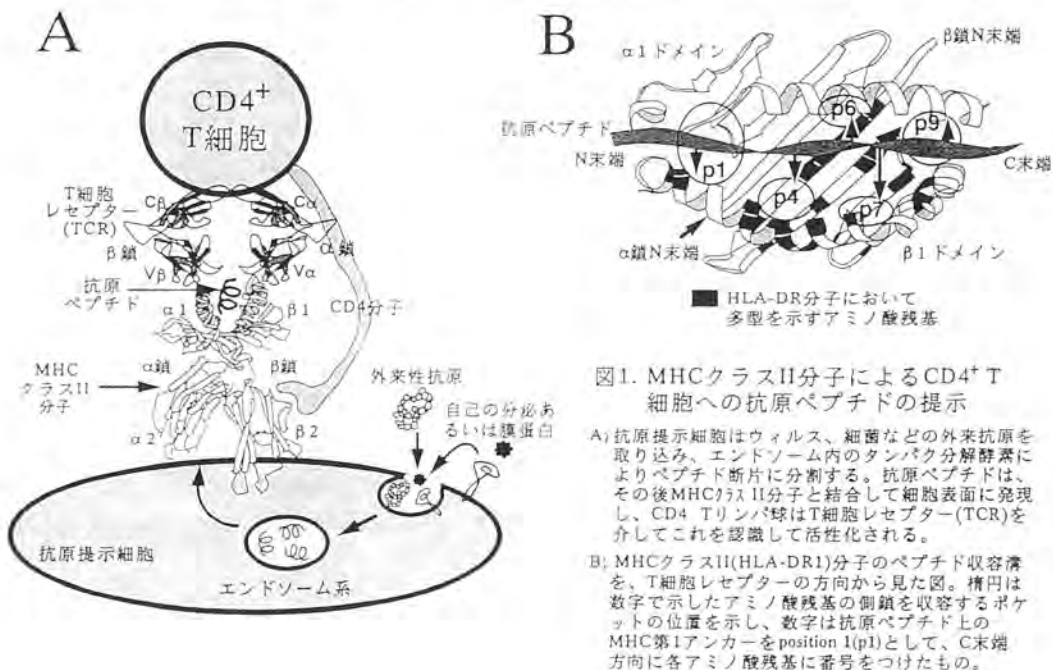


図1. MHCクラスII分子によるCD4⁺ T 細胞への抗原ペプチドの提示

- A) 抗原提示細胞はウィルス、細菌などの外来抗原を取り込み、エンドソーム内のタンパク分解酵素によりペプチド断片に分割する。抗原ペプチドは、その後MHCクラスII分子と結合して細胞表面に発現し、CD4⁺ Tリンパ球はT細胞レセプター(TCR)を介してこれを認識して活性化される。
- B) MHCクラスII(HLA-DR1)分子のペプチド収容溝を、T細胞レセプターの方向から見た図。横円は数字で示したアミノ酸残基の側鎖を収容するポケットの位置を示し、数字は抗原ペプチド上のMHC第1アンカーをposition 1(p1)として、C末端方向に各アミノ酸残基に番号をつけたもの。

リンホカイン産生の乖離(4-6)といった現象が誘導されることが示されている。

抗原ペプチド上のアミノ酸残基は2つのグループに分けて考えることができる。1つはTCRとの結合に重要な残基(TCR認識残基)であり、もう1つはMHCとの結合に重要な残基(MHCアンカー)である。しかし、最近Sternら(7)によって報告された、ヒトのMHCクラスII分子であるHLA-DR1分子とインフルエンザペプチドの複合体の立体構造によると、クラスII分子の溝に深く結合しているN末側の1残基をのぞくペプチド上の全ての残基は、程度の差こそあれ、HLA、TCRの両方に物理的に結合可能であると考えられる。

ヒトのアレルギーモデルにおいて、数種類のアレルゲンでT細胞エピトープが同定されており、これらを認識するT細胞の多くは、IgE産生を促進するIL-4を主に分泌すると報告されている(8-12)。著者らは、主にI型アレルギーに関わるヒトCD4⁺T細胞が、HLAクラスII分子と共に認識するアレルゲンに由来する抗原ペプチドの同定、ならびにTCRによるHLA-ペプチド複合体の認識が、サイトカン産生を誘導する機序について興味を持っている。これを明らかにするために、アレルゲンペプチドのアミノ酸残基を置換したアナログペプチドに対するCD4⁺T細胞クローンの応答を解析している。そして、スギ花粉主要アレルゲンCry j Iに特異的なT細胞クローンが認識する抗原ペプチド上の1個のアミノ酸を置換したアナログが、T細胞クローンによるIL-4産生を変化させることなく、IFN- γ 産生を増強することを明らかにした(13)。本稿では、日本人において、鼻アレルギーや気管支喘息の原因となる主要なアレルゲンの一つであるコナヒョウヒダニアレルゲンに関して、これに特異的なT細胞性免疫応答の解析を行い、Cry j I特異的T細胞クローンにおいて観察された現象が、Der f I特異的ヒトT細胞クローンでも確認され、その機序を明らかにした

ので紹介する。

〈Der f I T細胞エピトープの多様性〉

日本人集団において家ダニは、アレルギー性気管支喘息や鼻アレルギーを引き起こす、最も主要なアレルゲンである。主な家ダニとして、コナヒョウヒダニ(*Dermatophagoides farinae*; Der f)とヤケヒョウヒダニ(*Dermatophagoides pterigoides*; Der p)とがある。両者ともにIgE抗体が認識する主要なアレルゲンの2種類(それぞれDer f IとDer f II, Der p IとDer p II)について、その遺伝子がクローン化され一次構造が決定されている(8, 10, 14)。Der f Iは、Der p Iと相同性が高いが、随所にアミノ酸配列の相違が認められる。Der p Iアレルゲンに関しては、白人アレルギー患者を対象としてT細胞エピトープが同定されている(8)。しかしDer f Iアレルゲンに関しては、T細胞エピトープは、まだ特定されていない。

我々は、なるべく多くのT細胞エピトープを同定するために、HLA型の異なるダニ鼻アレルギーあるいは気管支喘息患者6名を研究対象とした。これら6名は日本人集団中で高頻度にみられるハプロタイプを有しており、これら以外のハプロタイプを有するヒトは集団中の約20%である。まず、223個のアミノ酸からなるDer f I蛋白のアミノ酸配列に対応して、11-16のアミノ酸を重複するオーバーラッピングペプチド29個を合成した。ドナーの末梢血単核細胞(PBMC)を、Der f Iオーバーラッピングペプチドの混合物で刺激することにより、6種類のDer f Iペプチド特異的T細胞株を樹立した。それぞれのドナーから樹立したT細胞を、自己のPBMCを抗原提示細胞(APC)として、それぞれ単一のペプチドと培養してT細胞の増殖応答を観察した(図2)。

ドナーのDT, HKおよびSKに由来するT細胞株は、比較的に限定したペプチドに反応性を示し、特定のT細胞クローンが、優勢であると考

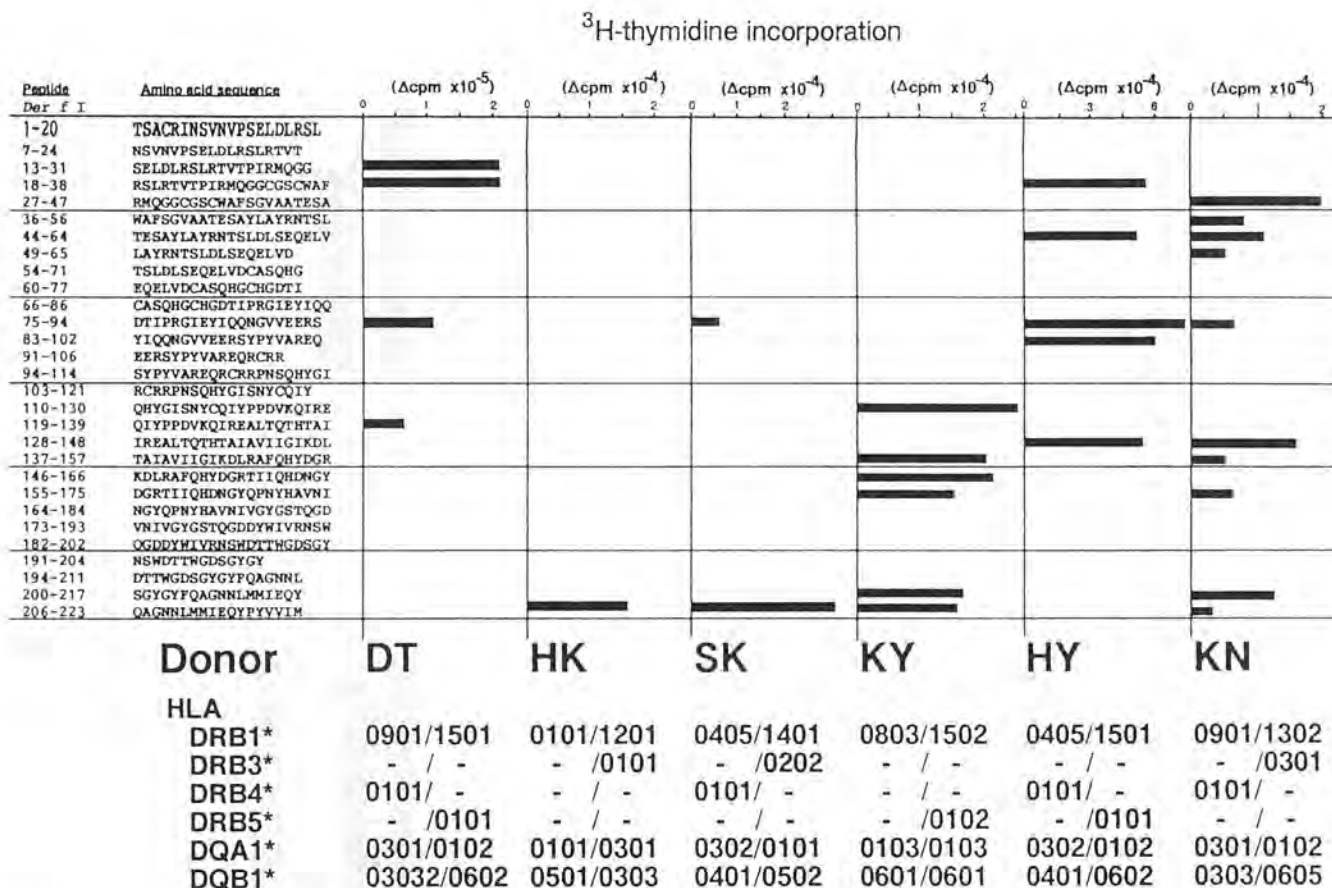


図2 *Der f*I 特異的T細胞が認識するT細胞エピトープの同定

HLAの異なる6人のダニ鼻アレルギーあるいは気管支喘息患者のPBMCを、*Der f*I オーバーラッピングペプチドの混合物で刺激することにより、6種類の*Der f*I ペプチド特異的T細胞を樹立した。各T細胞株を、自己の末梢血単核細胞(PBMC)を抗原提示細胞(APC)として個々の可溶性*Der f*I ペプチドと共に培養して、抗原特異的T細胞増殖反応を観察した。T細胞株の多くは、反応の大きさには差があるものの、複数のペプチドに反応性を示した。したがって、T細胞株の中には、種々のペプチドに反応するT細胞クローンが、種々の割合で混じっていると考えられた。6名のドナーより、*Der f*I 分子中に少なくとも16種類の異なるT細胞エピトープの存在が同定された。

えられた。いっぽう、ドナー KY および HY, KN に由来する T 細胞株は、多数の *Der f1* ペプチドに反応性を示し、それぞれのペプチドに特異的な T 細胞クローンが、比較的に似かよった割り合いで混じっているものと考えられた。このようにして、*Der f1* 分子中に少なくとも 16 種類の異なる T 細胞エピートプの存在が同定された。これらのクローンは、異なる HLA クラス II ハプロタイプを持つドナーより得られた細胞株から樹立したものであるから、さまざまな HLA クラス II 分子により提示されていると考えられる。さらに、同一ドナーより樹立したクローンであっても、異なる HLA クラス II 分子に親和性を示す抗 HLA クラス II 単クローン抗体の存在下に増殖が阻止されたものもある。つまり、*Der f1* 分子中には多数の T 細胞エピートプが存在し、ドナーの持っている HLA クラス II 分子によって、どのペプチドが T 細胞エピートプとなるかは異なることになる。いっぽう、ドナーの中には DT, HK および SK のように、ごく限られたペプチドが主要な T 細胞エピートプとなっている場合があることも事実である。また、今回同定した 16 種類の T 細胞エピートプを含むペプチドのすべては、対応する *Der p1* ペプチドとは異なるアミノ酸配列を有していた。

〈T 細胞クローン DT13.2 の性格〉

ドナー DT から樹立した T 細胞株より、限界希釈法にて得られた T 細胞クローン DT13.2 は、そのポリクローナル T 細胞株と、T 細胞エピートプおよび抗原提示に関わる HLA クラス II 分子などの特徴を共有しており、ドナー DT において *Der f1* 分子に反応性を示す T 細胞を代表するクローンと考えられた。そこで、DT13.2 が認識する、*Der f1* ペプチドの 1 部のアミノ酸を置換したアナログペプチドを用いて、これを認識した DT13.2 にどのような変化が生じるのか検討することにした。

まず、DT13.2 の TCR リガンドについて詳細に検討した。DT13.2 は、*Der f1* の第 13-31 残基 (p13-31) および第 18-38 残基 (p18-38) からなるペプチドに対して、共に強い増殖反応を示した。さらに、両ペプチドに共通した p18-31 (RSLRTVTPIRMQGG) が、DT13.2 を活性化する最小のペプチドであることが明らかとなった。ドナー DT の HLA は、DR15 (DRB1*1501) - DQ6 (DQA1*0102 - DQB1*0602) / DR9 (DRB1*0901) - DQ9 (DQA1*0301 - DQB1*03032) であり、図 3 に示すように DT13.2 のペプチド特異的増殖反応は、抗 HLA - DQ4 + 5 + 6 (HU-11) に

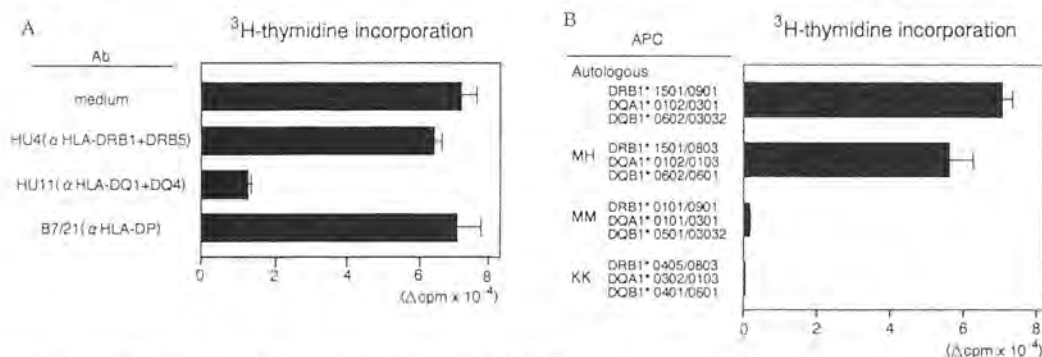


図 3 T 細胞クローン DT13.2 の抗原提示分子の決定

6 種類の T 細胞株より得られた多数の T 細胞クローンのうちの 1 つである DT13.2 について、(A) 抗 HLA クラス II 単クローン抗体、(B) アロ末梢血マクロファージを用いて抗原提示分子を決定した。ドナー DT の HLA は、DR15 (DRB1*1501) - DQ6 (DQA1*0120 - DQB1*0602) / DR9 (DRB1*0901) - DQ9 (DQA1*0301 - DQB1*0302) であり、DT13.2 のペプチド特異的増殖反応は、抗 HLA - DQ4 + 5 + 6 (HU-11) により阻止された (A)。さらに、DT13.2 は DR15 - DQ6 を共有するアロ APC による抗原提示を受けて応答を示したが、DR9 - DQ9 を共有するアロ APC による抗原提示は受けなかった (B)。従って、HLA - DQ6 が抗原提示分子であると考えられた。

より阻止された。さらに、DT13.2はDR15-DQ6を共有するアロAPCによる抗原提示を受けて応答を示したが、DR9-DQ9を共有するアロAPCによる抗原提示は受けなかった。したがってHLA-DQ6が抗原提示分子であると考えられた。また、DT13.2は、*Der f* Ip18-31を認識して、IgE産生を促進するIL-4 (1ng/ml)、IL-5 (10ng/ml) 及び、IgE産生に抑制的に作用するIFN- γ (4ng/ml) を産生するTh0細胞であった。

DT13.2のT細胞エピトープの

アナログに対する応答

近年、TCRリガンドを修飾することでT細胞の免疫応答が質的に変化すること、具体的には、T細胞のアナジー (1)、TCRアンタゴニズム

(2, 3)、あるいは増殖反応とリンホカイン産生の乖離 (4~6) といった現象が報告されている。我々は、すでにヒトのシステムにおいて、修飾されたTCRリガンドによって、T細胞応答の質的变化が誘導された最初の例を報告している。つまり、日本スギの主要なアレルゲンの1つであるCry j I ペプチドに特異的なT細胞クローンは、ペプチド上の1アミノ酸残基の置換により、IL-4産生およびT細胞増殖反応を変化させることなくIFN- γ の産生を増強した (13)。*Der f* Ip18-31ペプチドの各アミノ酸残基を、1個ずつ性質の似たアミノ酸に置換したアナログペプチドに対するT細胞応答を検討したところ、以下のような現象が観察された (図4)。アナログペプチドのうち、第27、29あるいは30番アミノ

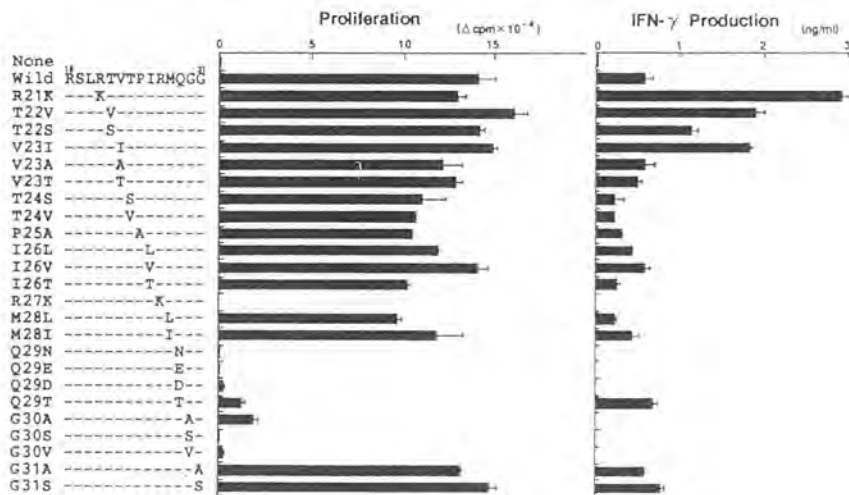


図4 DT13.2のT細胞エピトープのアナログに対する応答

Der f Ip18-31ペプチドの各アミノ酸残基を、1個ずつ性質の似たアミノ酸に置換したアナログペプチドに対するT細胞応答を検討した。アナログペプチドのうち、第27、29あるいは30番アミノ酸残基を置換したペプチドに対して、T細胞は増殖応答をほとんど示さなかった。R21K (ペプチドの第21アミノ酸残基のArgをLysに置換したアナログペプチド)、T22V、T22SあるいはV23Iに対して、DT13.2は増殖応答を変化させることなく、IFN- γ の産生を増強した。

酸残基を置換したペプチドに対して、T細胞は増殖応答をほとんど示さず、これらのアミノ酸残基はペプチドのDQ分子への結合あるいは、T細胞レセプター (TCR) からの認識に重要な残基であると考えられた。多くのアナログペプ

チドに対するDT13.2のリンホカイン産生パターンは、増殖反応に比例して変化した。さらに、今回の*Der f* I ペプチド特異的なT細胞クローンにおいても、まったく同様の現象が観察された。すなわち、R21K (ペプチドの第21アミノ酸残

基のArgをLysに置換したアナログペプチド)、T22V、T22SあるいはV23Iに対して、DT13.2は増殖応答を変化させることなく、IFN- γ の産生を増強した。

〈R21KペプチドによるIFN- γ 産生の増強〉

先のアナログペプチドの中でも、最もIFN- γ 産生増強作用が強かった、R21Kに対するDT13.2の応答をペプチドの濃度を変化させて詳細に検討した。図5に示すように、T細胞増殖反応は、低濃度ではR21Kが強い応答を刺激したが、プラトーレベルでは、R21Kと野生型ペプチドとの間には差は認められなかった。いっぽう、R21Kはいかなる濃度においても、野生型ペプチドよりも、より多くのIFN- γ 産生を刺激した。また、プラトーレベルにおけるIFN- γ 産生量にも、著明な差が認められた。

IFN- γ あるいはIL-4の産生を誘導する、TCRを介するシグナル伝達は、異なっている可能性が考えられる。この点に関して、GajewskiらはTh1クローンとTh2クローンではシグナル伝達が異なることを報告している(22)。T細胞に増殖反応を誘導するようなTCRリガンド(full agonist)は、CD3と鎖の完全なリン酸化を誘導し、完全なシグナル伝達を開始させる。TCRリガンドのごく限られたアミノ酸残基を置換した修飾TCRリガンドの中には、TCRと物理的に結合するがT細胞に増殖を誘導しないものが存在

する。このような修飾TCRリガンドは、T細胞の野生型TCRリガンドに対する応答を、その共存下に抑制するために、TCRアンタゴニストと呼ばれる。さらに、このような修飾TCRリガンドの中には、T細胞を部分的に活性化して、その細胞容積や細胞表面分子の発現を増強させる部分アゴニスト(partial agonist)と呼ばれるものが存在する。TCRアンタゴニストあるいは、部分アゴニストとして作用する修飾TCRリガンドでは、CD3と鎖のリン酸化が不十分であり、結果的に不十分なシグナルが伝達されることが明らかにされている(23, 24)。このような観点にたつと、アナログペプチドR21Kは、IFN- γ 産生のシグナル伝達にのみ影響を及ぼし、その結果IL-4産生やT細胞増殖反応には変化を生じさせずに、IFN- γ 産生のみを増強させたとも考えられる。そこで、R21Kあるいは野生型ペプチドを認識した、T細胞クローンにおけるシグナル伝達系を比較したところ、R21Kがより速くかつ、強い細胞蛋白のチロシンリン酸化をもたらしたが、野生型ペプチドも時間的に遅れてはいたが同等のチロシンリン酸化を誘導した。つまり、蛋白のチロシンリン酸化に質的な差は認められなかった。

IFN- γ 産生増強の機序として、野生型ペプチドよりも、R21Kの方がTCRあるいはHLAとより強固に結合することで、より強いfull agonismをDT13.2に発現すると考えることもで

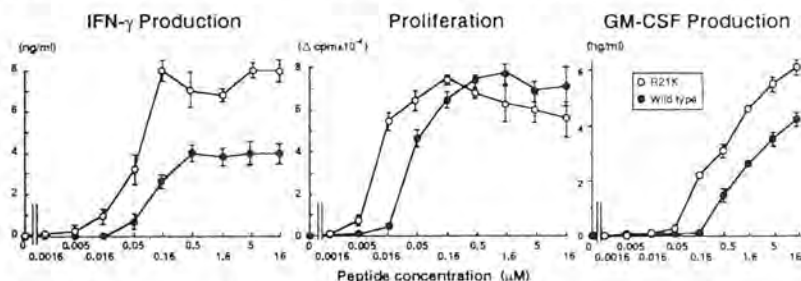


図5 R21KペプチドによるIFN- γ 産生の増強

アナログペプチドの中でも、最もIFN- γ 産生増強作用が強かった。R21Kに対するDT13.2の応答をペプチドの濃度を変化させて詳細に検討した。T細胞増殖反応は、低濃度ではR21Kが強い反応を刺激したが、プラトーレベルでは、R21Kと野生型ペプチドとの間には差は認められなかった。いっぽう、R21Kはいかなる濃度においても、野生型ペプチドよりも、より多くのIFN- γ 産生を刺激した。また、プラトーレベルにおけるIFN- γ 産生量にも、著明な差が認められた。

きるが、野生型ペプチドとR21KによるIFN- γ 産生のプラトーレベルに明らかな差が認められることから(図5)、この可能性も否定的である。また、別の機序としてIL-4とIFN- γ のプラトーレベルの産生に要する活性化シグナルの量が異なるという可能性が考えられる。この場合、野生型ペプチドはIL-4産生にはプラトーレベルに達する十分なシグナルを伝達しうが、IFN- γ には不十分であり、一方、R21Kは両者の産生を最大限刺激するに十分なシグナルを伝達しうるということになる。

〈R21KのIFN- γ 産生増強効果における

IL-12の関与〉

IL-12は、T細胞に作用してIFN- γ の産生を刺激し、またIFN- γ は、APCに作用してIL-12産生

を増強する。従って、R21KによるDT13.2からのIFN- γ 産生の増強にIL-12が関与している可能性が考えられる。そこでDT13.2のR21Kに対する免疫応答系に、抗IL-12抗体を添加して、その影響を検討したところ、抗IL-12抗体は、R21Kあるいは野生型ペプチドに対する増殖反応にはまったく影響を与えなかった。いっぽう、抗IL-12抗体の存在下では、R21Kにより増強されたIFN- γ の産生は、野生型ペプチドにより刺激されたIFN- γ 産生のレベルにまで低下した。しかし、野生型ペプチドにより誘導されたIFN- γ の産生に対して、抗IL-12抗体は何ら影響を与えなかった(図6)。したがってR21KによるIFN- γ 産生の増強は、IL-12を介して生じていると考えられた。

我々の培養系でIL-12を産生する主な細胞は、

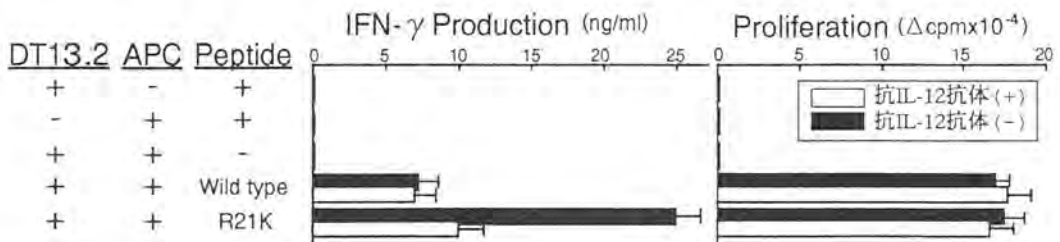


図6 R21KのIFN- γ 産生増強効果は、抗IL-12抗体の存在下では消失する

抗IL-12抗体は、R21Kあるいは野生型ペプチドに対する増殖反応にはまったく影響を与えなかった。いっぽう、抗IL-12抗体の存在下では、R21Kにより増強されたIFN- γ の産生は、野生型ペプチドにより刺激されたIFN- γ 産生のレベルにまで低下した。しかし、野生型ペプチドにより誘導されたIFN- γ の産生に対して、抗IL-12抗体は何ら影響を与えなかった。したがってR21KによるDT13.2におけるIFN- γ 産生の増強は、IL-12を介して生じていると考えられた。

APCと考えられる。したがって、R21Kを提示するDQ6分子にTCRが結合した際に、APCの側にシグナルが入り、これが直接あるいは間接的にAPCによるIL-12の産生を、増強すると考えられる。IL-12はT細胞にIFN- γ の産生を刺激することにより、Th1細胞の誘導をもたらす、IFN- γ は、APCに作用してIL-12の産生を刺激する(25, 26)。このようなIL-12とIFN- γ との間の

positive feedbackにより、T細胞によるIFN- γ の産生およびAPCによるIL-12の産生は、ますます増強すると考えられる。このような仮説を検討するために、DT13.2を種々の濃度の野生型ペプチドとR21Kで刺激し、その上清中のIL-12濃度を経時的に測定したが、いかなる培養時間においても(図7A)、また培養後16時間ではペプチド濃度依存性に(図7B)、R21Kで刺激

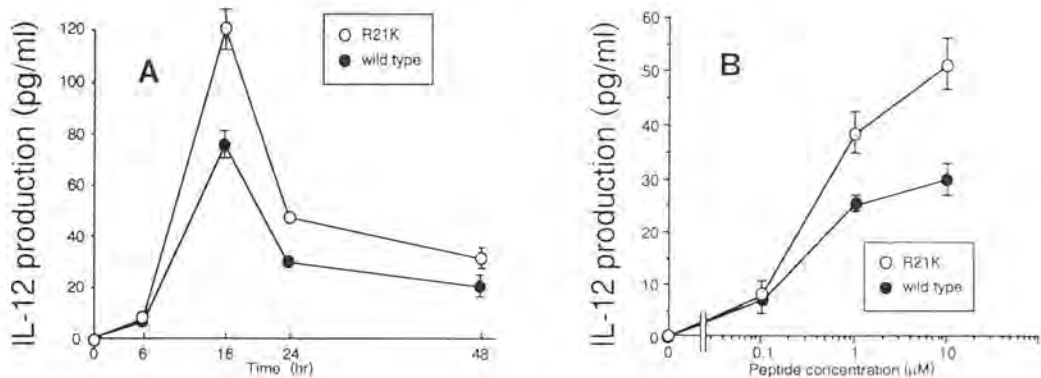


図7 R21Kは、野生型ペプチドも強いIL-12産生刺激を与える
 A：野生型ペプチドとR21Kにより刺激されたDT13.2のIL-12産生の経時的変化
 B：培養16時間後における種々のペプチド濃度によるIL-12産生量の比較

した場合の方が高値を示すことを確認した。さらに、これがT細胞が産生したIFN- γ 産生の増加にもとづいて、二次的にAPCからのIL-12産生が増強した可能性を否定するために、中和量の抗IFN- γ および抗IFN- γ レセプター抗体の存在下にIL-12産生を観察したところ、IL-12の産生

増強を阻止しないことが確認された(図8)。すなわち、アナログペプチドR21Kを介したT細胞からのIFN- γ 産生増強に先立ってAPCからのIL-12の産生増強が起こっており、これがIFN- γ の特異的産生増強を誘導したと考えられた。

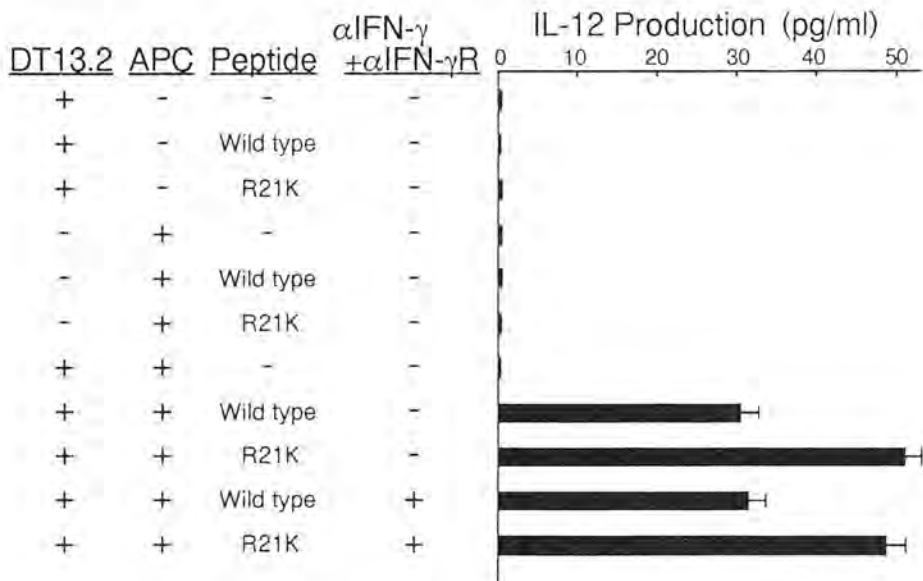


図8 抗IFN- γ 抗体と抗IFN- γ レセプター抗体のIL-12産生に対する影響
 これら2種類の抗体と共培養しても、野生型ペプチドとR21KによるIL-12産生は、変化しなかった。

我々が観察した現象を解釈するうえで、以下の報告も十分に考慮する必要がある。まず、IL-12は、CD80/CD28の相互作用を介して生じる、ヒトT細胞の増殖反応およびIFN- γ の産生を増強するという報告である(27)。さらに、この場合、IL-12によるT細胞からのIFN- γ の産生の増強は、可溶性CTLA-4を用いたCD80/CD28相互作用の阻止により、著明に抑制される。ナイーブT細胞+抗CD3抗体+CD80/86-transfected CHO cellの系では、IL-12レセプターの発現増強がみられることから、CD80/CD28相互作用はIL-12レセプターの発現増強を介して、T細胞のIL-12に対する感受性を制御していると考えられる。また、IL-12がT細胞に作用して、増殖反応やIFN- γ の産生を誘導する系に、非刺激性の抗CD2単クローン抗体を添加すると、IL-12の効果が消失することも報告されている(28)。いっぽう、T細胞刺激活性のある抗CD2単クローン抗体によるT細胞増殖反応およびIFN- γ 産生の誘導は、IL-12により著明に増強されるが、IL-12のT細胞への結合のレベルに変化は起きない。つまり、CD2/CD58相互作用はCD80/CD28相互作用とは異なる機構(IL-12Rの発現増強を介さない)により、T細胞のIL-12に対する感受性を制御している。以上より、IL-12がT細胞にIFN- γ 産生を刺激する機構に、CD80/CD28系ならびにCD2とCD58の間の相互作用が、重要な役割を担っている可能性が、十分に考えられる。

抗IL-12抗体、抗IFN- γ 抗体、抗IFN- γ R抗体の効果、および野生型ペプチドとR21Kで誘導されるIL-12産生量の差から考えると、少なくともここに示した実験系においてはIFN- γ がIL-12の産生を増強したのではなく、IL-12がIFN- γ の産生を誘導したという点は結論できであろう。しかし、IL-12に対する感受性を上昇させる変化がTCRを介するT細胞内へのシグナル伝達によって同時に誘導されたという可能性は否定できない。T細胞に構成的に発現されているIL-12 p40分子の発現増強が起こった結果、成熟IL-

12分子(p70)の濃度が上昇した可能性は否定定的である。なぜなら、仮にp40分子がT細胞外に出てきたとしても、細胞外におけるp35とp40の会合は大変効率が悪く、しかも今回用いたIL-12のアッセイ系はp70分子のみを検出するものだからである。いずれにせよ、R21KとT細胞の存在下に、APC上のCD80、CD58などの発現の増強がみられるか否かを検討することも重要な課題である。

アナログペプチドを介したMHC-TCR相互作用によって、直接APC内へのシグナル伝達が量的または質的に変化し、その結果起こったIL-12の産生増強を介してIFN- γ の産生増強が起こったと結論づける以前に解決されるべき問題がある。それは、IL-12の産生増強を誘導できるIFN- γ 以外のT細胞因子(膜蛋白であるか可溶因子であるかは問わない)が存在し、R21Kはその発現をより強く誘導したという可能性である。現在このような因子として知られているのは唯一CD40リガンド分子のみである(29)。しかし、我々の実験系では野生型ペプチドとR21Kで誘導されるT細胞上のCD40リガンドの発現増強には差が認められず、その関与は考えられなかった。しかし、CD40リガンド以外にもこのような活性を有する未知の分子が存在する可能性は十分にあり、R21Kで誘導されるT細胞上の既知の膜蛋白をすべて検討したとしても、それはあくまでも状況証拠にしか成りえない。すなわち、MHCを介してAPC内に直接伝達されるシグナリングの変化がT細胞応答のパターンを決めることがあると結論するためには、T細胞内のシグナリングを無視できるようなMHC-ペプチド-TCR相互作用の実験系を樹立し、これを用いてAPC内のシグナリングの変化を観察することが不可欠であろう。

〈おわりに〉

この研究では、アレルゲンペプチドを修飾することで、抗原特異的T細胞クローンの応答を

質的に変化させることができた。このモデルは MHC を介したシグナル伝達機構やリンホカイン特異的シグナル伝達機構の解明、あるいはアレルギー疾患の新たな治療法に応用可能であると考えられる。T 細胞エピトープを含むアレルゲンペプチドを用いた免疫療法はネコの毛アレルギーで成功している (30, 31)。これらの研究では、T 細胞エピトープを含む抗原ペプチドを投与することにより T 細胞に免疫寛容が誘導されると報告されている。さらに、アレルゲンペプチドのアナログを用いて、TCR アンタゴニスト、T 細胞アナジーあるいはリンホカイン産生の変化、特に IL-4 産生減弱や IFN- γ 産生増強が誘導できれば、アレルゲン特異的 IgE 産生を減弱させることができるかもしれない。このようなアプローチはアレルゲンに対する HLA-TCR 相互作用に個体差が存在するため、全ての症例に適合することは困難であろう。しかし今回研究の対象としたドナーのように、ポリクローナル T 細胞株がアレルゲンの限局した部位を認識する場合は、アナログペプチドを用いた治療応用が期待できると考えられる。このような研究成果は、アナログペプチドを用いた、T 細胞を標的としたアレルギーの新しい治療法の可能性を暗示しており、今後の研究の展開が期待される。

References

1. Sloan-Lancaster, J., et al. *Nature* 363: 156, 1993
2. De Magistris, M. T., et al. *Cell* 68: 625, 1992
3. Racioppi, L., et al. *J. Exp. Med.* 177: 1047, 1993
4. Evavold, B. D., et al. *Science* 252: 1308, 1991
5. Soloway, P., et al. *J. Exp. Med.* 174: 847, 1991
6. Evavold, B. D., et al. *J. Immunol.* 150: 3131, 1993
7. Stern, L. J., et al. *Nature* 368: 215, 1994
8. Yssel, H., et al. *J. Immunol.* 148: 738, 1992
9. Ebner, C., et al. *J. Immunol.* 150: 1047, 1993
10. van Neerven, R. J. J., et al. *J. Immunol.* 151: 2326, 1993
11. van Neerven, R. J. J., et al. *J. Immunol.* 152: 4203, 1994
12. Spiegelberg, H. L., et al. *J. Immunol.* 152: 4706, 1994
13. Ikagawa, S., et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97: 53, 1996
14. Dilworth, R. T., et al. *Clin. Exp. Allergy* 21: 25, 1991
15. Sone, T., et al. *J. Immunol.* 135: 1288, 1985
16. Hirayama, K., et al. *J. Immunol.* 137: 924, 1986
17. Kasahara, M., et al. *Immunogenetics* 18: 525, 1983
18. Kasahara, M., et al. *Immunogenetics* 17: 485, 1983
19. Ishikawa, N., et al. *Immunogenetics* 26: 143, 1987
20. Kimura, A., et al. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. *HLA 1991*. London: Oxford Univ. Press. pp397-419, 1992
21. Bodmer, J. G., et al. *Nomenclature for factors of the HLA system, 1994*. *Human Immunol.* 41: 1, 1994
22. Gajewski, T. F., et al. *J. Immunol.* 144: 4110, 1990
23. Sloan-Lancaster, J., et al. *Cell* 79: 913, 1994
24. Madrenas, J., et al. *Science* 267: 515, 1995
25. Hsieh, C. S., et al. *Science* 260: 547, 1993
26. Trinchieri, G. *Immunol. Today* 14: 335, 1993
27. Kubin, M., et al. *J. Exp. Med.* 180: 211, 1994
28. Gollob, J. A., et al. *J. Exp. Med.* 182: 721, 1995
29. Kato, T., et al. *J. Immunol.* 156: 3932, 1996
30. Briner, T. J., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 7608, 1993
31. Hoyne, G. F., et al. *J. Exp. Med.* 178: 1783, 1993

Mite-specific IgE antibody carriage among an adult population in Gunma prefecture

Kumiko SATO¹, Tsugio NAKAZAWA¹, Yukiko SATO², Masataka NAKANO²,
Masami NOJIRI² and Ayako OHNO¹

1. Gunma University School of Health Sciences, Maebashi, 371, Japan

*2. Health Science Section, School of Nursing, Chiba University, Inohana,
Chuo-ku, Chiba 280, Japan*

ABSTRACT

Background : Allergic diseases caused by indoor allergens are increasing among the general population. The prevalence of sensitization to house dust mite antigen is very high in the young adult population.

Objective : This study was conducted to elucidate the prevalence of mite-specific IgE (mite-IgE) in a large number of people and to make clear the relationship between mite-IgE and age-, sex- and region-related differences.

Methods : Serum samples of 3,089 volunteers came from a general population including a proportion of allergic individuals living in Gunma prefecture. Mite-IgE in the subjects was measured by fluorescence-ELISA, and the prevalence of mite-IgE carriages was analyzed.

Results : The prevalence of mite-IgE in the population was 18.9% (585 of 3,089). The positivity rates of males and females were 23.7% and 14.8%, respectively. Among the 18-39 age group, little differences were found in mite-IgE positivity rate between the present study (26.5%) and our study in 1989 (25.5%). The highest antibody carriages and levels were predominantly found in young adults (18-29) and decreased with age. There was a higher rate of mite-IgE positivity among men than women ($P < 0.01$ by $2 \times 2 \chi^2$ test). Region-related difference in the mite-IgE positivity rate was little found in young adult, although the positivity rate in East was slightly high compared with those in the other 3 areas.

Conclusion : The prevalence of mite-IgE carriages little changed between 1989 and 1994. The highest antibody carriage and levels were found in young adults and decreased with age. The prevalence of mite-IgE in men was higher than women.

Abbreviations used: fluorescence-ELISA, fluorescence enzyme linked immunosorbent assay; RFU, relative fluorescence units; mite-IgE, house dust mite specific IgE.

Key Words: Mite, specific IgE carriage, aging, prevalence of mite-IgE, fluorescence-ELISA

INTRODUCTION

It is general knowledge that allergic diseases caused by indoor allergens are increasing among the general population. House dust mites are thought to be a significant source for asthma and allergic rhinitis, although there are various indoor allergens which produce allergic reactions¹⁻³⁾. *Dermatophagoides* sp. is the most prevalent house dust mite and sensitization rates in Asians to *Dermatophagoides* sp. are very high (30-50%) compared to rates measured in Caucasians (10-20%) by the results obtained from prick skin testing. Most of the patients with asthma surveyed in the Asia-Pacific region were sensitive to *Dermatophagoides* sp.⁴⁾. In Japan, Miyamoto and his colleague have reported that the allergens from house dust are mainly due to *Dermatophagoides* sp.⁵⁾. Shibasaki et al. showed specific IgE to mites correlated with prevalence of asthma in children⁶⁾. In 1989, we conducted a preliminary survey of the prevalence of house dust mite-specific IgE (mite-IgE) among the general population living in Maebashi-city, a part of Gunma prefecture^{7,8)}. It is indicated that the prevalence of mite-IgE antibody carriage was 18.5% in the sample population and related strongly to age and sex. Furthermore, we found that the percentages of mite-IgE carriers changed little during the 9 years examined, when it was observed in a young Japanese population from 1987 to 1996⁹⁾.

The present study was undertaken to investigate the prevalence of mite-IgE antibody carriage among a large number of people throughout Gunma prefecture, to elucidate the relationship between the natural immunoresponses from individuals chronically exposed to the mite and to determine age-, sex- and region-related differences. In addition, a comparative study between the prevalence of mite-IgE in 1989 and that in the present investigation was conducted.

MATERIALS AND METHODS

Antigen: Mite antigen prepared from *Dermatophagoides farinae* was donated by Torii Yakuhin Co., Ltd (Japan). Prior to use, the mite powder was dissolved in 0.05 M carbonate buffer, pH 9.6, at a final protein concentration of 20 µg/ml.

Sera: In 1994, 3,089 serum samples came from a general population of volunteers including a

Table 1 Profile of study population

Age	Total	Male	Female
18-29	724	259	465
30-39	652	496	156
40-49	830	332	498
50-59	431	166	265
60-	452	189	263
Total	3,089	1,442	1,647

proportion of allergic individuals living in 4 areas, Central, West, East and North, of Gunma prefecture (Fig. 1). Central area is urban, and the other areas are rural. The age range was 18-86 years, and the details of the study population are given in Table 1.

Measurement of mite-IgE antibody : Serum levels of specific IgE antibody were measured by fluorescence enzyme immunoassay (fluorescence-ELISA) according to the method described by Nakazawa et al.¹⁰⁾ Prior to measurement of specific IgE, all serum samples were diluted to 1:4. Each well of a black microplate was coated with 100 μ l of the antigen solution. Each 100 μ l of the diluted sera was tested using β -D-galactosidase conjugated anti-human IgE antibody (goat serum) as the second antibody and 4-methylumbelliferyl- β -D-galactoside as an enzyme substrate. The hydrolyzed probe, 4-methylumbelliferone released from the substrate at the final reaction step, was measured with a MicroFLUOR reader (Dynatech Product, USA). Results were expressed in relative fluorescence units (RFUs). The RFU values increased linearly in proportion to the amount of 4-methylumbelliferone present.

Criterion for specific IgE positivity : The RFU values of a criterion for specific IgE positivity were set as follows : 1) RFU values obtained from all tested sera were plotted on a histogram using a personal computer program, 2) The mite-IgE negative population (the first peak showing low RFU values on the histogram) in the tested sera was determined, and then the mean value and standard deviation (SD) of the negative population were calculated statistically, and 3) Positivity for mite-IgE antibody was defined as any value above the cut-off limit of the mean RFU value of the negative population + 3 SD.

Materials : Polystyrene black microplates were purchased from Dynatech Product (USA). β -D-galactosidase-conjugated anti-human IgE antibody was obtained from MBL Co.Ltd. (Nagoya, Japan). 4-methylumbelliferyl- β -D-galactoside was obtained from Sigma Co. Ltd. All other chemicals used were of special grade and came from Wako Pure Chemicals Co. Ltd (Tokyo).

RESULTS

RFU values for mite of the 3,089 subjects were measured, and the criterion for positivity was determined as described in the method. A positive result indicating specific IgE carriage was an RFU value > 41. By this criterion, the prevalence of mite-IgE carriage in all subjects was 18.9% (585 of 3,089). The prevalence of mite-IgE carriage in males and females were 23.7% (342 of 1,442) and 14.8% (243 of 1,647), respectively.

The positivity percentages for mite in each age group are shown in Fig. 2. The highest antibody carriages were predominantly found in young adults (18-29), followed by the 30-39 age group. The positivity rate of mite-IgE gradually decreased proportionally to age, from 28.7% in the 18-29 age group to 9.5% in subjects over 60 years. In each 18-29, 30-39, 40-49 and 59 age group, there appeared to be a higher rate of mite-IgE positivity among men than women ($P < 0.01$ by 2×2 χ^2 test). At over 60 year ages, the positivity rates of males and females were 11.7% and 8.0%, respectively, and little differences between both sexes were found statistically.

Comparison of the positivity rates in the present study (1994) with those from 1989 was conducted in

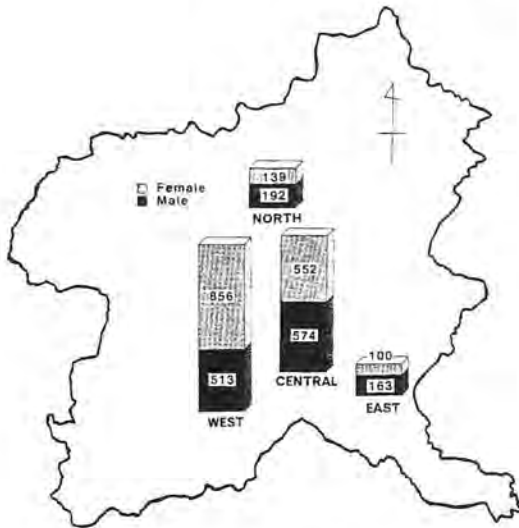


Fig. 1 Study area and sex balance of study population.

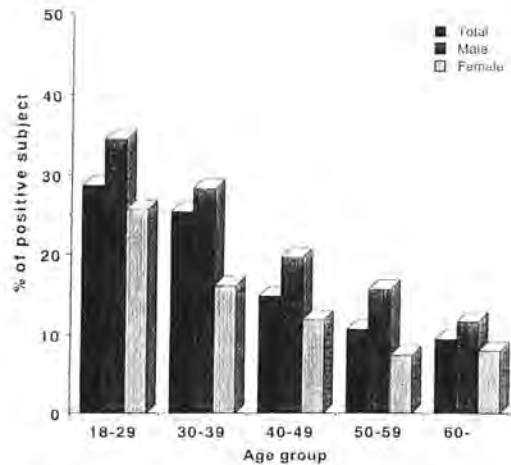


Fig. 2 Prevalence of each age group positive for mite-specific IgE antibodies.

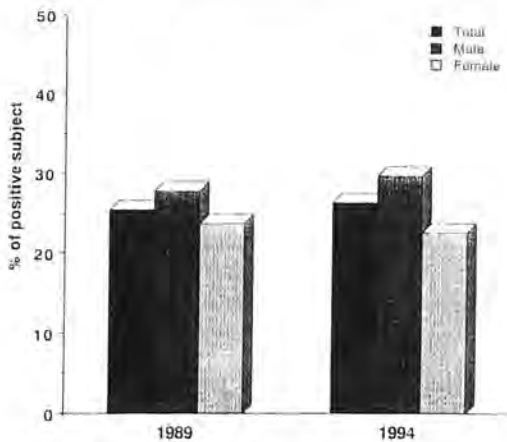


Fig. 3 Comparative studies of prevalence for mite-specific IgE antibodies in young adults (18-39) between 1989 and 1994.

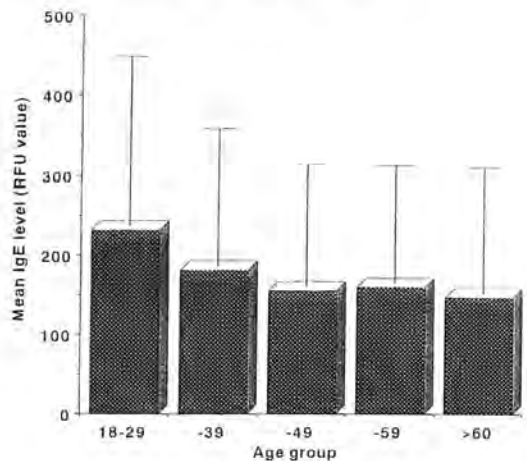


Fig. 4 Relationship between each age group and the mean IgE levels (RFU values) for mite-specific IgE antibodies.

the 18-39 age group whose specific IgE production was vigorous. As shown in Fig. 3, prevalence in 1989 and 1994 were 25.5% (144 of 564) and 26.5% (365 of 1,376), respectively. The positivity rates for males and females were 27.8% (68 of 245) and 23.8% (76 of 319) in 1989, and 29.7% (224 of 755) and 23.5% (146 of 621) in 1994, respectively. These results indicate that statistically the proportion of mite-carriages changed little between both years.

The relationship between the mean levels of mite-IgE antibody and aging among the mite-IgE carriage (RFU >41) is shown in Fig. 4. The highest antibody levels were found in the 18-29 age group and

Data from "Allergy OSAKA 9"

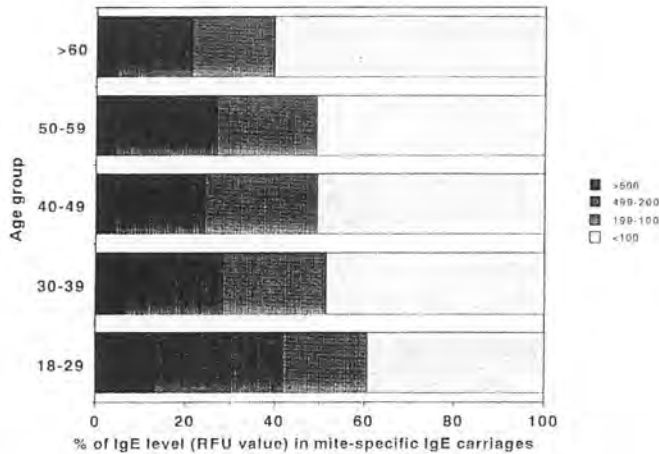


Fig. 5 Proportion of the mite-specific IgE antibodies levels (RFU values >500, 200-499, 100-199, <100) among antibody carriers with in each age group.

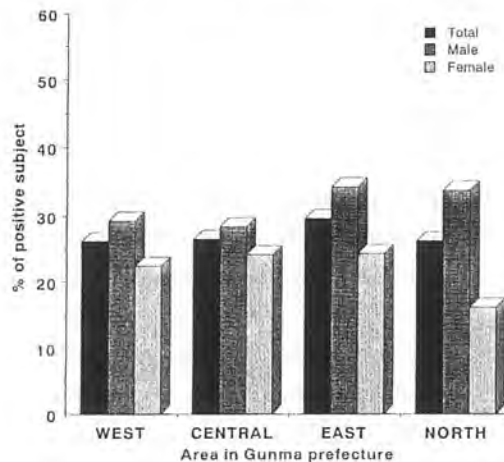


Fig. 6 Prevalence of young adults for mite-specific IgE antibodies in each area in West, Central, East and North in Gunma prefecture.

decreased with age, while those in each age group were not significantly related to the sex. Thus, the mite-IgE carriers were divided into 4 groups (RFU value > 500, 499-200, 199-100, < 100) to conduct a detailed analysis of the relationship between mite-IgE production and aging in each age group. As shown in Fig. 5, anti-mite RFU values > 500 in the 18-29 age group were found in 13.0% of all mite-IgE carriers, and the RFU values > 200 were found in 41.8%. These percentages showed a significant fall with aging.

Gunma prefecture can be divided into 4 areas based on climate and life pattern. We examined the incidence of mite-IgE carriage in the 18-39 age group among the 4 areas (Central, West, East and North).

Central is located on the urban area and West, East and North are located on the rural areas. As shown in Fig. 6, there were only slight differences in the mite-IgE positivities of these 4 areas; the positivity rate in East was slightly high compared with those in the other 3 areas. Statistical differences in positivity between male and female were found in areas of East and North ($P < 0.05$ by 2×2 χ^2 test); however, only a slight difference in Central was confirmed.

DISCUSSION

It is well known that allergy to house dust mite is very common among patients with bronchial asthma and allergic rhinitis; however, there are few studies on the prevalence for mite-IgE in a general population including a proportion of allergic individuals. Tang et al. reported that the prevalence of positive specific IgE to *D. pteronyssius* and *D. farinae* in school children aged between 7 and 14 yr was 8.1% for positive reaction¹¹⁾. They also demonstrated that the positive rates in children with asthma and allergic rhinitis were 52% and 28.7%, respectively. We have previously studied the IgE response to the mite, *D. farinae*, in a healthy population exposed naturally to this species in Maebashi city and 18.9% of all subjects had IgE to the mite⁷⁾. In the present study, we extensively studied the IgE response to the house dust mite in a healthy population throughout Gunma prefecture. The comparison of mite-specific IgE carriage between young adults (18-39) in 1989 and 1994 pointed out that the incidence of positivity rates in both years only slight changed. Our other study also indicated little change in the prevalence of mite-IgE carriage in young adults from 1987 to 1996⁹⁾.

Some reports confirmed that specific-IgE carriages in healthy populations decrease with aging^{1, 8, 12, 13)}. In 1984, Freidhoff found that skin test positivity to six inhalant allergens and total serum IgE levels tended to decrease between 20 and 60 years of age¹⁴⁾. In Japan, Ishizaki reported that anti-JCP IgE decreased markedly among the residents, aged 50 years or older, of a heavily cultivated area¹⁵⁾. Enomoto also demonstrated that anti-mite IgE levels were in inverse proportion to aging in a healthy population¹⁶⁾. These studies all showed that specific IgE antibody production was relatively high in young adults and decreased with age. In the present study we also confirmed that the proportion of mite-IgE carriages decreased markedly with age. Furthermore, the highest mean specific IgE levels were recognized in the young adult population aged by 18-29, and the IgE levels decreased in proportion to age. These findings confirmed of the previous study^{7, 8)}. It is noteworthy that the aged group had a markedly reduced rate of IgE production to the mite antigen. The mechanism which causes IgE production to decrease with age is still unclear. However, Kishimoto and Ishizaka suggested the existence of IgE class-specific regulatory T cells and a decrease in the absolute number of blood lymphocytes, and alterations in T cell subsets in the elderly¹⁷⁾. Some studies also suggest that changes of B cell tolerance, the existence of IgE-specific suppressor factors, and concomitant IgG antibodies contribute to the reduction of IgE production with aging¹⁸⁻²⁰⁾.

The statistic differences in the prevalence in males and females were recognized in the 18-59 age group, and the proportion of mite-IgE carriage in males was more than that in females. This confirmed the previous results that the sensitivity of IgE production to mite antigen was stronger in male than female^{8, 9)}.

Tang et al. also described that boys had higher prevalence of positive mite-IgE than girls, with the overall male to female ratio 1.5 : 1⁽¹⁾. A few studies on other allergens described the relationship between IgE production and sex^(16,21). Further studies are needed to throw an objective light on the influence of sex to the antigen specific-IgE production.

There is a study which demonstrated age- and sex-related differences in total IgE and mite-specific IgE in the rural but not the urban population⁽²²⁾. In our study, the difference in the prevalence rates of the mite-IgE between males and female in the young rural population was significantly higher than that in the young urban population. This phenomenon is interesting, considering its influence on the antigen specific IgE ; however, the precise mechanisms involved are still unknown.

This study was financially supported by a Grant-in-Aid from the Pfizer Health Research Foundation.

REFERENCES

1. Platts-Mills TAE and Chapman MD. Dust mite immunology, allergic diseases, and environmental control (Review). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 755-775.
2. Platts-Mills TAE and De Weck A. Dust mite allergens and asthma - A world wide problem. *Bull WHO* 1989; 66: 769-780.
3. Sporik RB, Chapman MD and Platts-Mills TAE. House dust mite exposure as a cause of asthma (Editorial). *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 897-906.
4. Vichyanond P. Mite allergy in the Asia-Pacific region. In: *Progress in Allergy and Clinical Immunology* 1995; 3: 323-329. (Johansson ed.)
5. Miyamoto T, Oshima S, Domae A et al. Allergic potency of different house dusts in relation to contained mites. *Ann Allergy* 1970; 28: 405-412.
6. Shibasaki M, Tajima K, Morikawa A et al. Relation between frequency of asthma and IgE antibody levels against *Dermatophagoides farinae* and total serum IgE levels in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 86-94.
7. Sato K, Nakazawa T. Age-related changes in specific IgE antibody production. *Ann Allergy* 1992; 68: 1-9.
8. Nakazawa T, Houjiyo S, Dobashi K et al. Influence of aging and sex on specific IgE antibody production. *Internal Medicine* 1994; 33: 396-401.
9. Sato K, Nakazawa T and Sahashi N. *Ann Allergy Clin Immunol Asthma* 1997 in press.
10. Nakazawa T, Sato K and Tsuchiya J. Evaluation of release fluorimmunoassay (RFIA) for the determination of specific IgE antibody to Japanese cedar pollinosis. *Ann Allergy* 1988; 61: 214-215.
11. Tang RB, Tsai LC, Hwang HM, Hwang B, Wu KG and Hung MW. The prevalence of allergic disease and IgE antibodies to house dust mite in schoolchildren in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 33-38.
12. Kishimoto S. Immunologic alteration with aging. *Metabolism and Disease* 1975; 12(Supplement): 771-779.
13. Sroy P J, Roizma-Johnson B, Walsh G et al. Aging and serum immunoglobulin E levels, immediate skin tests, and RAST. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 421-426.
14. Freidhoff L R, Meyers D A, Marsh D G. A genetic-epidemiologic study of human immune responsiveness to allergens in an industrial population. The associations among skin sensitivity, total serum IgE, age, sex, and the reporting of allergies in a stratified random sample. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 490-499.
15. Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, et al. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely

- cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265-270.
16. Enomoto M, Iwahashi D, Nakanishi H: Relationship between aging and total IgE, IgE RAST score, specific IgG content in sera. *Kiso to Rinsho* 1986; 20: 351-356. (in Japanese)
 17. Kishimoto T and Ishizaka K: Regulation of antibody response in vitro. VII. Enhancing soluble factor for IgG and IgE antibody response. *J Immunol* 1973; 111: 1194-1198.
 18. Ishizaka K: Cellular events in the IgE antibody response. *Adv Immunol* 1976; 23: 1-75.
 19. Kishimoto T: IgE class-specific suppressor T cells and regulation of the IgE response. *Prog Allergy* 1982; 32: 265-317.
 20. Deguchi H, Suemura M, Ishizaka A et al.: IgE class-specific suppressor T cells and factors in humans. *J Immunol* 1983; 131: 2751-2756.
 21. Orren A and Dowdle E B: The effect of sex and age on serum IgE concentration in three ethnic groups. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1975; 48: 824-835.
 22. Turner KJ, Dows G, Stewart GA et al.: Studies on bronchial hyperreactivity, allergic responsiveness, and asthma in rural and urban children of the highlands of Papua New Guinea. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 558-566. 7, 8)

Address for correspondence : Kumiko Sato, PhD, Gunma University School of Health Sciences,
3-39-15, Showa-machi, Maebashi, Japan, 371. Phone No : +81-272-20-8915

Occupational contact dermatitis over a 4 year 9 month period

Mariko SUGIURA, Ritsuko HAYAKAWA, Yoshihito KATAYAMA and Akihiro WATANABE

Department of Dermatology, Daiko Medical Center, Nagoya University Hospital

Abstract

Background : A few papers concerning occupational dermatoses are available in Japan. Nagoya is a center of advanced industrial technology in such fields as motor cars, ceramics, and electronics. Therefore, we have experienced several cases of occupational skin diseases. We experienced 95 cases with occupational contact dermatitis over a 4 year 9 month period from January 1990 to September 1994.

Objective : This report summarize the 95 cases and their patch test results to reveal the causative agents of their dermatoses.

Results : The cases consisted of 51 beauticians, 24 factory workers, 10 nurses, 7 licensed cooks, and 3 others. Among the beauticians, p-phenylenediamine was the most frequent allergen (30/36 : 83.3%), followed by p-truenediamine (22/36 : 61.1%), p-aminoazobenzene (21/36 : 58.3%), p-aminophenol (15/36 : 41.7%), Sudan III (13/36 : 36.1%), and ammonium thioglycolate (ATG) (10/36 : 27.8% by open testing). Among the factory workers, there was a variety of causative products : 6 cases were caused by machine oils, 4 by metals, 4 by epoxy resin, 2 by rubber gloves, 2 by melamine resin and one each by 2-hydroxy methacrylate, rubber boots, cement, and colophony. Among the nurses, 6 reacted to disinfectants and 4 to rubber gloves. The causative allergens among the licensed cooks were food materials in 3 cases, rubber gloves in 2 cases and a detergent and a disinfectant in one case each.

Conclusion : To prevent occupational dermatitis, it is important to find out the exact causes. After the causative chemicals have been determined, it is essential that the subject avoids them in the workplace. Educating newcomers about the chemicals which they handle in daily work is another effective countermeasure for prevention of occupational dermatitis.

Key words : Occupation, contact dermatitis, beautician, factory worker

Introduction

Nagoya is a center of advanced industrial technology in such fields as motor cars, ceramics, and electronics. Therefore, we have experienced several cases of occupational skin diseases. We experienced 95 cases with occupational contact dermatitis over a 4 year 9 month period from January 1990 to September 1994. The cases included 51 beauticians, 24 factory workers, 10 nurses, 7 licensed cooks, and 3 others (a fireworks maker, a farmer and a store clerk). We confirmed the causative chemicals in each case by 48h closed patch testing, open testing and scratch testing.

Subjects and methods

Subjects

The subjects of this study were 95 cases of occupational contact dermatitis experienced over the period of 4 year and 9 months from January 1990 to September 1994. The cases included 51 beauticians, 24 factory workers, 10 nurses, 7 licensed cooks, a fireworks maker, a farmer and a store clerk (Table 1, Fig. 1). Age distribution of the subjects is shown in Figure 2.

Table 1 Subjects' occupations

occupation	number of cases
beautician	51
factory worker	24
nurse	10
Licensed cook	7
others	3
total	95

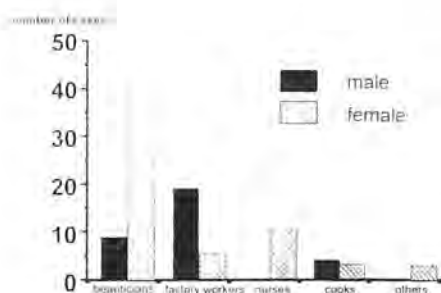


Fig. 1 Subjects' occupations

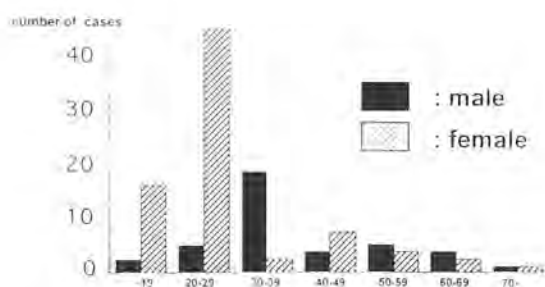


Fig. 2 Age distribution of the subjects

Diagnostic standard

We diagnosed the subjects based on the following criteria : The state of onset, the progress of dermatitis, skin conditions, and the results of skin testing

Skin test

We confirmed the causative materials/chemicals by skin testing, including closed patch testing, scratch testing and open testing.

1. Using Finn chamber and Scanpor tape, 48hr-closed-patch testing was carried out on the upper back of the subjects. Unknown materials/chemicals were tested by 48hr-closed patch testing after confirmation through open testing that they were not irritant. Suspected materials such as machine oil and detergents were diluted to normal use concentration, and relevant allergens were diluted to optimum concentration by petrolatum, olive oil or distilled water. Readings were made at 1 and 24 hours after removal according to ICDRG recommendations.

2. Using PRICK-LANCETTER (1 mm spiss) (Ewo Care AB, Bredaryd, Sweden) with shoulders to prevent deeper penetration, we carried out scratch testing. Suspected materials such as meat, fish, and vegetables were tested at 100%. Latex solution was made by incubating rubber gloves or latex sheet in sterile distilled water. Readings were made at 20min, 30min, and 50min after placing the test chemicals. We judged the reaction positive when erythema with flare was stronger than 10mm x 10mm.

3. Open testing was carried out by simple application of the test chemicals for 20 minutes. As a rule, open testing was carried out with suspected materials at the concentrations used in workplace. Readings were made at 20min, 30min, and 50min after removing the test chemicals. Erythema with flare stronger than 10mm x 10mm was read as positive.

Results

Subjects were 95 cases of occupational contact dermatitis. The cases included 51 beauticians, 24 factory workers, 10 nurses, 7 licensed cooks, a fireworks maker, a farmer and a store clerk (Table 1, Fig. 1). Age distribution of the subjects is shown in Figure 2. Rate of atopic diathesis in the subjects was 21.1%. The highest rate was 40.0% (4/10) in nurses, followed by 23.5% (12/51) in beauticians (Table 2, Fig. 3).

Detected causative materials/chemicals are shown in Table 3. In beauticians, hair dye was the most frequent cause (34 cases) followed by permanent wave primary solution (8 cases), and rubber gloves (3 cases). P-phenylenediamine was the most frequent allergen (30/36 : 83.3%), followed by p-truenediamine (22/36 : 61.1%), p-aminoazobenzene (21/36 : 58.3%), p-aminophenol (15/36 : 41.7%), Sudan III (13/36 : 36.1%), and ammonium thioglycolate (ATG) (10/36:27.8% by open testing) (Table 4). Among the factory workers, there was a variety of causative products : 6 cases were caused by machine oils, 4 by epoxy resin, 4 by metals, 2 by rubber gloves, 2 by meramin resin and one each by 2-hydroxy ethyl methacrylate, rubber boots, cement, and colophony. Among the nurses, 8 reacted to disinfectants and 4 to rubber gloves (Table 5). Four cases reacted positively to Isodine (containing 10% povidone iodine), 3 cases reacted to chlorhexidine digluconate 0.5%aq, 3 cases reacted to benzalkonium chloride 0.1%aq, and one case reacted to alkylpolyaminoethylglycine

0.2%aq. The causative materials among the licensed cooks were food materials in 3 cases, rubber gloves in 2 cases and a detergent and a disinfectant in one case each.

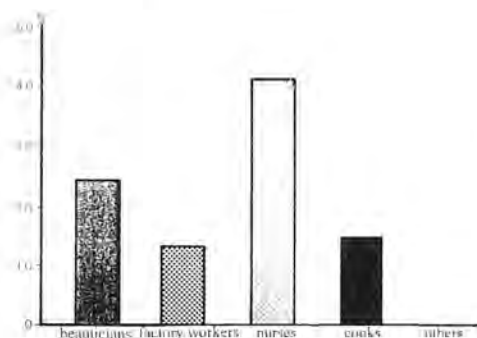


Fig 3. Atopic diathesis

Table 2. Atopic diathesis

Occupation	total cases	case with atopy history	rate of atopic diathesis
beautician	51	12	23. 5%
factory worker	24	3	14. 3%
nurse	10	4	40. 0%
licaenced cook	7	1	12. 5%
others	3	0	0 %
total	95	20	21. 1%

Table 3. Deredcted causative materials, products and chemicals

products, materials, chemicals	number of cases
hair dye	34
rubber globes (4 nurses, 3 beauticians, 2 workers, 2 cooks)	11
disinfectants	9
permanent wave solution	8
machine oil	6
metals	4
epoxy resin	4
food materials	3
cosmetics	3
melamine resin	2
rubber boots	1
cement	1
colophony	1
detergent	1
epoxy resin	1
hexamethylenetetramine	1
2-hydroxy ethyl methacrylate	1
plant	1

Table 4. Patch test resurts of products and relevant allergens in beauticians

products & relevant allergens	conc/veh	total tested	positive cases	positive rate
hair dye (open)	as is	36	34	94. 4%
permanent wave solution (open)	as is	36	9	25. 0%
shampoo	1%aq	36	8	22. 2%
hair care product	as is	36	2	5. 6%
PPD	1%pet	36	30	83. 3%
PTD	1%pet	36	22	61. 1%
PAB	1%pet	36	21	58. 3%
PAP	1%pet	36	15	41. 7%
Sudan	1%pet	36	13	36. 1%
ATG (open)	as is	36	10	27. 7%

Table 5. Patch test results of relevant materials in nurses

material	cases
disinfectants only	5
rubber glove only	1
disinfectants+rubber gloves	3
not tested	1

Discussion

Occupational skin disease is any skin disorder that is caused by one's work. The commonest type of occupational skin disease is dermatitis. Nishioka et al (1) reported epidemiology of occupational dermatoses in Japan in 1992. He reported dermatoses developed most frequently among hairdressers and barbers with cooking & catering in second place. Among the cases we experienced too, the most common occupation was beautician (51 of 95 subjects). However, the second most common occupation among our cases was factory workers (24 of 95 subjects). We consider this result reflects the fact that Nagoya is a center of industrial technology and has many big factories.

Rystedt (2) reported 39% of 368 patients with occupational hand eczema had a history of atopic disease (dermatitis, asthma, or rhinitis), and 28% of the patients had or had had atopic dermatitis. In our study, the rate of atopic diathesis was 21.1%, somewhat lower than that of Rystedt's report.

In 1992, we (3) reported that occupational allergen causing most frequent positive reactions by patch testing was p-phenylenediamine (PPD) in hair dyes. In this study, too, we found that PPD was the most frequently reacted allergen (table 4). We assume the positive reactions of p-toluendiamine (PTD), p-amino azobenzene (PAB), p-aminophenol(PAP) are cross-reactions to PPD, because PPD is the most common chemical in hair dying products and PTD, PAB and PAP have similar chemical structures. Matsunaga (4) reported 33% (7/21) of hairdressers with allergic contact dermatitis reacted positively to Sudan III and all of them reacted positively to PPD. In the present data, 10 cases (27.7%) reacted positively to Sudan III and, also reacted positively to PPD. Therefore, we assume that the positive reaction to Sudan III to be cross-reaction to PPD.

Ten beauticians out of 36 tested (27.8%) reacted positively to ammonium thioglycolate (ATG). We considered ATG a common antigen among beauticians.

Nickel allergy was reported to be seen frequently among beauticians in European countries (5, 6). However, in our study, nickel allergy could not be detected in beauticians.

Among factory workers, machine oils were the most common causes. One case reacted positively to an antiseptic of an isothiazoline derivative in a machine oil, and he reacted positively to Kathon CG 100ppm. Metals and epoxy resin were also important allergens in factory workers.

Among 10 nurses, 5 cases reacted positively to disinfectants only, 3 cases reacted positively to disinfectants and rubber gloves, one case reacted positively to rubber gloves only (Table 5). Disinfectants are the most possible causes in nurses, and rubber gloves are also important.

To prevent occupational dermatitis, it is important to find out the exact causes. In diagnosing occupational dermatitis, it is necessary to note the precise history of the subject's skin problem : when it developed, its onset and progress, and the effects of treatments. Skin testing, such as 48hr-closed-patch testing, scratch testing, and open testing, is an effective method to determine the causative allergens. Inspection of the subject's workplace is also important. After the causative chemicals have been determined, it is essential that the subject avoids them in the workplace. Educating newcomers about the chemicals which they handle in daily work is another effective countermeasure for prevention of occupational dermatitis.

Department of Dermatology, Daiko Medical Center, Nagoya University Hospital,
1-1-20 Daikominami, Higashi-ku, Nagoya 461, Japan

References

1. Nishioka K, Japan JDSD Occupational Dermatoses Research Group : Epidemiology of occupational dermatoses in Japan, *Skin Research* 34 suppl 12 : 2-10, 1992
2. Rysted I : Atopic background in patients with occupational hand eczema, *Contact Dermatitis* 12 : 247-254, 1985
3. Hayakawa R, Matsunaga K, Suzuki M, et al : Patch testing with occupational contact allergens, *Skin Research* 34 suppl 12: 12-18, 1992
4. Matsunaga K, Hayakawa R, Suzuki M, et al : Allergic contact dermatitis in hairdressers and barbers, *Skin Research* 31 suppl 7 :167-175, 1993
5. Cronin E. Edinburgh, Churchill Livingstone, 134-140, 1980
6. Lynde C D, Michell J C : Patch test results in 66 hairdressers 1973-1981, *Contact Dermatitis* 8 : 302-307, 1982

林業従事者における血清中総IgE値, スギ花粉特異IgE, IgG4抗体価について

石井 譲治¹, 小川 保¹, 内藤 健晴², 横山 尚樹², 石原 正健²,
馬場 鍊², 宮田 昌², 妹尾 淑郎², 岩田 重信²

Serum level of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen specific IgE, IgG4 antibody and total IgE in lumbermen.

George ISHII¹, Tamotsu OGAWA¹, Kensei NAITO², Naoki YOKOYAMA², Masatake ISHIHARA²,
Ren BABA², Sho MIYATA², Yoshio SENOU² and Shigenobu IWATA²

¹ Nagoya City Public Health Research Institute.

² Department of Otolaryngology, Fujita Health University, School of Medicine.

Key words : lumberman-IgE antibody-IgG4 antibody-Japanese cedar pollen-pollinosis

To determine influences of high dose exposure to Japanese cedar pollen for sensitizing, we measured serum levels of specific IgE and IgG4 antibodies to Japanese cedar pollen and total IgE antibody by means of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 75 lumbermen and 53 office workers at an urban undertaking as a contrast and compared.

No significant differences of specific IgE, IgG4 and total IgE levels between the lumbermen and the control subjects were found. Positive rate of specific IgE to cedar pollen and incidence of pollinosis to Japanese cedar between the two groups showed no significant differences.

In the specific IgE positive lumbermen, higher values of specific IgE concerned with manifestation of pollinosis symptoms but not specific IgG4.

緒 言

1964年, 本邦において堀口と斉藤¹⁾らによって初めて報告されたスギ花粉症は, 近年増加傾向を示し社会的問題にまでなっている. 小泉ら²⁾は栃木県日光市においてスギ花粉症有病率を調査し, 1974年には3.8%であったが, 1986年には16.3%にも増加していると報告した. 厚生省の「1991年保健福祉動向調査」³⁾では花粉症

を疑わせる眼, 鼻アレルギー様症状のある人が20%もあったとしている. これら花粉症が増えた原因としては抗原であるスギ花粉数の増加⁴⁾, 住環境の変化⁵⁾, 大気汚染の影響⁶⁻⁹⁾, 食生活の欧米化¹⁰⁾などの要因の関与が考えられている.

単に花粉曝露量増加だけが花粉症増加に関与しているとすれば, 毎年多量にスギ花粉を吸入している林業従事者において特にスギ花粉症患者が多発していると推定される. 一方, 現在までにこのような林業従事者とスギ花粉症関係についての報告は極めて少ない¹¹⁾.

今回我々は, 愛知県林業センター及び県内の

〒467

愛知県名古屋市中区瑞穂区萩山町1-11

名古屋市衛生研究所

林業研究グループの協力を得て、林業従事者の血清中スギ花粉特異抗体価を測定したので報告する。

対象および方法

1. 対象：対象は愛知県内の林業組合に所属する林業従事者で本調査に協力した男性75名で年齢20～69歳（平均47.6歳）、林業従事歴は1～45年（平均20.6年）である。対照として名古屋市内の某事業所に勤務する男性職員53名、年齢24～59歳（平均44.1歳）の血清を用いた。対照者の中で

入れ、4℃、一晩放置し吸着させた後、1%ブロッケーヌ（雪印乳業）を加え37℃、1時間反応させp.post coatingした。100倍希釈した血清を加え、3時間室温で反応させた。洗浄後β-galactosidase 標識抗ヒトIgE抗体(Pharmacia社)を加え、室温で一晩放置し反応させた。基質として0.1mMの4-methylumbelliferyl-β-D-galactoside(Sigma社)を加え、37℃、2時間反応させた。0.1Mのglycine-NaOH(PH10.2)で反応を停止させ、生成した4-methylumbelliferonを蛍光用マイクロプレート（コロナMTP-100F）で測

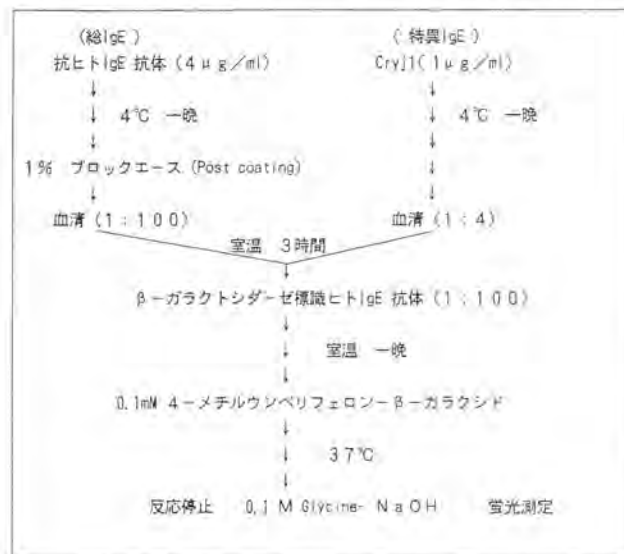


図1 総IgE値及びスギ花粉特異IgE抗体価の測定法

林業従事歴のある人はいなかった。林業従事者と対照者では年齢に有意差は見られなかった。（対応のないt検定 $t > 0.05$ ）。採血は林業従事者が1995年8月及び1996年3月、対照者は1996年の6月にそれぞれ行った。測定項目は血清総IgE値、スギ花粉特異IgE、IgG4抗体価である。

医療機関においてスギ花粉症と確定診断された対象のみをスギ花粉症有症者とした。

2. 測定方法：総IgE値はELISA法、スギ花粉特異IgE抗体価の測定は間接ELISA法で行った（図1）。すなわち総IgE値の測定は抗ヒトIgE抗体（4 μg/ml, Tago社製）をマイクロプレートに

定した。

スギ花粉特異IgE抗体価測定はスギ花粉から抽出した抗原（Cryj1, 1 μg/ml）をマイクロプレートに入れ、4℃、一晩放置し吸着させた。4倍希釈した血清を加え、室温で3時間反応させた。以下総IgE値の測定と同様に行った。測定ごとに公衆衛生院から入手した参照血清を用いて各測定の蛍光値を補正し、蛍光強度100以上を陽性とした。

スギ花粉特異IgG4抗体価の測定は間接ELISA法で行った（図2）。すなわち抗原（Cryj1, 1 μg/ml）をマイクロプレートに入れ、4℃、一晩放置し

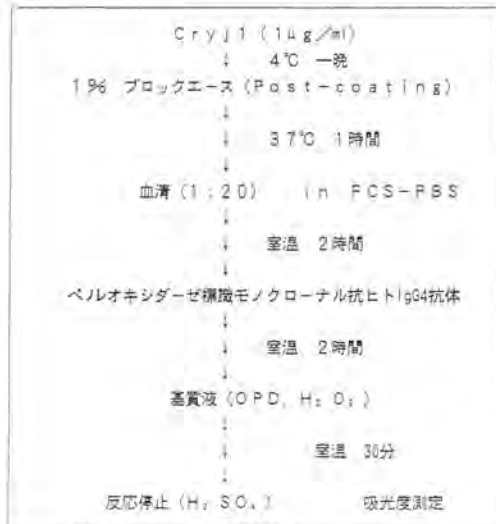


図2 スギ花粉特異IgE抗体の測定法

吸着させた。1%ブロックエース（雪印乳業）を加え37℃、1時間反応させ post coatingした。20倍希釈した血清を加え、室温で2時間反応させた。次にペルオキシダーゼ標識抗ヒトIgG4（ヤマサ社）を加え、室温で2時間反応。基質液（OPD, H_2O_2 ）を加え、室温、30分反応。反応を停止（ H_2SO_4 ）させ、吸光度を測定した。

数値は特にことわりのない限りmean $\pm$ SDで表現し、有意差の検定は対応のないt検定を用いた。

2因子間のスギ花粉特異IgE抗体価陽性率と花粉症罹患率の差は χ^2 検定で行った。

$P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1) 総IgE値（図3）

林業従事者の総IgE値は 233.13 ± 348.08 U/ml、対照者のそれは 238.04 ± 297.81 U/mlで有意の差は認められなかった。

2) スギ花粉特異IgE抗体価（図4）

林業従事者75名のスギ花粉特異IgE抗体価は 313.91 ± 463.44 FU/ml、対照者53名のそれは 246.30 ± 393.27 FU/mlであり両群には有意差は見られなかった。

3) スギ花粉特異IgG4抗体価（図5）

林業従事者のスギ花粉特異IgG4抗体価は 67.40 ± 199.15 U/ml、対照者のそれは 80.13 ± 232.59 U/mlで有意の差は認められなかった。

4) スギ花粉特異IgE抗体陽性率（表1）

スギ花粉特異IgE抗体陽性率は林業従事者では75名中29名（38.7%）、対照者の陽性率は53名中20名（37.7%）であり、両群に有意差は見られなかった。

5) スギ花粉症有症率（表2）

林業従事者は75名中13名（17.3%）、対照者のそれは53名中10名（18.9%）で有意差は認められなかった。

6) 林業従事者でスギ花粉特異IgE抗体価陽性者29名をスギ花粉症有症者13名と無症者16名に分けて、スギ花粉特異IgE抗体価とスギ花粉特異IgG4抗体価を比較した。スギ花粉特異IgE抗体価は有症者では 1051.31 ± 341.88 FU/ml、無症者では 585.38 ± 365.86 FU/mlで有症者の方が有意（ $P < 0.01$ ）に高値を示した（図6）。しかし、同じくスギ花粉特異IgE抗体価陽性者28名でスギ花粉特異IgG4抗体価は有症者では 70.03 ± 92.83 U/ml、無症者では 175.12 ± 327.02 U/mlで有意差は認められなかった（図7）。なお林業従事者75名のスギ特異IgG4対抗価は 67.40 ± 199.15 U/mlであった。

考 察

林業従事者は日常的に森林に入り、下刈りや間伐、枝打ちなどの作業を職業として行っている。特に枝打ちは10月から翌年の3月末、4月にかけて行われ、丁度スギ花粉が飛散する時期において作業をすることになる。日本の山林に多いスギ・ヒノキ林でのこのような生活を続けている結果、スギ花粉に曝露される期間も長期になり、その量もかなりのものになることが想像される。

近年のスギ花粉症増加の一因にスギ花粉数が増えたことが言われている⁹⁾。事実、花粉飛散

林業従事者における血清中総IgE値，スギ花粉特異IgE，IgG4抗体価について

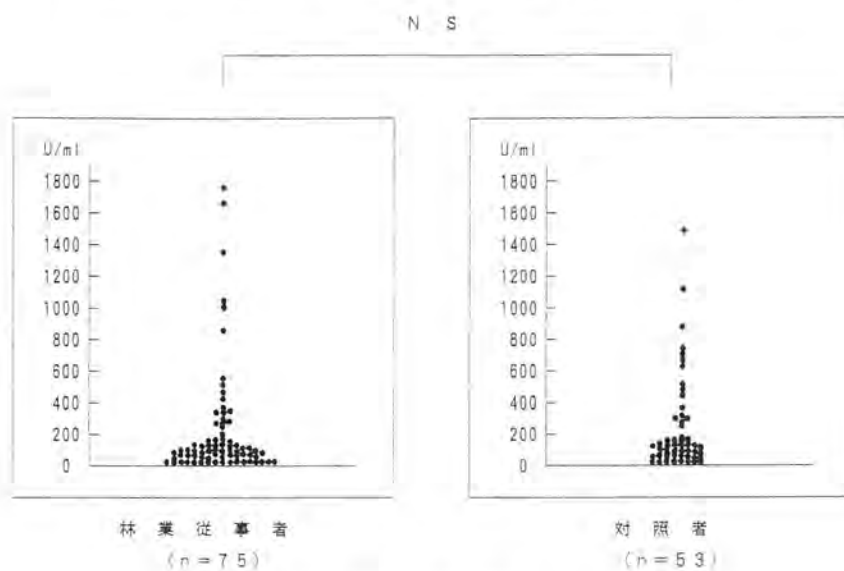
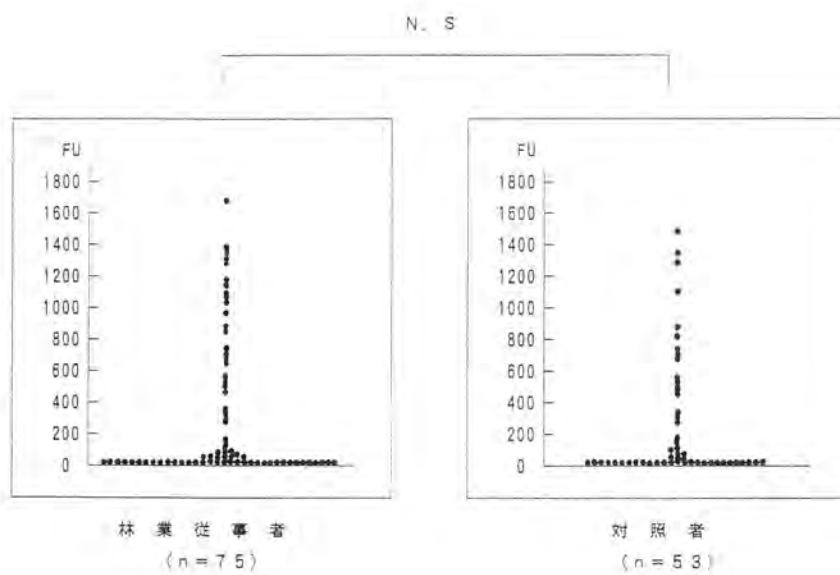


図3 総IgE値



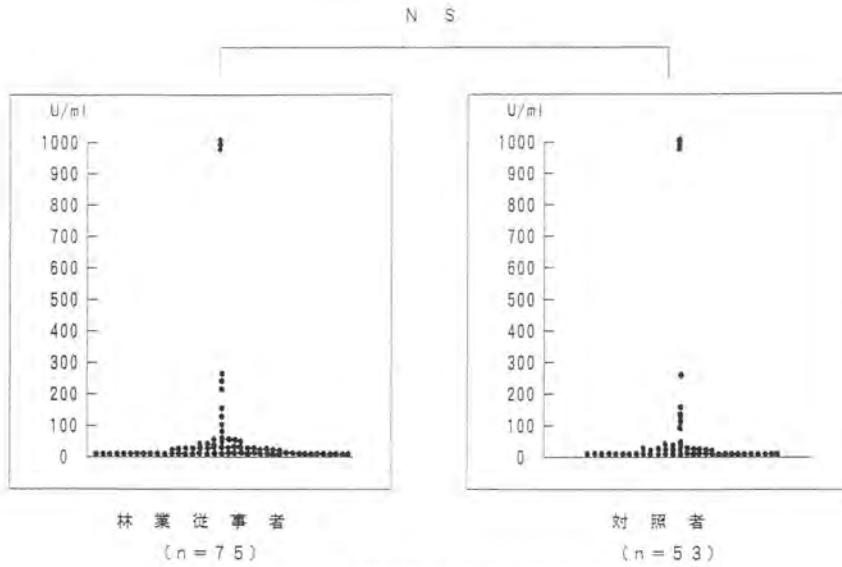


図5 スギ花粉特異IgG4抗体価

表1 スギ花粉特異IgE抗体陽性率

	陽性者数 / 人数 (%)	N S
林業従事者	29 / 75 (38.7 %)	
対照	20 / 53 (37.7 %)	

表2 スギ花粉症患者数

	患者者数 / 人数 (%)	N S
林業従事者	13 / 75 (17.3 %)	
対照	10 / 53 (18.9 %)	

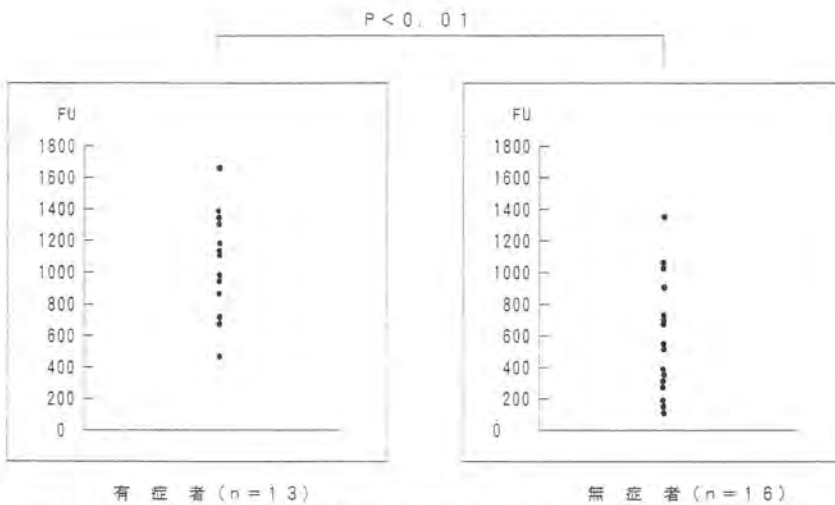


図6 林業従事者のスギ花粉特異IgE抗体価 (スギ花粉特異IgE抗体陽性者)

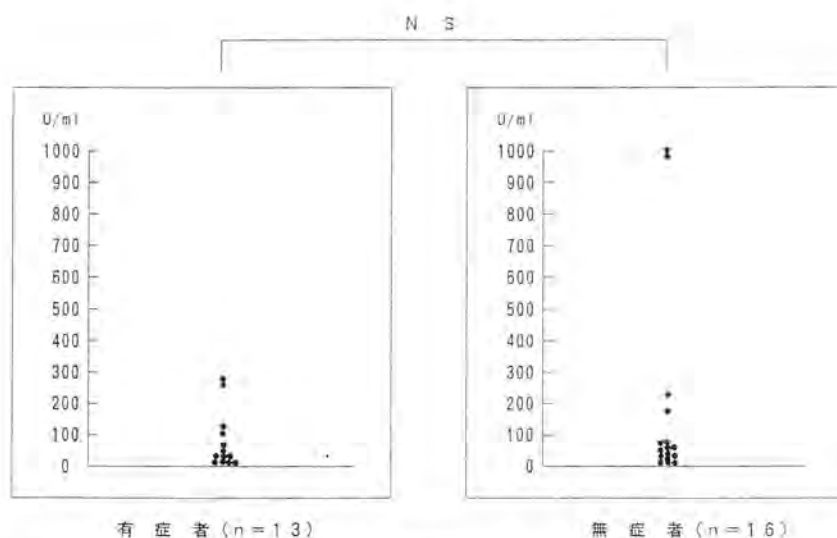


図7 林業従事者のスギ花粉特異IgG4抗体価（スギ花粉特異IgE抗体陽性者）

量の多い年に一致してスギ花粉症が大流行している⁽¹²⁾。しかし、単にスギ花粉曝露量増加だけが花粉症増加に関与しているならば、これら長年に涉り高濃度曝露を受けている林業従事者にはかなりの花粉症患者が発症しているはずである。またスギ花粉特異IgE抗体価もかなり高値を示すことが予想される。スギ花粉特異IgE抗体価について、小川⁽¹³⁾は名古屋市内在住の一般住民1458人とスギ林の多い愛知県新城市在住の一般住民1360人の血清を用いて調査した結果、スギ花粉数は新城市の方が例年3～4倍多いにもかかわらず、両者の抗体保有率に差は見られなかったと報告している。スギ花粉症患者については東京都花粉症対策検討委員会の疫学調査で、東京都多摩地区のスギ花粉発生源に接した秋川市のスギ花粉症標準化有病率が7.5%、一方、スギ花粉源から離れているが、大気汚染の多い大田区では8.9%であったと報告している⁽¹⁴⁾。

今回、我々が調査した林業従事者は新城市に在住している一般市民よりもはるかに多量のスギ花粉に曝露されていると考えられる。それに関わらず、スギ花粉特異IgE抗体価、スギ花

粉特異IgE抗体陽性率、花粉症罹患率においては対照者と有意の差は認められなかった。このことはスギ花粉症の発症及びスギ花粉特異IgE抗体価には長期的に見た場合、スギ花粉数の影響だけではなく、その他の因子の関与も重要であると思われた。今回我々が採用したELISA法は阪口ら⁽¹⁵⁾によって開発され、従来のRAST法に比べ簡便かつ低費用でおこなえるため、多数の血清検体の測定に有用な方法である。

林業従事者の中でスギ花粉特異IgE抗体価陽性者をスギ花粉症有症者と無症者に分けて、スギ花粉特異IgE抗体価を比較してみると、有症者の方が有意に高い値を示した。これはスギ花粉特異IgE価が高い者ほどスギ花粉症を発症しやすいことを示している。スギ花粉特異IgG4抗体価については有意の差は認められなかった。IgG4抗体の役割については未だ一定の見解は得られていない。Loveless⁽¹⁶⁾らがIgG4抗体は遮断抗体であると報告してから臨床症状との関連が話題となっているが、ダニ特異的IgG4抗体に関しては減感作療法で上昇し、その有効性の指標となるという報告⁽¹⁷⁻²⁰⁾がある一方、アトピー性

皮膚炎の重症例にダニ特異的IgG4抗体が高い²¹⁾、²²⁾という調査結果もある。鼻アレルギーについて柿本²³⁾らは通年性鼻アレルギー患者に対し免疫療法を行った結果、IgG4抗体価の増加率と臨床スコアの減少数が有意に相関していたとし、免疫療法においてIgG4抗体は遮断抗体として臨床的意義を有していると結論づけている。スギ花粉特異IgG4抗体については高木²⁴⁾らがスギ花粉抗原による減感作療法を受けていない小児について臨床症状との関連を調べ、スギ花粉特異IgE抗体価が低値でIgG4抗体価が高値の症例に比較的高い症状保有率を示した。これはIgG4抗体がreaginに作用している可能性を示唆していると報告している。

我々のデータではスギ花粉特異IgG4抗体価は有症者と無症者では有意の差は見られず、IgG4抗体の役割については明確なことは言えなかった。IgG4抗体は好塩基球や肥満細胞表面に結合することが知られているが、そのヒスタミン遊離能については一定した結果は得られていない。またIgG4合成経路の違い、ヒスタミン遊離能の異なるIgG4 subtypeの存在なども報告されている²⁵⁾。無症者の中に非常に高値を示した者が2名おり、個々の症例によって特異IgG4抗体の役割が異なっている可能性も考えられる。スギ花粉症の自然曝露における血清特異IgG4産生の意義については今後さらなる検討が必要であると思われる。

結 語

1) スギ花粉症増加の要因について調査するため、毎年多量にスギ花粉症に曝露されていると思われる林業従事者の血清総IgE値、スギ花粉特異IgE、IgG4抗体価を測定した。

2) 林業従事者と対照者との間に総IgE値、スギ花粉特異IgE、IgG4抗体価いずれも有意差は認めなかった。また両者の間にはスギ花粉特異的IgE抗体陽性率、スギ花粉症発症率に有意差を認めなかった。花粉曝露量の増加だけがスギ

花粉抗体価上昇、スギ花粉症増加の要因であるとは考えにくかった。

3) 林業従事者のスギ花粉特異IgE抗体陽性者においてスギ花粉発症にはスギ花粉特異IgE抗体の上昇が関与しているが、IgG4抗体の影響は認められなかった。

この論文の要旨の一部は、第4回日本職業アレルギー学会（大阪）にて発表した。

文 献

- 1) 堀口申作, 斉藤洋三. 栃木県日光市におけるスギ花粉症の発症. アレルギー 1964; 13: 16-18.
- 2) 小泉一弘. スギ花粉症と大気汚染. JOHNS 1988; 4 (2): 219-222.
- 3) 西園三馨. 花粉症における予防・治療に関する研究報告書. 1991年保健福祉動向調査. 1991.
- 4) 斉藤洋三, 井手 武. 花粉症の科学. 東京: 化学同人, 1994: 1-15.
- 5) 斉藤洋三. スギ花粉症. 伊藤幸治編. 環境問題としてのアレルギー. 東京. 日本放送出版協会. 1995: 112-140.
- 6) 鈴木修二. スギ花粉症と大気汚染. 日本耳鼻科学会誌 1991; 29: 313-314.
- 7) 斉藤洋三, 井手 武著. 花粉症はなぜ増えたのか. 花粉症の科学. -話題のアレルギー病を探る-. 京都. 化学同人社, 1994: 1-15.
- 8) 宮本昭正. 科学からみた花粉症. 花粉症と大気汚染. 環境 1993; 18: 8-11.
- 9) 鈴木修二. 花粉症-1991年の話題. スギ花粉症はなぜ増えたか. Medico 1994; 25: 10: 685-10687.
- 10) 塚本祐壮. 食生活と花粉症 (アレルギー体質) 薬局 1991; 42 (4): 13-16.
- 11) 井上 栄, 阪口雅弘, 宮沢 博, ほか. スギ花粉症の血清疫学. 村中正治, 谷口 克編. IgE抗体産生と環境因子. 東京: メディカルトリビューン. 1990: 31-40.
- 12) 岸川禮子. 日本列島の空中花粉分布. 平成6年度厚生省アレルギー研究事業臨床班花粉症 (班長: 奥田稔) 業績報告書. 1995: 109-110.
- 13) 小川 保, 今井昌雄. 名古屋市と三河地方におけるスギ花粉症の血清学的比較調査. 名古屋市衛生研究所報. 1992: 38: 73-75.

- 14) 斉藤洋三：花粉症対策に係る基礎的研究総合解析報告書，東京都衛生局，1992。
- 15) 阪口雅弘，井上栄，鈴木修二，蛍光Enzyme-Linked Immunosorbent Assayによる抗スギ花粉IgE抗体の測定，アレルギー，1986；35：233-237。
- 16) Loveless M, H. Immunological studies of pollinosis. J. Immunol. 1940；38：25。
- 17) Nakagawa T, Takaishi T, Sakamoto Y, Ito K, Miyamoto T. and Skvaril F. IgG4 antibodies in patients with house-dust-mite sensitive bronchial asthma ; Relationship with antigen-specific immunotherapy. Int Arch. Allergy Appl. Immunol. 1983；71：122-125。
- 18) Garcia B E, Sanz M L, Oehling A. Effect of immunotherapy on antigen-specific sensitive to D. pteronyssinus. Allergol. Immunophol 1988；16：379 - 383。
- 19) Nakagawa T. The role of IgG subclass antibodies in the clinical response to immunotherapy in allergic disease. Clin. Exp. Allergy 1991；21：289 - 296。
- 20) 伊藤幸治：室内塵中のダニアレルギーに対する減感作療法，アレルギーの臨床 1986；6：512 - 517。
- 21) Gwynn C M, Almosawi T, Stanworth D R. Clinical association with serum allergen-specific IgG4 antibodies. Clin Allergy 1982；12：459-464。
- 22) 阿南貞雄，赤星義徳，吉村正子，ほか，アトピー性皮膚炎におけるELISAを用いた抗ダニ(Dermatophagoides farinae)抗体の測定 - 特にIgG, IgG subclass及びIgE抗体について，アレルギー，1982；31：244 - 251。
- 23) 柿本裕史，大橋淑宏，岡本英樹，ほか，長期免疫療法によるダニ特異的IgE抗体およびIgG4抗体の変動に関する研究，免疫アレルギー，1995；13 (2)：82 - 83。
- 24) 高木 学，小児におけるスギ花粉感作の研究，第2編 スギ花粉特異IgE抗体と特異IgG4抗体の臨床的検討，アレルギー，1992；41：1540 - 1546。
- 25) Perelmutter L. IgG4 : Non - IgE mediated atopic disease. Ann. Allergy 1984；52 64 - 68。

Bronchial asthma in a patient with asbestosis

Yukio NAGASAKA, Etsuo FUJITA, Ryuhei HAZU, Rie URAGAMI and
Shigenori NAKAJIMA

The 4th Department of Medicine, Kinki University School of Medicine

Abstract

There has been no previous report of bronchial asthma associated with pulmonary asbestosis in Japan. We report a case of adult onset asthma who had pulmonary asbestosis. The patient was a 66-year-old male who had recurrent wheezing dyspnea. He had been well until February 1992 when he noted headache, nocturnal cough with wheezing dyspnea and consulted a local hospital where a diagnosis of bronchial asthma was made. Chest X-ray revealed diffuse pleural thickening (pleural plaque) and minute parenchymal interstitial infiltrate. Occupational history revealed asbestos exposure for one and a half year at the age of 25 years. Pulmonary function tests revealed airway obstruction without decrease of diffusing capacity. Bronchial hyperreactivity to inhaled methacholine was also noted. There was no increase of serum IgE, and specific IgE (RAST) to common inhaled antigens including house dust, mites, cat and dog dander and pollen was negative. Inhaled steroid with oral and inhaled bronchodilators was instituted and his asthmatic symptoms subsided.

Key Words: bronchial asthma, asbestosis, pleural plaque, adult onset asthma

Introduction

There has been a reduction in the prevalence of pneumoconiotic disease in the recent ten years, although national statistics did not clarify the exact number of pulmonary asbestosis among these workers¹⁾. This decrease of newly diagnosed pneumoconiosis is attributable to the improved industrial hygiene regulations mandated by the new anti-pneumoconiosis law which was revised in 1978²⁾. At the same time, there is worldwide increase in the prevalence of bronchial asthma³⁾. Although the overall prevalence of occupational asthma is not known, it has been estimated that 2% of all asthmatics have occupational asthma⁴⁾. In Japan, the prevalence was estimated to be much higher and 15% of asthma in adult men is estimated to be due to an

occupational exposure⁵⁾. The association of bronchial asthma is not rare in patients with pneumoconiosis (silicosis), while the association of bronchial asthma with asbestosis is rare and has not been reported in Japan. Ebihara and Kawami⁶⁾ reported that 12.2% of workers who were exposed to high concentrations of silicates had asthmatic symptoms. No worker who had asbestos exposure had asthmatic symptoms in their study. Also, we could find no previous report of bronchial asthma associated with pulmonary asbestosis in Japan by a computer assisted search.

The present patient was referred to us as a difficult asthmatic. At the time of initial evaluation, diffuse pleural thickening was noted. A detailed history disclosed work for about one year at an asbestos textile factory about 40 years ago.

Case Report

The patient was a 66 year-old male who has been a manager of a restaurant. He had been well until February 1992 when he first noted nocturnal cough with wheezing dyspnea and consulted a local hospital where the diagnosis of bronchial asthma was made. As conventional bronchodilator treatment and systemic steroids failed to control his asthmatic symptoms, he was referred to Kinki University Hospital for further evaluation and management. His past history was not contributory to the present illness. Family history disclosed that the patient's mother had bronchial asthma.

On admission, the patient was orthopneic and had a wheeze. No late inspiratory crackles were heard in his lung bases and no digital clubbing was noted. Chest X-ray (Figure 1) and computed tomogram (CT) (Figure 2) revealed diffuse pleural thickening (pleural plaque) and minute parenchymal interstitial infiltrate. Pulmonary function tests revealed airway obstruction without decrease of diffusing capacity. The patient had bronchial hyperreactivity to inhaled methacholine (Table 1). Serum IgE was normal and all specific IgE (RAST) to common inhaled antigens was negative (Table 2).

As pleural plaque due to asbestos exposure was strongly suspected from the chest X-ray, a detailed occupational history was obtained. Although the patient worked as a manager of a restaurant for a long time, he could recall a history of asbestos exposure at the age of 25 years, when he was worked as a weaver at a small asbestos textile factory in Sennan City, in the southern portion of Osaka Prefecture. A diagnosis of pulmonary asbestosis with pleural plaque was made in addition to bronchial asthma.

Inhaled steroid with oral and inhaled bronchodilators was instituted and his asthmatic symptoms were controlled (Table 2). His peak expiratory flow (PEF) increased from 380 to 600 L/min. after two months of anti-asthmatic treatment. As pulmonary involvement of asbestosis is mainly pleural and parenchymal involvement is subtle in this patient, he subsequently became almost symptom-free.

Discussion

Beside benign pleural diseases, mesothelioma, asbestosis and lung cancer are the most frequent

occupational lung diseases in workers who were exposed to asbestos dust⁷⁾. On the other hand, obstructive lung disease is not frequently observed in workers who were exposed to asbestos⁸⁾. Bakke and colleagues revealed that adjusted odds ratios for obstructive lung disease by occupational exposure to asbestos were lower than those of exposure to quartz (silica) dust⁸⁾. In contrast, Kilburn and Warshaw⁹⁾ reported a high frequency of association of bronchial asthma among workers who were exposed to asbestos. They reported that 13.2% of workers who were exposed to asbestos had asthma symptoms, with this equivalent to a control population that was not exposed to asbestos dust. However, their criteria for diagnosing asthma were that, episodic wheezing was relieved spontaneously or with medication with normal breathing between attacks. These criteria do not exclude the patients with chronic bronchitis and also patients with bronchiectasis who may have episodic exacerbation of their symptoms. This led a high prevalence of asthma in their control (who were not occupationally exposed to dust) population (13.9%), which was higher than was generally recognized⁹⁾.

Association of bronchial asthma with asbestosis is rare and has not been reported in Japan. Ebihara and Kawami⁶⁾ reported that no worker who had asbestos exposure had asthmatic symptoms. Also, we could find no previous report of bronchial asthma associated with pulmonary asbestosis in Japan by a computer assisted search of Igaku Chuo Zasshi.

We reviewed the hospital records of 800 consecutive patients who have been hospitalized with bronchial asthma in Kinki University Hospital during the last decade and found no association of pleural plaque or pulmonary asbestosis among them. We also reviewed the hospital records of 254 consecutive patients with asbestosis who were hospitalized at the National Kinki-Chuo Hospital between 1982 and 1993. Among them, we could find no association of bronchial asthma with pulmonary asbestosis. As Kinki University Hospital is one of the major asthma centers in our community and also the National Kinki-Chuo Hospital is one of the largest center clinics for asbestos lung diseases in Japan, we assume that bronchial asthma is a rare complication of asbestos lung diseases.

Triebig and colleagues¹⁰⁾ reported association of bronchial hyperreactivity in patients with asbestosis. They examined bronchial hyperreactivity by inhaling methacholine in patients with various occupational lung diseases. They found that 40% of 15 examined patients with asbestosis were hyperreactive to methacholine. The prevalence of bronchial hyperreactivity among patients with asbestosis was less than that of patients with silicosis, farmers lung, occupational asthma, or allergic rhinitis, of which bronchial hyperreactivity was noted in 58%, 67%, 73% and 76%, respectively. Thus, although asbestos exposure may increase bronchial hyperreactivity, the prevalence of bronchial hyperreactivity was less than those observed in the other occupational lung diseases.

It has been observed that mineral dust exposure causes immuno-pathologic disease, such as Caplan's syndrome in silicosis. Occupational asthma has a possible common pathogenesis with pneumoconiosis, although their pathogenesis and pathophysiology differ¹¹⁾. Although asthma is not classified as an auto-immune disease, autoimmune phenomena have been reported in patients with asthma, especially when they have aspirin intolerance¹²⁾. It is possible that mineral dust exposure may increase the susceptibility to bronchial asthma by an immunological process. However, asbestos dusts cause autoimmune diseases less frequently than the other silicates.

Mineral dust may also increase the susceptibility to bronchial asthma by inducing small airway

inflammation. Kilburn and colleagues reported that mineral fibers cause small airway obstruction, in terms of decrease of forced expiratory volume in one second (FEV1) and maximal mid expiratory flow (MMEF)^{9, 11}. Thus, asbestos fiber has the potential to cause obstructive lung diseases. However, in contrast to silicosis which often complicate obstructive lung diseases, asbestosis is more likely to manifest as restrictive lung diseases¹⁴. Therefore, exposure to asbestos fibers may have the potential to cause bronchial asthma mediated by an immune mechanism and small airway inflammation in spite of the fact that bronchial asthma is rare among patients with asbestosis. The present patient was susceptible to bronchial asthma as was suggested by his family history, i.e., his mother had bronchial asthma.

We conclude that bronchial asthma should be included in the list of complications of pulmonary asbestosis. As pulmonary asbestosis and bronchial asthma have similar clinical symptoms such as cough and dyspnea, their coexistence may be overlooked. As bronchial asthma is a potentially controllable disease, the exact diagnosis and treatment of this complication will improve patients prognosis and quality of life.

References

- 1) Health and Welfare Statistics Association. Present status of industrial hygiene. *Kohsei-no-Shihyo* (statistics of national hygiene) 1995; 42: 384-388
- 2) Section of Labor Health, Department of Labor Hygiene of The Ministry of Labor. Antipneumoconiosis Law and its related Statements from Ministry of Labor. in *Handbook of Pneumoconiosis Examination*, 4th ed, Japan Industrial Safety and Health Association, Tokyo pp 127-165, 1987.
- 3) NHLBI/WHO workshop report. Prevalence of asthma. in *Global Initiatives for Asthma: global strategy for asthma management and prevention*. by National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Publication Number 95-3695, pp 11-13. 1995
- 4) Salvaggio J. Occupational and environmental respiratory disease, in NIAID task force report: Asthma and other allergic diseases. Department of Health, Education and Welfare, 1979
- 5) Kobayashi S. Different aspects of occupational asthma in Japan. In Frazier C (ed) : *Occupational Asthma*. New York, Van Nostrand Reinhold, 1980, pp 229-244
- 6) Ebihara I, Kawakami M. Health hazards by mineral dust; with special reference to causation of immuno-pathologic system diseases. *J Science of Labor* 61: 325-336, 1985
- 7) Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC. Occupational respiratory disease in the United kingdom 1989 : a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Indust Med* 48: 292-298, 1991
- 8) Bakke PS, Baste V, Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax* 46: 863-870, 1991
- 9) Kilburn KH, Warshaw RH. Abnormal lung function associated with asbestos disease of the pleura, the lung, and both : a comparative analysis. *Thorax* 46: 33-38, 1991
- 10) Triebig G, Roschning H, Weltle D : Pilot studie zur Pravalenz des hyperreagiblen Bronchialsystems bei verschiedenen berufsbedingten Lungenerkrankungen. *Pneumologie* 44: 815-821, 1990
- 11) Alberts WM, Brooks SM. Advances in occupational asthma. *Clin Chest Med* 13: 281-302, 1992
- 12) Szczeklik A, Nizankowska E, Serafin A, et al. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. *Am J Resp Crit Care Med* 152: 1753-1756, 1995
- 13) Kilburn KH, Powers D, Warshaw RH. Pulmonary effects of exposure to fine fibreglass : irregular opacities and small airway

obstruction. Br J Indust Med 49 : 714-720, 1992

- 14) Parkes WR. Asbestosis. In Occupational Lung Disorders. Butterworth. London. 1982 ; 248-274

Table 1 Arterial blood gases and pulmonary function.

Arterial blood gases: pH; 7.40, PaCO₂; 35 Torr, PaO₂; 79 Torr

Pulmonary function: FVC; 3.21 l (%FVC = 95%)

FEV 1.0; 2.32 l (FEV 1.0 % = 77%)

DLco ; 16.8 ml/min/torr (100%)

Bronchial hyperreactivity to inhaled methacholine ; (+) by Astograph (D min = 6.2 u)

Table 2: Laboratory examination on admission

CBC: WBC 5,600 (eosinophil. 2%), Hb 14.6 g/dl

Blood Chem: FBS 175 mg/dl, HbA1c 15.3%, Total protein 7.3 g/dl, A/G 1.4

GOT 42 U/L, GPT 72 U/L, Al-P 162 IU/L, T. Cholesterol 181 mg/L

IgE 43 IL/L,

Serology: Rheumatoid factor (-), CRP (-), Cold hemagglutinin 32x, Antinucleic antigen (-),

Scl 70 (-),

Tumor markers: Carcinoembryonic antigen 4.1 ng/ml, CA 19-9 11 U/ml,

Alpha-feto protein 5.3 ng/ml



Figure 1: Chest X-ray on admission

Diffuse pleural thickening (pleural plaque) with calcification is noted bilaterally. Parenchymal infiltration is subtle and is classified by ILO/UC classification of diffuse pulmonary infiltrate as s 1/0.



Figure 2: Chest computed tomogram (CT) on admission

Diffuse pleural plaque is noted bilaterally. This CT section shows calcified peripheral plaques present anteriorly and medially in addition to more typical posterolateral location.

Yukio NAGASAKA

The 4th Department of Medicine, Kinki
University School of Medicine

〒589

377-2, Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka

製菓工場従事者に見られた杉材に起因する職業性喘息の1例

高本 公

A case report of occupational asthma caused by cedar in the confectionery.

Tadashi TAKAMOTO

Takamoto Clinic

Many types of occupational asthma uncovered in the primary care institution were reported in the General Meeting the Japanese Medical Society of Primary Care. In this report a patient engaged in the confectionery who suffered from asthma with the cedar as antigen was found by some allergiological investigations and treatment.

The patient was 22 years old female. She had engaged in the confectionery to make the box of cake and pack cake in a box since 1991. She developed asthma about two years afterward. It was assumed that her attack of asthma could be caused by cedar which was material of the box of cake.

On allergiological tests, her serum level of IgE was indicated to have risen to 1237 IU/ml and IgE RAST to cedar was found to be positive. The intracutaneous allergic test was demonstrated to be positive in respect of cedar extract with the threshold value of 100,000 times. Peak expiratory flow volume (PEF) was indicated to decrease remarkably 20 minutes after working. The patient reacted well to the specific desensitization treatment.

The case is reported here as it is assumed that a patient who was engaged in the confectionery had been sensitized with cedar.

Key words : occupational asthma, cedar, confectionery

はじめに

近年、一定の職業に従事することによって発症する職業性アレルギー疾患が注目され、とくに気管支喘息については職業との関連を重視したアレルギーの検索が広く行われるようになり、その結果、種々の職業性喘息が報告される

に至っている。

私は山口県の一農漁村にて約35年間地域医療に携わっているうちに、真珠養殖作業者に発症したホヤ喘息の発見を契機として、職業性喘息に取り組んできたのであるが、このことが周辺の喘息患者にも次第に知られるようになり、また他の医療機関からの紹介もあり、これまで表1に示したように18種類を見出し報告した。

今回、製菓工業従事者のなかに杉材に起因すると思われる職業性喘息を見出し、若干のアレルギー学的検索および治療を行ったので報告

〒742-11

山口県熊毛郡平生町佐賀1540-1

表1 私が経験した職業性喘息

名 称	抗 原	職 業	例 数	減 感 作 療 法
ホヤ喘息	ホヤ類の体液成分	真珠養殖業者	5	著効5
キヌ喘息	キヌ	手袋製造業者	1	著効
ラワン喘息	ラワン	木工業者	1	著効
セメント喘息	重クロム酸カリウム	左官職人	1	実施せず
溶接工喘息	重クロム酸カリウム 硫酸クロム 硫酸ニッケル	鉄工業者	1	実施せず
白樺喘息	白樺	割り箸製造業者	1	著効
イチゴ喘息	イチゴ花粉	イチゴハウス栽培業者	2	著効2
米松喘息	米松	大工・製材業者	4	著効2 有効2
小麦粉喘息	小麦粉	洋菓子製造業者	2	著効1 有効1
稲藁喘息	稲藁	畳製造業者	2	著効2
コンニャク喘息	コンニャク	コンニャク製造業者	1	著効
トウモロコシ喘息	トウモロコシ粉	酪農業者	1	著効
イワシ喘息	イワシ	水産加工業者	2	著効1 有効1
羊毛喘息	羊毛	洋服仕立て職人	1	著効
羊毛・綿喘息	羊毛・綿	衣料品販売業者	1	著効
ヒヨコ喘息	ヒヨコ羽毛	養鶏業者	1	著効
綿喘息	綿	縫製工場従事者	1	著効
トマト喘息	トマト	農業	1	著効

する、

症 例

患 者：22歳 女性 職業：製菓工場従事者

家族歴：妹が小児喘息

既往歴：特記すべき疾患なし

主 訴：喘鳴を伴う発作性呼吸困難

現病歴：平成3年7月に菓子箱の箱折や菓子の箱詰め作業に従事後、約2年経てから喘息症状を訴えるようになり、次第に増悪するので平成5年12月17日に当院受診した。作業内容を聞いてみたところ、製菓工場は菓子製造作業場と菓子の箱詰め作業者に分れていて、本患者は後者の職場にて製紙工場から送られてくる菓子箱の原形から菓子箱を造る箱折り作業を連日行っており、その時紙の表面や断端などから多数の粉塵が飛散し、また菓子の箱詰め作業の時に用いるペーパークッションからも飛散するという。そして、菓子箱やペーパークッションの原

料は杉材ということであった。

次に職業と喘息発作との関係では、休業すると喘息症状は寛解し、就業すると喘息発作が起ると訴えた。

表2 一般血液検査成績

血液検査		血清電解質	
赤血球数	499×10 ⁶ /mm ³	Na	130mEq/l
血色素量	15.0g/dl	K	4.3mEq/l
白血球数	9500/mm ³	Cl	105mEq/l
白血球分類	44.7%	Ca	4.3mEq/l
白血球百分率 (%)		血清蛋白分画 (%)	
好中球	54.5	アルブミン	60.2
好酸球	18.5	α ₁ -グロブリン	4.1
好塩基球	0.7	α ₂ -グロブリン	8.2
単球	10.1	β-グロブリン	8.5
リンパ球	16.2	γ-グロブリン	19.0
生科学検査		免疫グロブリン	
血清総蛋白	7.1g/dl	IgG	1830mg/dl
総ビリルビン	0.3mg/dl	IgM	97mg/dl
総コレステロール	152mg/dl	IgA	203mg/dl
GOT	22IU	IgE	1273IU/ml
GPT	19IU	その他	
ALP	3.4K-A-U	RA	(-)
LDH	324IU	CRP	(-)
γ-GTP	9IU	ASLO	16u/ml
TTT	2M-U	赤沈	8mm/hr
ZTT	1.6K-U	心電図	異常なし
		胸部X線像	異常なし

来院時現症：咳嗽，喘鳴を訴え，胸部に乾性ラ音を聴取した以外，理学的に身体各部に異常所見は認められなかった。

一般検査成績：表2に示したごとく，末梢血好酸球18.5%，血中IgE値12731U/mlと上昇を示した以外には，胸部X線所見に異常所見なく，心電図正常，血清蛋白分画，肝機能検査，血清電解質などはいずれも正常値であった。

アレルギー学的検査成績

1. 皮内反応

本症における皮内反応は表3のごとくスギ材エキス1,000倍稀釈液で陽性を示したが，他の市販のアレルゲンエキスではすべて陰性であった。

表3 スギ材エキスによる閾値検査

抗 原	希釈倍数	発 赤	膨 疹
スギ材	1,000×	29×27	(12×11)
マツ材	1,000×	9×7	(4×2)
ヒノキ材	1,000×	8×7	(4×3)
ハウスダスト	1,000×	12×10	(7×6)
小麦粉	1,000×	9×8	(5×4)
ペニシリン	10,000×	12×10	(7×6)
クラドスポリウム	10,000×	9×8	(5×2)
アスペルギルス	10,000×	10×8	(6×4)
カンジダ	10,000×	12×12	(8×7)
アルテルナリア	10,000×	11×10	(8×6)

2. スギ材エキスによる閾値検査

スギ材エキス1,000倍より倍数稀釈液を作り，各濃度について皮内反応を実施したところ表4のごとく10万倍であった。

表4 スギ材エキスによる閾値検査

希釈倍数	発 赤	膨 疹
10,000×	24×22	(12×11)
100,000×	20×19	(10×9)
1,000,000×	16×14	(7×6)

3. IgE RAST

表5のごとくスギでscore 2を示した以外には小麦粉，ハウスダスト，ダニ，真菌類はいずれもscore 0であった。なおスギ材のIgE RAST用ア

レルゲンがなかったので，スギ花粉アレルゲンで実施した。

職場におけるピークフロー値の変動

患者にピークフローメーターを職場に持って行かせて，就業前後を測定させたところ，就業20分でピークフロー値30%の減少を認めたので，本喘息は即時型の職業性喘息と診断された。

表5 IgE RAST

抗 原	Score
スギ	2
小麦粉	0
ハウスダスト1	0
ハウスダスト2	0
コナヒョウダニ	0
ヤケヒョウダニ	0
カンジダ	0
ペニシリウム	0
クラドスポリウム	0
アスペルギルス	0
アルテルナリア	0

特異的減感作療法の治療成績

以上の検査成績により本喘息が杉材に起因する職業性喘息と判明したのであるが，抗原の回避のための吸塵装置の設置は小規模工業のために実施出来ず，職場の配置転換や転職も困難であり，患者も現職場での作業を継続したいと希望するので，スギ材エキスによる特異的減感作治療を実施した。

図1に示すようにスギ材エキス1万倍0.1mlより週1回漸増方式により実施したところ，当初は対症剤，インテール吸入を併用していたの



図1 スギ材エキスによる特異的減感作療法の経過

であるが、約2ヶ月で対症剤、インターールの投与を中止しても喘息症状は起こらなくなり、現在注射間隔を延ばして維持療法を行って、作業継続をしているところである。

考 察

職業性喘息は発症までに一定の感作期間があり、職場で連日濃厚な抗原に曝露された結果、感作されて発症すると考えられており、一般喘息に比して体質的に遺伝性が弱い人なども発症すると考えられている。したがって、喘息の発症に複雑な諸因子の介入が少なく、アレルギーの型としては1型の外因性喘息が多いために、特異的減感作療法が奏効するものと考えられている。

本喘息患者も製菓工場にて連日杉材の抗原に曝露された結果、感作されて発症した職業性喘息で、検索により1型の喘息であったために杉材エキスによる特異的減感作療法が著効を呈したものと考えられる。

製菓工場従事者の職業性喘息は洋菓子製造従事者の小麦粉喘息^{1) 2) 3)}などの報告があるが、今回の症例は菓子製造作業ではなくて、杉材を原料とした菓子箱の箱折りやペーパークッションを使った箱詰め作業に従事したことにより発症した職業性喘息であった。

本材に起因する職業性喘息はわが国では米杉^{4) 5) 6) 7) 8) 9)}、クワ¹⁰⁾、ラワン⁷⁾、ホウ¹¹⁾、マコモ¹²⁾、花梨・紫檀¹³⁾、などの報告が見られ、私も白樺喘息¹⁴⁾、米松喘息¹⁵⁾を報告したが、今回の症例で見られた日本産の杉材に起因する職業性喘息は文献的に見当たらないようである。

おわりに

職業性喘息に関心を持ちながら第一線診療を

行っているうちに、今回、製菓工場従事者に職業性喘息を見出したが、一般的に考えられるのは、これまでに報告のある洋菓子製造作業中に飛散する小麦粉の粉塵吸入による職業性喘息であるが、本症例は菓子箱の箱折りや菓子の箱詰め作業中に飛散する杉材の粉塵吸入に起因する職業性喘息であったので、興味ある症例と考え報告した。

本論文の要旨は第4回日本職業アレルギー学会に発表した。

文 献

- 1) 中沢次夫、他：小麦粉による吸入性アレルギー性気管支喘息 - 1 + III型アレルギーを示した1症例。アレルギー21：31～18, 1972
- 2) 大石 光雄、他：小麦粉喘息の2例。アレルギー24：443～449, 1975
- 3) 中村 晋、他：小麦粉喘息の2例。日本臨床36：3022～3026, 1978
- 4) 関 寛二郎：米国产杉材耕作が因となせる喘息発作。日内会誌13：884～888, 1926
- 5) 光井症太郎、他：米杉喘息に関する研究、第1報。アレルギー19：182～187, 1970
- 6) 中村 晋、他：気管支喘息の研究、第8報。いわゆる米杉喘息の症例について。アレルギー22：358～364, 1973
- 7) 青木三重子：木工業者にみられるラワン及び米杉を原因抗原とする喘息について。アレルギー17：428～429, 1968
- 8) 勝谷 隆、他：木材加工業者にみられた吸入性喘息。アレルギー15：228～233, 1966
- 9) 城 智彦、他：リョウブ喘息。アレルギー17：428, 1963
- 10) 中村 晋：気管支喘息の研究、第3報。くわ材により惹起されたと考えられる職業性の喘息の症例について。アレルギー18：227～231, 1969
- 11) 和田 直、他：「ほう」木屑により惹起されたと考えられる職業性喘息及び自家製アレルギーエキスによる検討。アレルギー15：287～288, 1969
- 12) 岡本義則：鎌倉彫に伴う職業性喘息の1例。医薬の門

19:91~92, 1979

- 13) 高橋 清, 他: 花梨・紫檀材による職業性喘息の1例 - 好塩基球の反応性を含めた検討. アレルギー25: 275~196, 1975
- 14) 高本 公: 白樺材に起因する職業性喘息. 医薬の門19: 19~92, 1979
- 15) 高本 公: 米松に起因する職業性喘息. 医薬の門21: 60~68, 1981

パーマメント剤が発作の誘因と考えられた気管支喘息の1例

山本 健市¹, 高木 健三¹, 上島 通浩², 竹内 康浩²

Occupation associated asthma caused by monoethanolamine in permanent wave liquid

Ken'ichi YAMAKI¹, Kenzo TAKAGI¹, Michihiro KAMIJIMA², Yasuhiro TAKEUCHI²

1. Department of Internal Medicine II, Nagoya University School of Medicine

2. Department of Hygiene, Nagoya University School of Medicine

Amino alcohols are extensively used in the chemical and pharmaceutical industries and monoethanolamine, one of amino alcohols, is used in cosmetics, as a minor constituent in a permanent wave reducer. Generally, it is considered to be safe as regards its sensitizing capacity. We reported a case of occupational associated asthma caused by monoethanolamine used in a reductive process of cold permanent wave. The diagnosis was based on work-related symptoms and the symptoms were disappeared after interchanging the permanent wave liquid.

Key words: パーマメント剤, 気管支喘息, 美容部, モノエタノールアミン

近年, いわゆる公害喘息患者の発生は減少しているが, 内科受診患者のなかでの喘息患者は増加しているといわれている。この喘息患者の増加の原因として種々の要因が推測されているが, まだ充分には明らかになっていない¹⁾。

今回経験することができた喘息患者は, 喘息発作の誘因としてパーマの際に還元作用により毛髪を柔らかくするパーマメント剤 (第1剤) が考えられた美容師である。成分として含まれるモノエタノールアミンにより喘息が発現された職業関連性喘息と考えられた。パーマメント

剤の変更により症状は消失した。職業関連性喘息としてだけでなく, 客としてパーマメントウェーブをかける婦人の喘息の誘因となる可能性があるパーマメント剤の重要性を考え報告する。

症 例

症例, 24歳 (初診時), 女性。主訴は, 工作中的の咳と夜間の喘鳴・呼吸困難。既往歴に, 肺動脈狭窄症 (6歳時に手術), 家族歴, 特になし。アレルギー歴, 特になし。職業歴, 美容師 (20歳より現在的美容室に勤務)。現病歴, 1989年 (平成1年) 4月, 咳を自覚した。6月にな

〒466

愛知県名古屋市中区鶴舞町65番地
名古屋大学医学部第二内科

ると、夜間に咳、痰に加え喘鳴と呼吸困難を感じるようになった。この時当科を受診し、喘鳴をともなう急性気管支炎と診断され、キサンチン系薬剤、 β_2 刺激薬と抗生剤にて軽快し、以後3年間は同様の症状は出現しなかった。1993年(平成5年)2月、同様の症状が再び出現し、

投薬にて改善した。1994年、1995年にも同じ様な経過を繰り返した。季節的(春)に症状が出現するので季節型喘息と考えていたが、パーマネント作業中に咳の発現が多いとの本人の訴えからパーマネント剤と喘息症状の関連が考えられるようになった。経過中を通してIgE (RAST)

Pt. F.N. (female)

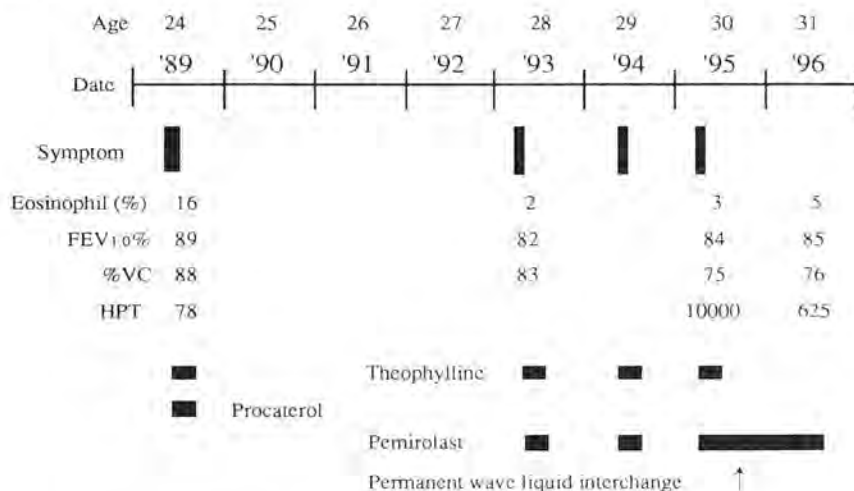


図1 Figure 1. A diagram of the progress of the disease of the patient

The symptom was disappeared after interchanging the permanent wave liquid. HPT is the abbreviation of histamine provocation test.

Table 1. The measurement of IgE antibody to allergens

There was no positive allergen examined.

	'89. 6	'93. 2	'95. 2	'96. 6
IgE(RAST)				(score)
House dust 1	0	0	0	0
House dust 2	0	0		
Dermatophagoides pteronyssinus	0	0	0	0
Dermatophagoides farinae	0	0		
Dactylis glomerata			0	0
Ambrosia elatior			0	0
Artemisia vulgaris			0	0
Cryptomeria japonica			0	0
Moth			0	0
Aspergillus fumigatus	0	0	0	0
Candida albicans	0	0	0	0
Alternaria alternate			0	0
IgE(RIST)	136	51	40	35
				(IU)

の異常はみられなかった。パーマ剤を変更してからは症状の発現はない。(図1, 表1)
 仕事環境：事業主1名と従業員2名、計3名の職場。客は1日平均16から17名。店には窓が2ヶ所と換気扇が1ヶ所設置されているが、ウェーブ

A sketch of the beauty parlor

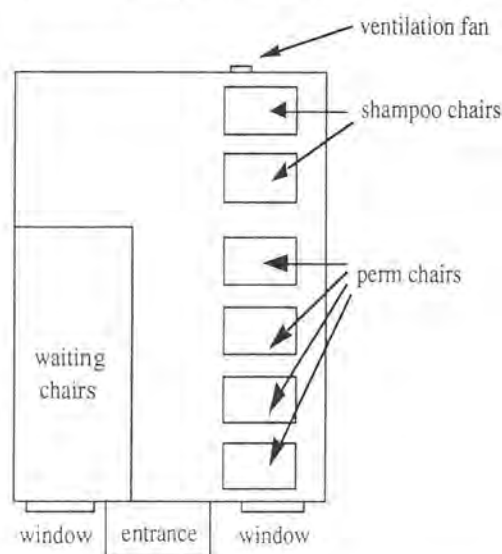


図2 Figure 2 A sketch of the beauty parlor

The symptoms were produced around the perm chairs where the customer's permanent wave process was progressed.

ーブが崩れないようなしっかりしたパーマをかけるためには毛髪の温度を一定にする必要があるためパーマ中の換気は積極的に行えない。(図2)

作業内容と症状発現の関係：症状の発現はパーマをかけヘアードライヤーを使用するセット台の周囲のことが多く、シャンプー台の周囲では症状は少ない。

美容院の主な仕事のコールドウェーブ手順は、1) シャンプーイング、2) カッティング、3) ロットへのワインディング、4) プロセッシング (パーマ剤第1剤の塗布)、5) テストカール (ウェーブのかかり具合の確認)、6) オキシダイゼーション (パーマ剤第2剤の塗布)、7) ロット・オフ、8) 洗い流し・リンス、9) ドライイング、である。症状が現れるのは、4)、5)、6)、7)、8)の作業時であり、特に4)の時に咳が発現することが多かった。

パーマ剤の成分：パーマ剤の成分を表2に示す。第1剤の作用は、アルカリ性または還元剤で毛髪のケラチンのシスチン結合を切断しウェーブをかけ、第2剤の作用は、酸化剤によりシスチン結合を再結合しウェーブを固定するものである²⁾。

患者が1995年まで使用していたパーマ剤第1剤 (A社製品) の成分には、チオグリコール酸

Table 2 The ingredients of permanent wave liquid

The ingredience were listed in the maker's formulation of permanent wave liquid.

'91-'95	'95-	
permanent wave Liquid 1(A co.) edetic acid cystein chloride thioglycollate monoethanolamine stearyltrimethylammonium chloride perfume	Permaanent wave Liquid 1(B co.) cetyltrimethylammonium ammonium thioglycollate isopropy myristinate monoethanolamine cystein chlogide yellw 203 perfume	permanent wave liquid 1(C co.) edetic acid ammonium thioglycollate P-aminobenzoic acid propylene glycole stearyltrimethylammonium chloride perfume
peemanent wave liquid 2(A co.) lauryltrimethylammonium chloride	permanent wave liquid 2(B co.) edetic acid lonoline cetyltrimethylammonium bromide bromic acid perfume	permanent wave liquid 2(C co.) P-aminobenzoic acid yellw 406 perfume

アンモニウム、システイン系薬品、モノエタノールアミン、ステアリルトリメチルアンモニウム、香料などが含まれていた。このなかで原因と疑われたものは、モノエタノールアミンである。現在はB社製品とC社製品を混ぜて使用している。C社製品には、モノエタノールアミンとシステイン系薬品は含まれていない。B社製品はA社製品に似た成分である。混ぜて使用し

ているので、モノエタノールアミンの使用濃度は薄められている。

使用薬品によるパッチテスト：使用していた薬品をもちいたパッチテストの結果を表に示す。毛染め剤とシャンプーで皮膚反応は軽度陽性であったが、パーマネント剤はすべて陰性であった。共に、喘息との関連性は薄いと考えられた。（表3）

表3 Table 3 Patch test hair cosmetics

The sensitive skin reactions of some kinds of shampoo and dye were mildly positive, but those of permanent wave liquid were all negative

	20 min	48 hrs	72 hrs
permanent wave liquid			
liquid 1(A co.) ('91-'95)	-	-	-
liquid 2	-	-	-
liquid 1(B co.) ('95-)	-	-	-
liquid 2	-	-	-
liquid 1(C co.) ('95-)	-	-	-
liquid 2	-	-	-
hair dye			
dye A	-	-	-
dye B	+	-	-
shampoo and hair treatment			
shampoo A		+	+
shampoo B		+	+
rinse		-	-
treatment		-	-

考 案

本症例の特徴は、1) 喘息症状の悪化は季節性であり、検査所見から非アトピー型と考えられた、2) パーマネント剤第1剤を使用中に咳また夜間に喘鳴・呼吸困難が出現した、3) パーマネント剤の変更後は症状が消失した、4) 使用薬品によるパッチテストは喘息との関連がみられなかった、の4点である。もともと中等度の気道過敏性を有する患者がパーマネント剤（モノエタノールアミン）を繰り返し吸入した結果非アトピー型喘息となった、職業と関連の

深い喘息と考えられた。

モノエタノールアミンはアミノアルコールの一つで、アミノ基にエタノール基が一つ結合した化合物である。アミノアルコールは、可塑剤、潤滑剤添加物、乳化剤、腐食阻止剤、石鹼や洗浄剤製作途中の中間物質、化粧品の成分などとして、化学薬品工業において広く使用されている。

一般的に、アミノアルコールは毒性が低いと考えられている。その害は高濃度溶液による局所刺激程度に考えられており、気化したときの濃度も低く通常における使用状況では吸入暴露による呼吸器への障害は少ないと考えられている。ただし、室温より高い温度のエタノールア

ミンを吸入した場合に喘息発症の可能性があると考えられている^{9), 5), 6)}。エチレンジアミン^{7), 8), 9), 10)}、アミノエチルエタノールアミン^{11), 13)}、ジメチルエタノールアミン^{13), 14)}などのアミンでは喘息が生じることが報告されている。

今回問題となったモノエタノールアミンを含むエタノールアミンによる喘息の発症報告は非常に少ない^{6), 7)}。もともと、モノエタノールアミンはアミノ酸の分解代謝産物で尿中に排出され¹⁵⁾、通常ではアレルゲンとして認識されにくいと思われる。しかし、加熱されたモノエタノールアミンや加熱され蒸気になったモノエタノールアミンを吸入するような環境下に暴露されたとき毒性に注意が必要と考えられる^{4), 3)}。

本症例の場合、パーマの際にパーマメント剤を髪に付けて加温することが時々あったため、パーマメント剤に含まれる高温のモノエタノールアミンの飛沫を吸入するか、蒸気を吸入し、感作物質というより気道への刺激物質となり喘息症状が徐々に発現したと考えられる。モノエタノールアミンの毒性が低く感作が不十分の為、通常の職業性喘息と異なり喘息症状の発現が通年性とならず季節性となったと考えられた。また、パーマメント剤の変更（モノエタノールアミンの含まれる他社のパーマメント剤と含まれないパーマメント剤を混合して使用）によりモノエタノールアミンの使用濃度が低下したことにより症状が改善したと考えられた。

モノエタノールアミンを含めたエタノールアミンは、刺激性の低さとアレルゲンとしての抗原性の低さから、今日では多量に工場内で使用され、身の回りの製品にも使用されている。しかし、美容室において高温で使用する本症例のような状況においては、喘息発症の可能性があることを認識せねばならない。パーマメント作業を行う美容師に気管支喘息が多いとの報告はないものの、美容師という職業関連性喘息の原因としてだけでなく、美容室を介しての非アトピー型喘息の原因・誘因としてパーマメント剤

にアレルゲンとなりうるモノエタノールアミンが含まれていることを心に留め、咳や喘息症状の誘因を十分に問診することを心がけねばならない。

本症例の要旨は、第4回日本職業アレルギー学会において発表した。また、本研究に、財団法人愛知健康増進財団からの助成を頂いたことを感謝します。

引用文献

- 1) 高木健三. 本邦のガイドラインとの比較. アレルギーの臨床 1996; 16: 274-278
- 2) 頭毛に使用する化粧品. 物理及び化学, 美容. 社団法人日本理容美容教育センター. 1996, 205-215
- 3) パーマネントウェービング. 美容理論. 社団法人日本理容美容教育センター. 1996, 76-88
- 4) Beard RR and Note JT. Aliphatic and alicyclic amines. Patty's industrial hygiene and toxicology, 3rd rev. ed, New York: John Wiley, 1980: 3135-3173
- 5) Jarvholm B. Criteria document for threshold limit values; amines, Arbetsarskyddsstyrelsen, 17184, Solna, Sweden, 1982; 20: 9-20
- 6) Savonius B, Keskinen H, Tuppurainen M and Kanerva L. Occupational asthma caused by ethanolamines. Allergy 1994; 49: 877-881
- 7) Gelfand HH. Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac, and beauty culture industries. J Allergy 1963; 34: 374-381
- 8) Hagmar L, Bellander T, Bergzöb B and Simonsson BG. Piperazine-induced asthma. J Occup Med 1982; 24: 193-197
- 9) Lam S and Chan-Yeung M. Ethylenediamine-induced asthma. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 151-155
- 10) Nakazawa T and Matsui S. Ethylenediamine-induced late asthmatic responses. J Asthma 1990; 27(4): 207-212
- 11) Pepys J and Pickering AC. Asthma due to inhaled chemical humes - amino-ethyl ethanolamine in aluminium soldering flux. Clin Allergy 1972; 2: 197-204
- 12) Sterling GM. Asthma due to aluminium soldering flux. Thorax 1967; 22: 533-537
- 13) Vallinres M, Cockcroft DW, Taylor DM, Dolovich U and Hargreave FE. Dimethyl ethanolamine-induced asthma.

Am Rev Respir Dis 1977;115:867-871

- 14) Belin L, Wass U, Audinsson G and Mathiasson L, Amines : possible causative agents in development of bronchial hyperreactivity in workers manufacturing polyurethanes from isocyanates. Br J Ind Med 1983;251-257
- 15) Luck JM and Wilcox A. On the determination of ethanolamine in urine and the factors affecting its daily output. J Biol Chem 1953;205:859-866

編集後記

職業アレルギー学会誌の創刊号発刊から早くも1年が経過し予定よりやや遅れましたがこの度、4-2号を発刊する運びになりました。この間、昨年7月に大阪大学森本兼囊会長の下で行われた第4回学会総会では分子生物学の導入、応用など最先端の内容が盛り込まれた発表が数多く画期的な職業アレルギー学会となり、本会が回を重ねるごとに進展してゆく印象をもたれた方も多いのではないかと思います。さて4-2号の編集にあたり前回と同様、投稿が少ないことが難点でしたが、会員諸氏および編集委員諸氏の御協力により刊行することができました。前号にも記しましたように本誌の和名は日本職業アレルギー学会誌(略称：職業アレルギー誌)、英語名は Occupational and Environmental Allergy, (略称：Occup Environ Allergy)となっております。またこの度、新たに ISSN 1342-3401 として登録が許可され、これを本誌の表紙に記載しましたことを報告いたします。本誌への投稿は年間を通じて受け付けます。また英文の投稿も歓迎しますので、会員諸氏の積極的な御投稿をお願いいたします。

1997年3月

中澤次夫 記

日本職業アレルギー学会雑誌 第4巻第2号
OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY
(Occup Envir Allergy)

編集委員

委員長 中澤 次夫

委員 須甲 松伸 宇佐神 篤
早川 律子 松下 敏夫

発行所 日本職業アレルギー学会
〒371 前橋市昭和町3-39-15
(群馬大学医学部保健学科内)
027-220-8944 (Tel & Fax)

印刷所 日本特急印刷株式会社
〒371 前橋市下小出町2-9-25

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

Vol. 4 No. 2

March 1997

REVIEWS :

Life style and prevention of allergy

K. Morimoto (1)

Analysis of human T cell responses to
Dermatophagoides farinae I allergen

Y. Nishimura (27)

ORIGINALS :

Mite-specific IgE antibody carriage among an adult population
in Gunma prefecture

K. Sato et al. (37)

Occupational contact dermatitis over a 4 year 9 month period

M. Sugiura et al. (45)

Serum level of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen specific
IgE, IgG4 antibody and total IgE in lumbermen

G. Ishii et al. (51)

CASE REPORTS :

Bronchial asthma in a patient with asbestosis

Y. Nagasaka et al. (59)

A case report of occupational asthma caused by cedar in the confectionery

T. Takamoto (65)

Occupation associated asthma caused by monoethanolamine in permanent wave liquid

K. Yamaki et al. (71)