

職業アレルギー誌
Occup Environ Allergy

ISSN 1342-3401

日本職業アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol.7-2
2000年5月

日本職業アレルギー学会
JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL ALLERGY

目 次

医療と医療費 —呼吸器疾患の変貌と今後の課題—	泉 孝英	1
職業性喘息への対策・予防	中村 晋	9
アスピリン喘息の喘息発作死に関する検討 —NSAID 投与に起因する喘息死を中心として	中澤 次夫	21
熊本県ハウス栽培従事者のアレルギー調査	宮副 孝子・石川 哮 五十嵐修司・神原 武	27
Prevalence of natural rubber latex specific IgE antibody carriage among doctors and health care workers	Yukiko Miyazaki Kumiko Sato Yukihito Fukumura Tsugio Nakazawa	35
珪肺症患者に見られた抗 Topoisomerase I 自己抗体と HLA DQB1 alleles.	植木 絢子・磯崎由美子 友国 晶子・大槻 剛巳 坂口 治子・兵藤 文則	43
日本職業アレルギー学会会則		49
日本職業アレルギー学会役員		51
日本職業アレルギー学会雑誌投稿規定		52
日本職業アレルギー学会会員名簿		55
理事会記録		65

第8回日本職業アレルギー学会開催予告

1. 会 長：眞野 健次
2. 会 期：平成12年7月13日（木）～14日（金）
3. 会 場：京王プラザホテル
〒160-8330 新宿区西新宿 2-2-1
TEL：03-3344-0111 FAX：03-3345-8269
4. 参 加 費：10,000 円（懇親会費を含む）
5. 事 務 局
〒173-8605 板橋区加賀 2-11-1
帝京大学病院内科
第8回日本職業アレルギー学会事務局 事務局長 大田 健、山下直美
TEL：03-3964-1211 FAX：03-3964-1291
E-mail：haiken@med.teikyo-u.ac.jp
6. シンポジウム
職業アレルギーと臓器特異性
環境因子とアレルギー
7. 招 待 講 演「職業性アレルギーのサーベイランス」
茨城産業保健推進センター所長 村上 正孝
8. 懇 親 会
日 時：平成12年7月13日（木）（18:00～20:00）
場 所：帝京プラザホテル
会 費：学会参加費に含まれる
9. スケジュール（予定）

7月13日（木）	10:00～11:00	編集委員会
	11:00～12:00	理 事 会（昼食用意）
	12:00～13:00	評議員会（昼食用意）
	13:05～14:50	一般演題
	14:50～15:40	会長講演「大気汚染と気管支喘息」
	16:00～18:00	シンポジウム「環境因子とアレルギー」
	18:10～20:00	懇 親 会
7月14日（金）	9:00～10:30	一般演題
	10:30～11:30	招待講演
	11:30～12:00	総 会
	12:00～13:00	ランチョンセミナー（題未定）（昼食用意）
	13:00～15:00	シンポジウム「職業アレルギーと臓器特異性」
	15:00～17:00	一般演題

本学会は、日本アレルギー学会認定医制度の認定学会として承認されています。(2単位)

本学会は、日本医師会生涯教育講座に準ずる講座指定の承認を得ています。(3単位)

会長講演

医療と医療費
—呼吸器疾患の変貌と今後の課題—

泉 孝英

京都大学名誉教授

はじめに

戦後50年、わが国の疾病構造は大きな変貌を遂げている。なかでも、呼吸器疾患領域における変貌はきわめて大きいものがある。

本稿においては、呼吸器疾患の変貌、変貌のもたらされた理由、今後の課題について述べることにする。

I. 国民の健康状態の著明な向上

呼吸器疾患の変貌について述べる前に、わが国国民にもたらされた著明な健康状態の向上についてふれておくことにする。

1. わが国国民の健康状態

わが国国民の健康状態は、平均余命、死亡率、乳児死亡率という三大健康指標でみる限り、世界第1位の状況にある。

平均寿命（1997年）は、男77.19歳、女83.82歳と世界最高である。しかし、このような高い水準が、以前からもたらされていたものではない。戦前、男女ともに平均寿命は50歳以下であり、「人生50年」と言われた理由である。戦後、わが国民の平均寿命は著明な伸びをみせ、85年前後から世界最高の水準に達した。

死亡率（人口千対、97年）は、男8.1、女6.5と世界最低である。戦前、15以上の状況であったが、戦後の50年代から60年代にかけて

急速な低下をみた。しかし、80年代以降は老年人口の増加にともない若干の増加傾向がみられている。

乳児死亡率（出生千対、97年）は、3.1と世界最低である。戦前は90以上の状況であったが、戦後、急速な低下をみた。

わが国の死因順位をみると、戦後まもなくの47年には、①全結核、②肺炎／気管支炎、③胃腸炎、④脳血管疾患、⑤老衰、であったが、まず、胃腸炎、肺炎／気管支炎などの急性疾患による死亡が減少し、次いで、慢性の伝染性疾患である結核が減少し、50年代以降、脳血管疾患、がん、心疾患などのいわゆる生活習慣病による死亡が増加し、97年には、①悪性新生物、②心疾患、③脳血管疾患、④肺炎、⑤不慮の事故、順となっている。

2. 健康状態の著明な改善をみた理由

戦後50年の短期間にわが国国民の急速な健康状態の向上をみた理由としては、生活環境の向上、労働環境の改善、医療環境の改善、医学の進歩が挙げられる。

（1）生活環境の向上

住居の質量ともの改善、冷暖房の普及、上下水道の普及、栄養状態の改善が挙げられる。

1人あたりの居住面積（畳）をみると60年には4.3に過ぎなかったが、95年には10.2と2.5倍に拡大されている。

冷暖房の普及、電力消費量の増加などにより、国民1人あたりのエネルギー消費量は、55年には700kcalであったが、95年には4,200kcalと6倍に増加している。

上水道の普及率は、55年には32.2%に過ぎなかったが、97年には96.1%とはほぼ全国的に整備されてきた、一方、下水道の整備は97年56%（70年15.6%）と未だの状況であるが、このような水道の普及・整備は消化器系経口伝染病激減の最大の要因である。

栄養状態の改善には著しいものがみられている。戦後まもなくの46年と95年を比較すると、エネルギー摂取量においては1,903kcalが2,042kcalと大きな変化はない。大きな変化は脂肪、蛋白質摂取量の増加、特に動物性脂肪、蛋白質摂取量の増加である。蛋白質は12.4%から16.0%に増加したが、より大きな変化は脂肪で、7.3%から26.4%と3.6倍に増加している。動物性蛋白の割合は46年の18.6%が95年には53.3%と3倍に増加している。動物性脂肪の割合は60年34.6%が95年には49.1%に増加している。このような栄養状態・生活環境の改善は、児童・生徒の体位の向上としても示されている。戦後まもなくの48年と98年を比較すると、10歳前後において、身長は10cm以上、体重は10kg以上の伸び、増加を示している。このような栄養状態の改善は、感染症に対する抵抗力の増加をもたらしたものであるが、高血圧、糖尿病などのいわゆる生活習慣病の増加の要因となっていることも事実である。

（2）労働環境の改善

わが国における労働者保護政策は1905年の鉱業法、36年の工業法に始まるが、現実には積極的な労働者保護の諸施策が実施されるようになったのは、戦後の47年の労働基準法の制定以後のことである。

労働者保護の諸施策の実施により、労働環境・職場環境の大幅な改善・向上がみられたが、職業性疾患が激減したより大きな理由は、

わが国の産業構造・労働市場の変貌である。鉱山・炭鉱は激減は産業構造の変貌を示す代表例である。新たな労働市場の登場により、3K（きつい・きたない・危険）職場は敬遠され、追放されたことの意義は大きい。

（3）医療環境の整備

戦後50年、医師をはじめとする医療従事者の増加、医療機関の整備は、国民の健康状態の向上に大きく貢献したと考えられる。医師数は76,496（1950年）から240,908（96年）に増加し、医師1人当たりの人口は1,100から522の状況となっている。しかし、より大きな事実は、国民皆保険の実施である。

わが国における健康保険の歴史は、1922年の健康保険法、38年の国民健康保険法と戦前にさかのぼるが、健康保険の本格的普及は、占領下の48年に提出された米国社会保障制度調査団報告を受けて49年に発足した社会保障制度審議会の56年の答申以後である。国民健康保険4カ年計画の開始された57年には、国民の25.5%が保険適用外の状況であったが、61年3月には、国民の98.4%が何らかの健康保険に包含されることとなり、国民皆保険の達成をみている。

健康保険の普及によって、わが国の国民が経済的理由から医療機関を受診できないことは大幅に解消したことの国民の健康状態改善に果たした役割はきわめて大きい。

（4）医学の進歩

内科的には、各種抗菌薬の開発・普及、ステロイド薬の開発が治療上での大きな進歩と評価される、外科的には、麻酔薬の開発、抗菌薬の普及により、安全・確実な手術の実施が可能になったことが評価される。しかし、国民全体の健康状態の向上・改善に果たした役割は、生活環境の向上、労働環境の改善、医療環境の改善を凌ぐものではないことは常に意識しておかねばならないことである。

（5）生活環境の向上、労働環境の改善、医療

環境の向上を可能にしたもの

居住環境（広さ・冷暖房・上下水道）の改善・向上、栄養状態の改善、労働環境の改善・医療環境の改善、いずれも可能にしたものは、わが国経済の急激な成長“高度経済成長（1955～73）”、国民所得の増加である。1960年わが国の国民1人あたりの所得は341米ドルであり、米国2,288米ドルの1/7に過ぎなかったが、その後の急速な経済成長により88年には、23,639米ドルとなり、米国の19,997米ドルを凌駕するに至っている。

わが国のこのような高度経済成長は、労働の場を求めての外国（主として南米）への移民が60年を境にしての急激な減少、外国人労働者流入の事実を示されている。

II. 呼吸器疾患の変貌

1. 減少・変貌してきた呼吸器疾患と減少変貌の理由

（1）肺感染症

肺炎／気管支炎：わが国における死因統計の開始された1899年から1928年までの明治・大正時代、肺炎／気管支炎は、常に死因第1位を占める疾患であった。戦後も47年までは第2位（死亡率人口10万対174.8）、51年までは第3位（82.2）を占めていたが、その後は急速に減少し、72年には第6位（28.1）にまで低下した。しかし、その後は、老年人口の増加とともに、肺炎による死亡は増加に転じ、97年には第4位（63.1）となり、50年前後と同様の状況となっている。

結核：結核は1935年（死亡率190.8）より50年（死亡率146.1）まで、戦争前後を通じ、明治・大正・昭和前期の肺炎、胃腸炎に代わって、わが国の死因第1位を占め、長く国民病と呼ばれた疾患であるが、以後急速に死亡率は低下し、97年には死亡率2.2にまで低下している。この数値は、最高値43年235.3の1%である。52年の結核新登録患者数58.7万人（人口10万

対611.5）は97年には4.2万人（33.9）と7.2%、5.5%に減少している。そして、肺炎と同様、結核においても、死亡率、受診率、いずれにおいても高年者の疾患となってきた。

このような若年・成人の肺炎、肺結核の激減・減少した理由としては、以下のような事実が挙げられる。

①栄養状態の改善による抵抗力の増強

②健康保険の普及、抗菌薬の開発・普及に代表される医療環境の改善

③加えて。結核においては、結核病床の充実による患者隔離、排菌結核患者の減少により、感染源が激減したこと、また、居住環境の改善による感染機会の減少も指摘される。

（2）職業性肺疾患

じん肺、慢性ペリリウム肺、職業性過敏性肺臓炎（農夫肺など）は激減した。

じん肺の減少は、労働者保護のためのじん肺法（1955年、60年）の制定によるところが大きい。より大きな要因は、鉱石の品位の低さと人件費の高騰化によるわが国の鉱山数の激減である。

わが国においては22例の慢性ペリリウム肺が報告されているが、1例を除けば、すべて72年のペリリウム使用に関する法的規制以前にペリリウムに暴露された症例であり、法的規制の有効性が示された例示である。

代表的な職業性過敏性肺臓炎である農夫肺は、わが国においては北海道・東北地方を中心に酪農地帯にみられた疾患であるが、牧草の貯蔵方法がサイロからロールサレージに変更され、黴の生えた牧草の埃を酪農従事者が吸入することがなくなり激減した。

非職業性過敏性肺臓炎においても、欧米における炭鉱の減少・炭鉱労働者の減少は、炭鉱労働者のホビーであった鳩飼育が減少し、鳩飼育の激減がもたらされている。また、わが国の夏型過敏性肺臓炎も病因であるTricosporon

asahi, mucoidesの夏季の繁殖部位であった家屋の改善の結果、夏型過敏性肺臓炎の発症は激減している。

(3) その他の疾患

びまん性汎細気管支炎 (DPB) は、慢性のせき・たん・呼吸困難を主訴とし、慢性副鼻腔炎の合併を伴う疾患で、1969年山中晃によって提唱されたものである。欧米では、50年代、結核の減少とともに慢性気管支炎が注目されるようになったが、わが国ではDPBが注目されるようになった。DPBと慢性気管支炎の異同については論争のあったところであるが、現在では、異なる疾患で、わが国以外にも、少数例ではあるがみられることが明らかになっている。全国調査でみる限り、DPBは70年代後半から多数の症例が見出され報告されてきたが、80年代になり新患者は激減している。この理由としては、DPBにエリスロマイシンの少量・長期投与がきわめて有効であることが発見され、普及したことも関与しているであろうが、より基本的な事実として慢性副鼻腔炎の減少と同様、国民の栄養状態の改善・向上による感染症に対する抵抗力の増加が考えられる。

肺胞微石症は、先天性・遺伝性疾患で、診断は、幼児・小児期に胸部X線所見撮影によって容易に発見されるが、呼吸困難などの症状出現は中高年期以後となる。戦後、健康診断の普及とともに、幼児・小児期に早期に発見される結果、患者は避妊を行うことが多く、この疾患は激減したと推察される。

2. 増加してきた疾患と増加の理由

(1) 高齢者肺炎・高齢者結核

高齢者肺炎・高齢者結核増加の理由としては、まず高齢者人口の増加が挙げられる。加えて、高齢者においては加齢による感染抵抗力の低下に加えて、糖尿病をはじめとする各種合併症による感染に対する抵抗力の低下に関与している。

(2) 肺癌

わが国の癌による死亡者数・死亡率は近年著明な増加をみているが、年齢調整死亡率でみればほぼ同様である。注目すべきは癌の部位の変貌であり、大腸癌、乳癌、肝臓癌とともに肺癌の増加はきわめて著明である。

1997年には、男性癌死亡の第1位 (年齢調整死亡率49.8)、女性癌死亡の第3位 (13.2) となっている。97年の肺癌による死亡者数を50年、60年と比較すると、男性では45.24倍、9.81倍、女性では40.12倍、8.67倍と激増している。

肺癌の組織型に関して注目される動向は、喫煙など外来性刺激が誘因とされる扁平上皮癌の減少、高齢者にみられる腺癌の増加である。肺癌増加の最大の要因は高齢者人口の増加であると結論される。

(3) COPD (chronic obstructive pulmonary disease 慢性閉塞性肺疾患)

慢性気管支炎と肺気腫を併せた病名であるCOPDは、英国では1950年頃から、米国では55年頃から注目されてきた疾患であるが、わが国では80年頃からCOPD (肺気腫) による死亡症例の増加が注目されるようになって来た。

わが国におけるCOPD増加の要因としては、高齢者人口の増加と60年代以降の高度経済成長の結果としての個人所得の増加を反映しての喫煙量の増加によるものと考えられる。事実、米国においては40年頃から喫煙量の増加が始まり、15年後の55年頃からCOPD死亡が増加したとの歴史がある。しかし、現状において、わが国のCOPD症例は欧米先進諸国に比較してはるかに少ない。米国に比較して96年の死亡率は1/5の状況である。欧米ではCOPD患者数は喘息より多いとされるが、わが国ではCOPD患者数は喘息の1/5程度である。

問題は、今後、わが国においても欧米と同様な状況に患者数が増加するか否かである。高齢者人口の増加は、COPD増加を示唆する大きな

要因であるが、80年頃以降、喫煙量の増加はみられないこと、喫煙者の減少、また刺激の少ない軽いタバコの普及は、増加しない可能性をも示唆している。

(4) 喘息

わが国のみのことではないが、喘息患者数は増加し、世界各国で喘息医療費は大きな問題となっており、適切な医療の普及と適正な医療費を目標としての喘息ガイドライン（指針）作成が世界各国、各機関によって試みられている。

わが国における喘息総患者数（厚生省患者調査による調査日の受診者数）は1965年には3.3万人であったが、75年には6.8万人と倍増し、96年には17.2万人に激増している。

喘息増加の理由としては、高栄養化による個体レベルでの免疫反応の増強、さらには家屋の密閉化による室内でのアレルゲンの蓄積効果なども挙げられるが、より大きな理由は、医療環境の整備による受診機会の増加、とくに、以前は生死が問題になる疾患、就労できない疾患患者が医療の対象となっていたが、不愉快さの解消を求めての軽症患者の受診が増加したことによるものと推察される。

しかし、喘息による死亡率自体は低下している。51年には17.6であったが、65年には11.0、75年には6.2と低下し、97年には4.5の状況となっている。問題は、他の呼吸器疾患と同様、喘息患者の高齢化、特に、死亡症例の80%前後を65歳以上の高齢者が占めていることである。

3. 呼吸器疾患の変貌のもたらされた理由と今後の課題

わが国における国民の健康状態の著明な向上のもたらされた最大の要因は、経済の高度成長であることは、前述したとおりであるが、高度経済成長、個人所得の増加が、どのようにして、呼吸器疾患の変貌をもたらしただかについて総括してみたい。

(1) 生活環境（住居・上下水道・栄養）の向

上

肺炎、結核など感染症の減少、特に年少者、若年者、成人における激減をもたらしただ要因である。

(2) 産業構造の変化・労働環境の向上

職業性肺疾患の激減をもたらしただ。

(3) 国民の健康状態の著明な改善による人口の高齢化

高齢者肺炎、高齢者結核、肺癌、COPD増加の最大の要因である。

人口の高齢化のもうひとつの要因は、一国平和主義の是非に関する論議は別にして、戦後の半世紀、わが国は参戦国ではなかったので、戦争による死亡者、若年死亡者が少なかったことが大きい。同時に最近、男子中高年者の自殺の増加により男子の平均寿命の短縮傾向という憂うべき事態の生じていることも指摘しておかねばならないことである。

(4) 個人所得の増加による喫煙量の増加

COPD増加の最大の要因である。

(5) 今後の課題

今後の課題として、大きく登場してきたのは、医療費問題である。増加してきた疾患のほとんどは慢性疾患であり、高齢者に多い疾患であることを考えると、直接医療費のみでなく、間接医療費の大きな増加が見込まれるものであることを承知しておかねばならないことである。

Ⅲ. 呼吸器疾患の医療費

1. わが国の国民医療費

呼吸器疾患の医療費について述べる前に、わが国の国民医療費、特に、1961年の国民皆保険実施以後の増加状況とわが国の国民医療費が妥当な金額であるか否かの問題は別として、今後の大きな増加は望めるものではない状況にあることについて述べておくこととしたい。

(1) わが国の国民医療費

国民皆保険の実施される前年1960年度の国民医療費は4,095億円、国民所得比は3%程度

の状況であつたが、97年度には71倍の29兆651億円となり、国民所得比は7.45%の状況となっている。しかし、この間、人口は1.34倍となり、物価は5.46倍に増加していることを考えると、実質増加は9.70倍である。国民1人あたりの医療費は4,400円から52.4倍の23,040円となっている。物価換算9.60倍である。医療以外の関係者から医療費急増と指摘される理由である。

わが国における医療費急増の大きな要因は老人医療費である。老人医療費の増加は72年の老人福祉法による老人医療費の無料化が契機であるが、当時、老人医療費は医療費全体の11%に過ぎなかったが、83年度には23%に達し、老人医療費対策として老人保健法が設定され、老人医療費の一部有料化も行われたが、老人医療費の増加は留まるところはなく、97年度には33.5%に達しており、抜本的解決策の一つの選択肢として、介護保険制度が設定され2000年4月より実施されようとしている。

(2) 国民医療費増加の要因

このようなわが国における国民医療費の急激な増加の要因としては、

- ① 医学の進歩：高額な薬剤、検査機器、医療機器の開発・普及
- ② 高齢者人口の増加、急性疾患から慢性疾患への疾病構造の変化
- ③ 医療機関の増加による受診機会の増加

などが挙げられているが、より根本的な問題として、わが国の健康保険が現物給付と出来高払いを原則としていることである。過剰診療、無駄な診療・無駄な検査・無駄な投薬といった乱診乱療傾向は無視できるものではない。

(3) わが国の国民医療費の妥当性

わが国の国民医療費（1997年）29兆651億円、対GDP比7.3%が妥当な金額であるが否かは議論のあるところである。この金額は世界2位、対GDP比18位、1人あたり2,453米ドルは6位の金額である。この金額の妥当性について

問題はあがあるが、より大きな問題はわが国において、現在以上の医療費の増加は困難な状況にあることである。

わが国の医療費の負担状況をみると、97年には、公費（税金）32.2%、保険料54.1%、患者負担など13.8%となっている、医療費増加の困難な理由を、負担状況から記しておきたい。

- ① 公費負担増加の困難なことは、わが国の国家財政をみれば明らかである。即ち、99年度当初予算一般会計77兆6,692億円の内、国債費が16兆2,628億円、利払費11兆5,892億円と35.9%を占め、国債残額は278兆8,479億円と巨大な金額となっている。困みに、社会保障費は14億8,431億円に過ぎない状況である。
- ② 保険料の増加困難である。その理由は個人収入の伸びが完全に停止した状況にあることである。
- ③ 患者負担の増加、受診抑制による医療費の削減効果を目的として、最も安易に選択される手段であるが、医療の機会平等という社会保障としての医療保障を奪う可能性のある手段である、社会保障の崩壊という意味で絶対に避けねばならないことである。

結論的にみれば、公費、保険料、自己負担、いずれの面からみても、医療費負担の増額を困難である以上、現在の医療費をいかに適切に用いるか、配分するかが、今後の大きな課題というより唯一の課題であると言えよう。

2. 呼吸器疾患の医療費

(1) 呼吸器疾患の医療費

1996年における国民医療費29兆6,511億円の内、一般医療費は23兆1,695となっている。この内、呼吸器疾患の医療費は全体として2兆3,077億円で、一般医療費の10.0%を占めている。この数値は、循環器疾患の5兆4,611億円（23.5%）に次ぐ金額である。第3位は消

化器疾患の2兆304億円(8.8%)である。

主なる呼吸器疾患の医療費についてみると、①急性上気道感染症5,273億円(呼吸器疾患全般の22.8%)、②喘息4,333億円(18.8%)、③肺癌2,468億円(10.4%)、④肺炎2,390億円(10.4%)、⑤気管支炎/COPD2,019億円(8.7%)、⑥結核1,098億円(4.8%)の順である。

(2) 呼吸器疾患医療費の増加状況、各種呼吸器疾患医療費の推移とその要因

呼吸器疾患医療費推計のための資料入手の可能な1979年以来の呼吸器疾患全般の医療費の増加状況を見ると、最近の18年間に1.86倍に増加している。しかし、この数値は、国民医療費全体の増加3.00倍に比較すると低い数値であり、また、この間の消費者物価は1.41倍に増加していることを勘案すると実質増加は1.29倍となる。

1979年以来の各種呼吸器疾患の医療費の推移を見ると、きわめて著明な医療費の増加を示した疾患は、気管支炎/COPD、肺癌、喘息、肺炎である。しかし、気管支炎/COPDの医療費増加は94年から95年にかけての急激なもので、この事由として、まず、95年より、わが国においてもWHOの「疾病および関連保健問題の国際統計分類第10回修正(Inter-national Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Tenth Revision: ICD-10)」が採用され、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の病名が用いられるようになったことが挙げられる。94年までは、肺気腫を含め、さまざまな項目に含まれていた医療費が気管支炎/COPDとまとめられたわけである。また、気管支炎の中にはさまざまな疾患が含まれていることが推測され、わが国における正確にCOPD医療費の増加を論ずることは困難である。

急性上気道感染症は、医療費としては、常に呼吸器疾患医療費の第1位を占めている疾患である。金額的には、87年は79年の1.39倍とな

っているが、この間に消費者物価の上昇1.41倍を考慮すると、医療費の増加傾向は認められていないと判断される。結核は、かつては国民医療費の25%(54年)を占めていたが、79年には2.2%に減少していた。97年にはさらに減少し0.4%の低い数値となっている。

呼吸器疾患全体として、医療費の増加が国民医療費の増加より低い理由は、COPD、肺癌、喘息、肺炎のように増加した疾患がある一方で、結核が激減していることの反映と説明することができる。

医療費増加の明らかな肺癌、喘息、肺炎、またCOPDについて、医療費のみならず患者数の比較も可能な79年から96年の17年間における増加の要因についての検討を試みてみたい。

肺癌：79年から96年は17年間に3.62倍に増加している。消費者物価上昇分を勘案すると2.57倍の増加となるが、患者数が3.07倍に増加していることを考えると、肺癌医療費の増加は患者数の増加によるものと判断される。

喘息：喘息医療費は3.21倍(消費者物価上昇を勘案すると実質2.23倍)に増加しており、この数値は患者数の増加1.67倍を上回っている。外来医療費、外来薬物療法費の増加が著明である。外来医療費は2.39倍(1.67倍)、外来薬物療法費は全体として2.96倍(2.10倍)、1日当たりでは2.01倍(1.43倍)の増加している。一方、入院医療費は1.84倍(1.30倍)に増加しているが、入院薬物療法費は全体としては1.57倍(1.13倍)の低い増加であり、1日当たりでは1.11倍、実質0.79倍と低下している。このように、喘息医療費の増加は外来医療費の増加、とくに薬物療法費の増加によるものである。

肺炎：肺炎医療費は2.99倍、実質2.12倍に増加している。患者数が1.95倍に増加していることを考えると、肺炎医療費の増加は、肺癌の場合と同様、患者数の増加によるものと判断される。

COPD：前述のように正確な判断は困難であるが、気管支炎と併せて、95年1,711億円、96年1,782億円、97年2,019億円の動向からみて、増加の傾向をたどってきたものと推定される。

（3）呼吸器疾患—今後の動向と医療費の今後—

高齢者肺炎、肺癌の患者数は、今後人口の高齢化に伴い増加するのは必至であり、当然、医療費も増加する。過去の医療費の増加が患者数の増加によるものであるだけに、現在の医療費体制では増加の抑制は困難である。

喘息患者、医療費の増加が著明である。しかし、過去の喘息医療費の増加は薬剤費の増加が主因であるだけに、吸入ステロイド薬療法などの有効で医療費の低減化の期待できる療法の積極的導入により、増加抑制は可能であろう。

COPDは、今後患者数が増加するか否かが最大の問題であることは前述の通りである。増加すれば、医療費は大きなものとなる。

上気道感染症（かぜ症候群）は、患者数、医療費ともに大きな増加はない。しかし、常に呼吸器疾患医療費の第1位の金額、呼吸器疾患全体の1/4近くを占めている。将来、医療費全体の見直し、保険給付は入院中心（わが国の医療費の内、入院費は29.4%と米国42.6%、英国42.2%、ドイツ34.6%、韓国33.7%に比べると低い）を行うとの方策が提案されたときには大きな問題となる疾患である。

おわりに

戦後50年、呼吸器疾患の変貌と今後の課題について述べた。

若年者肺炎の激減、結核の激減、職業性疾患の激減は、わが国の高度経済成長を背景とした、生活環境の向上、労働環境の改善、医療環境の整備、医学の進歩によりもたらされたものである。このような変貌は呼吸器疾患領域だけのものではなく、全体として、国民の健康状態の大幅な向上がもたらされている。平均寿命、死亡

率、乳児死亡率、三大健康指標のいずれをみてもわが国は世界最高の状況にある。

結果としての人口の高齢化は、呼吸器疾患領域においては、高齢者肺炎、高齢者結核、肺癌の増加、また、人口の高齢化と経済の高度成長を反映しての個人所得の増加による喫煙量の増加はCOPDの増加をもたらしめている。医療環境の整備は、喘息受診者数増加の一因ともなっている。これらの疾患は、いずれも長期にわたる医療を要するいわば慢性疾患であり、直接医療費、間接医療費の増加は避けることのできない事実である。

1961年の国民皆保険実施以来、わが国の国民医療費は急激な増加を示してきた。そして、この急激な医療費増加を支えてきたのは、わが国の高度経済成長である。しかし、わが国の経済成長が完全な停滞期におちいった現在、医療費の今後の大幅な増加は望めない状況である。

呼吸器疾患に限ったことではない。わが国の医療全般にわたることであるが、受診の適正化、適正な医療機関の配置、適切な医療と適正な医療費を目指した医療の標準化・ガイドライン化、社会資本としての医療費の適切な配分以外にわが国国民の健康を守る手段は存在し得ないことを強調しておきたい。

本稿は、1999年7月16日、第7回日本職業アレルギー学会における会長講演要旨である。

参考文献

- 厚生省「患者調査」 厚生統計協会（不定期刊） 厚生省「国民医療費」 厚生統計協会（年刊） 厚生省「社会医療診療行為別調査報告」 厚生統計協会（年刊）
- 泉 孝英：わが国における喘息医療費と問題点。臨床成人病 27(9):1209-1212, 1997
- 泉 孝英：呼吸器疾患の医療費。呼吸 18(6):568-573, 1999
- 泉 孝英：医療経済からみたわが国のCOPD治療の問題点。Geriatric Medicine 37(12):1721-1728, 1999

特別寄稿

職業性喘息への対策・予防

中 村 晋

大分大学前教授

1. はじめに

職業性喘息は就業により生体が職業環境(職場)内に存在する感作性物質(抗原)に曝露を繰返すうちに感作が成立し発症に至る最もアレルギー免疫学的機序の明確にされる疾患である。したがってアレルギー免疫学的視点からみれば単一抗原によるアレルギー性吸入性気管支喘息のmodelであり、モルモットの感作実験に相当するものが職業というやむを得ざる条件下で人体に惹起された貴重な雑型ということができる。われわれは本症の研究を通して気管支喘息などアレルギー疾患の機構を解析し、原因抗原をめぐって如何に対応すべきかの指針を得、またアレルギー学的治療法の臨床効果を二重盲検によりplaceboを長期間与え続けるという、ある意味では非人道的手法によらずに評価できる唯一の対象と考えられるという諸点でアレルギー全般にとって極めて重要な位置を占める。

他方公衆衛生～産業医学的視点からすれば18世紀後半から19世紀前半蒸気機関の発明を契機として展開された産業革命の結果、産業形態がそれまでの家内手工業から工場制機械工業へと変革し、新しい素材による産業が生まれ、これに伴って夥しい種類の職業病が次々と登場

し、呼吸器領域で最も注目されたのが塵肺症、就中珪肺であった。このため公衆衛生～産業医学者の研究は労災という社会問題と表裏する状況下で量・反応(dose-response)律に基く恕限量～許容量が決定され、これにしたがって健康管理、防禦措置、職場管理が実施されて来た。その反面この領域の学会は勿論、大学の講義でも職業アレルギーも、またそれ以外の一般アレルギーも研究対象とされず放置されたままであった。

わが国に産業医科大学が開学して初めて著者が産業医学基本講座(集中講義)で職業性喘息を中心とする職業アレルギーの講義を担当、また産業衛生学会で職業アレルギーのsessionを設けることを提言してやっと叶えられたが、このような疾患が産業医や衛生管理者のいない中小～零細企業の作業場に多発することもあって労働行政の全く行き届かない現況からなお極めて問題の山積する分野でもある。

幸い1970年以来わが国では七條・光井・石崎教授の主唱で諸外国に先がけ毎年職業アレルギー研究会が開催され、主として臨床面からのapproachが続けられて来たのに加え、1993年からは公衆衛生～産業医学領域の研究者の参加を得て日本職業アレルギー学会が誕生し、職業性喘息のみならず職業アレルギー全般に亘るこれら両面からのapproachが可能となったことは大きな意義があり、今後さらなる発展が期待

〒355-0003
東松山市殿山町29-15
中村 晋

係を有することを充分確認する。但し職業性喘息においてはCoombsら⁵⁾のⅠ型(reagin型)アレルギー反応に属するものでも即時型喘息反応に終始するpatternを示すもの(著者の所謂ⅠA型¹⁾²⁾、ここでAはanaphylacticの意)のほか遅発型喘息反応あるいは2相性反応を来す臨床patternを示すもの(著者のⅠB型¹⁾²⁾、Bは炎症反応即ちbronchitisを考慮すべきものの意)、またCoombsら⁵⁾のⅢ型(Arthus型)あるいはⅣ型(遅延型、Tuberkulin型)アレルギー反応、さらには刺戟作用、薬物作用が関与するものもあり¹⁾²⁾、それぞれ原因抗原により齎される症状の発現時間と反応のpatternが異り、対応にも差異があるので、症例毎にこの点の確認が必要である。

このほか患者の現職以外も内職、趣味、過去の職歴、さらには家業なども遺漏なく聴取すべきであるし、そば製麺工場⁶⁾あるいは醸造業で麴を扱う仕事場⁷⁾と同棟に居住する小児にも家業と関連する抗原による発症もみられているので小児の診療に際しても職業アレルギーの存在の可能性を忘れてはならない。

このようにして問診の終わった段階で喘息を思わせる症状がアレルギー性気管支喘息といえるか(病名の診断)、抗原物質は何か(抗原の診断)、そしてそれが職業と関連するものであるか、またアレルギー反応の型とpatternは何れと考えられるかの凡の見当がつけられるようであればならない。

かくて問診に続きこれにより得られた情報が正しいかどうかを確認し、足りなかったものを補うという姿勢で診察、一般検査、さらにはアレルギー免疫学的検査を実施することになるが、それらについては拙著で度々触れているのでここでは省略し、表2に抗原診断に使用される検査法を一覧として示すに止める。職業アレルギーにおいては使用される抗原液等が市販品で間に合うのは現在ごく限られた場合だけで、多くは自家抽出または研究機関へ依頼して準備

表2 アレルギー学的検査法

1. 皮膚反応
 - 1) 皮内反応
 - 2) 掻皮試験
 - 3) 皮内反応陽性限界閾値検査
 - 4) 貼布試験(Ⅳ型アレルギー)
2. 粘膜試験
 - 1) 鼻反応
 - 2) 眼反応
3. 誘発除去試験
 - 1) 吸入誘発試験
 - 2) 環境試験(除去試験)
 - 3) 食餌試験
4. Prausnitz-Küstner被働性転嫁試験(PK反応)
5. ヒスタミン遊離試験
6. Radio-allergosorbent Test (RAST)
Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)
7. 免疫血清学的抗体検索
 - 1) 免疫拡散法
Oudin法、Ouchterlony法(Ⅲ型アレルギー)
 - 2) タンニン酸処理赤血球凝集反応(Boyden法)
 - 3) in vivoによるアナフィラキシー観察法
 - i) Passive Cutaneous Anaphylaxis(PCA)反応
 - ii) 摘出腸管収縮反応(Schultz-Dale反応)

しなければならないのが実情である。将来は国立アレルギーセンター設立を実現して診療の中核とすると同時に、このような診断、治療用抗原液等の作製研究、そして臨床の場合への供給も可能にすることが必要と考える。

なお最近多くの地域医療の現場で診療科“アレルギー科”を標榜しながらアレルギー学的観点からの詳細な問診や検査を実施せず、十分な皮内反応も行わないまま少数のradio-allergosorbent test(RAST)だけで済ませたり、後でも触れるように気管支喘息における炎症論台頭で肺機能を指標とする吸入steroidによる対症薬物療法の突出する管理が推進されるなど、ここに述べる職業アレルギーを重要な雛形と考えるべきであるにも拘らず気管支喘息におけるアレルギーの側面を忘れ蔑ろにする風潮は現在のアレルギーの臨床における大きな欠陥といわねばならない。この状態では確実な原因抗原検索は覚束なく、職業性喘息の診断はなされない

まま原因不明の慢性喘息として扱われ、患者は際限のない吸入steroidを処方され、アレルギー学的対応はなされないままアレルギー状態から容易に脱却できなくなることは陽を見るより明らかで、速やかな是正が必要と考える。

3. 職業性喘息への対策・予防

冒頭に触れたように職業性喘息の発現においては従業により職場内の抗原に繰り返し曝露され免疫応答の結果従業者の体内に抗体を生じ感作が成立し、同じ抗原へのさらなる曝露によりアレルギー反応としての喘息発症をみるようになる。即ち職業性喘息は抗原と抗体の2つの要因をbaseに惹起されるのであって、この点がこれまで公衆衛生～産業医学で長年問題にされて来た粉塵の蓄積による生体の反応としての塵肺症とは基本的に異なる点といわねばならない。その発症には従業者の免疫機能(抗体産生能)が大きく関わるので忍限量～許容量も塵肺症、有機溶剤中毒等と同じlevelでは論じられないし、抗体曝露が同じでも罹患する従業者としない従業者が生ずるので疫学的扱い方も対応も塵肺症等と同じ考え方は通用しない¹⁾。したがって職業性喘息への対策・予防はこれらへの既成概念に捉われず、純アレルギー免疫学的立場から考究し、医学的にもまた法的にも行政上も対応する必要があることを最初に指摘しておく。

さて職業性喘息は上記のように一般の気管支喘息に比し遥かに明瞭に生体の抗原への感作過程を把握しうるので、これへの予防並びに治療といった対策の基本はこのprocessを遮断することに盡きる。そこで先ずそれらの要項を表3に示し、以下これを念頭に対策を考えてみたい。

1) 就業時検診

その職業が職業性喘息を惹起することが明らかにされているならば、就業時検診で職場内の抗原物質にアレルギーを有する者を排除する(例えばそば製麺工場でそばアレルギーを有す

表3 職業性喘息の予防と治療の要点

予 防	治 療
就業時検診 従業者の定期検診	転職・職場転換
材料の変更	材料の変更
作業方法の工夫	作業方法の工夫
作業環境の改善 (換気・清掃)	作業環境の改善 (換気・清掃)
防壁措置 (保護具・保護衣着用)	防壁措置 (保護具・保護衣着)
	特異的減感作療法
	Chemical mediator遊離抑制剤 disodium cromoglycate, tranilast, repirinast, amlexanox; ketotifen, azelastine, oxatomide, etc; 対症薬剤使用

る人を働かせない)のは当然ながら、だに等一般抗原に対するアレルギーを有し、あるいは既往の明らかな者も抗体産生能が亢進し就業により将来職場内の抗原への重複感作成立の可能性が大きいので本症予防の見地から就業させるのは好ましくない。しかしこれらに該当しない人が就業により将来職業上の抗原物質に感作されることがないかの予測は現段階ではなお難題といわざるを得ない。しかしMilner(1959)²⁾はroutineの抗原12種を組合わせて皮内反応を行い1種以上陽性を示す場合すべて陰性の人に比し発症率が高いとし、かかる方法が就業時検診に有用とするが、現在ならば好酸球増加、総IgE値上昇の有無を参考に、皮膚テスト、集検的RASTまたはELISAを用いて就業の可否を検討すればさらに良い資料が得られよう。但しこのような取組みはまだみられず、今後の問題と思われる。

2) 従業者の定期検診

このようにして採用された従業員の定期検診も、従来の打聴診や胸部X線撮影といった通り一遍の検診では職員が職業性抗原への曝露によ

り感作され、アレルギー発症の途上にあるのではないかのcheckは不可能で、アレルギー学的立場からの定期的問診、当該抗原による皮内反応、閾値検査、集検的RASTなど表2に挙げたような検査法を駆使して検診を行って発症予防に万全を期す必要がある。ここで集検的RASTについて付言すれば著者⁹⁾は大分大学在任中大学生の杉花粉への感作発症の調査を7年に亘り実施、計5979名の新入生についてRASTを集検的に使用して感作状況をcheckしたが、このような方法あるいはELISAは職業アレルギーの領域でも活用さるべきで、特に公衆衛生～産業医学における疫学調査、就業時検診、定期検診等にも積極的に利用されてよいと考える。しかし職業アレルギーの管理にこれらが用いられたのは現在まで域¹⁰⁾のほや喘息の報告があるのみである。

3) 職場転換・転職

上に述べたようにして定期検診で職場内の抗原物質への感作が明確にされた場合は早めの予防対策として、不幸にして発症に至った場合は合併症の起らないうちに同一企業内で抗原に曝露されなくて済む職場があれば配置転換を考える。しかしその従業員の働く作業場が企業唯一の職場であれば転職を考慮せざるを得ない。著者³¹⁶⁾が職業性そばアレルギー第1例として報告した26歳男子のそば屋調理師の症例では靴下加工工場へ転職し、その後自宅の運送業を継いで症状皆無の状態が続いているが、偶々家族とそば屋の暖簾をくぐると症状再発をみるといい、また職業性pancreatinアレルギーを来した46歳の薬局長の場合も定年退職後症状は全くなかったにも拘らず、元の職場を訪れると発症しそうになると長期予後調査³¹⁾に際し回答している。

このことは一旦職業アレルギーに罹患した人の感作状態は長年持続し、抗体を保有しているとみるべきで、同様のことは非職業性のそばアレルギー患者として著者自身も体験しており¹¹⁾、

アレルギー疾患の加齢に伴うoutgrowは安易に結論すべきではないと考える。

発症者で職場転換できない場合、このように転職を考えざるを得ないこともあるが、何年かの感作期間を経て症状が現われた場合その従業者は既に職業上expertとなっていて転職できないことも少なくない。そのような場合抗原に曝露されながらの作業を余儀なくされる。したがって如何にして抗原曝露を減らすかが重要な対策となり、その努力をした上で可能ならば減感作療法といった抗原に対応した治療を試み、それでも残存する症状があれば抗アレルギー剤と最少限度の対症薬剤使用で症状をcontrolすることになるので、以下これらについて概要を述べる。

4) 材料の変更

まず問題の材料を可能な限り抗原性を有しないものに換えることが職業アレルギー予防上も、また発症者がある場合にも考慮されねばならない。職業アレルギーの報告されている職業においては当初からその素材を使用しないならば職業アレルギーは発生しなくて済むが、罹病者が出た場合、これを抗原性のないものに変更すれば患者の症状は中断され、すべての治療を要しない状態を齎らしうる。例えば関東大震災の復興に米杉が使用され、これで建材建具を製作する木工業者が所謂米杉喘息を起すことが1926年関¹²⁾により報告され、同様の患者が多発したためその後米杉の輸入が中止され、患者発生はなくなり、このことはすっかり忘れられてしまった。しかし戦後1950年代わが国の建築ブームのため安価で工作しやすい米杉が“新建材”と称して再び多量に輸入され、全国的に米杉喘息患者が多発し問題になったという歴史的事実は職業アレルギーへの対策を考える上で大いに示唆に富む事例であろう。しかしそのような米杉喘息患者も材料を他の抗原性のないものへ変更すれば症状は消失し予後も良好という調査結果³¹⁾からも、すべてのアレルギー疾患で

原因抗原への対応こそが根治のためにはfirst choiceで考えられねばならないことは明白である。このことは臨床家のみならず産業医学上も、また行政面でも大いに心すべきものと思われる。

5) 作業環境の整備

作業環境内における抗原飛散を極力少くする努力は感作予防の観点からも、また発病した従業員の治療ないし症状controlの面でも重要である。

①作業方法の工夫：抗原飛散を減らすよう実情に応じ工夫する。城ら¹⁰⁾ ははや喘息で回転する洗滌機を導入しかき殻に付着するほやを作業前に除去し、槌によるかき打ちをナイフによるむき身に改めれば罹患率が低下することを報告、光井ら¹³⁾ は米杉製材業者の米杉喘息では2人で製材する場合鋸屑粉塵は木材を受取る側の人が多量に受けるので従業員の立つ位置の指導が必要としている。

②作業場の換気：発塵源が多数あり作業場全体に粉塵が飛散するとき、粉塵径が小さく室内に浮遊状態にあるときは空調による全体換気を行う。発塵源が作業場のある部分に限局するときには粉塵が全体に及ばないように仕切りを設け、hood-duct-fanによる局所換気を効果的に用いるようにする。しかし著者が椎茸取扱業者のアレルギー調査でみた作業現場の実情はベニア板で囲まれた広い作業場内で窓1カ所(2枚のガラス戸)と小さな換気扇が隅に1カ所ある程度で、換気は殆ど実効のないまま飾機を使用して多くの粉塵の飛散する環境下でマスクもせず乾燥椎茸の選別を行っており、行政指導も全くないとのことで労働行政の大きな盲点と思われた。

③作業場の清掃と作業衣の管理：換気装置で排出されなかった粉塵は作業場の床上に落下したり、作業員の衣服、履物あるいは作業場内に置かれた物品に付着し、作業場内の気流や作業員の歩行と共に再び飛散し吸入されて感作源とな

るし、有病者では発作の原因となるので作業場の清掃と作業衣の管理が重要となる。著者ら⁶⁾ の報告ではそば製麺に携わる父親の作業衣に付着したそば粉に感作され発症した小児のそばアレルギー症例がある。

6) 従業者各個人の防禦措置(保護具・保護衣の着用)

①ガーゼマスク：直径の大きな抗原粉塵に対してはある程度効果があるかも知れないが、特に米杉喘息の如き揮発性因子の関与する場合は無効である。

②防塵マスク：数枚のfilterあるいは活性炭filterを用い粉塵を物理的に除去するようにしたマスクで、接顔保護範囲に半面式と全面式があり使い分ける。職業性そばアレルギー及び小麦粉喘息で有効であったとする尾長谷らの報告¹⁵⁾ があり、城ら¹⁰⁾ ははや喘息で他の作業内容改善あるいは減感作療法と並行使用して効果を挙げている。しかし我妻ら¹⁶⁾ はてんさい花粉症が全面式防塵マスクでも防止できなかったとしており、さらに厳重な防禦措置が必要なこともある。

③防毒マスク：有害な化学物質を薬品により吸着し、または無害なものとする濾過装置を有するマスクである。第1次大戦に際し毒ガス防禦の目的で開発された経緯から仰々しいとするimageがあるが、労働衛生上有害化学物質防禦には欠かすことができない。Milneら¹⁷⁾ はこのようなマスクで米杉喘息を防ぎ得たといい、著者¹⁸⁾ も実験動物喘息で防塵マスクで効果なく防毒マスクで目的を達した症例を経験している。しかしもともと化学物質に対応するものを抗原曝露防禦にそのまま転用することは当を得ていない。したがってアレルギー学的立場から抗原防禦の目的をもつマスクの新たな研究開発が急務と考える。

④その他の防禦措置：最近電動ファン付き呼吸用保護具も市販される。またcompressorあるいは高圧空気ポンプからの圧縮空気を流量調

節を経て面体に送り吸入させるのがエアラインマスクであるが、出塚ら¹⁹⁾はisocyanateによる過敏性肺臓炎でこれを用いて発症を防止できたという。なおまた石崎²⁰⁾が指摘するように従業者の頭上に配管し、清浄化した空気をエアラインマスクで吸入させる方式をとれば大規模工場や薬剤粉塵による職業性喘息をみる製薬会社の研究室等で応用し得ると思われる。

なお職業アレルギーには呼吸器以外に眼や皮膚障害を伴うことがあり、後者に対してはゴムあるいは布地にゴムやビニールをcoatingした防毒服、化学防護服ないしは宇宙服類似の外観を有する完全防護服があり利用しうる¹⁴⁾。

ただし前述の如く職業アレルギーの背後には従業員1人1人の抗体産生能が存在するので全員が罹患するのではなく、特定の有症者に対してのみ重装備の防衛措置を講ずることには抵抗が大きい。とはいえ就業時検診ないし定期検診で一応無症状の者も行く行く発症しない絶対的保証はないので、職業アレルギーの知られる職場では未然の一律の個人的防禦も考えられるべきものと思われる。

7) 特異的減感作療法

減感作療法は抗原に対応する特異的療法の中でも生体の反応性に指向する治療法で、最もアレルギー学的な治療といえる。歴史的には1900年にCurtis²¹⁾が経口的に、1911年Noon²²⁾及びFreeman²³⁾が注射でごく微量から漸次増量して抗原を枯草熱患者に与えていくとアレルギー症状が軽減することを経験的に見出し減感作療法を確立、1940年Loveless²⁴⁾が本療法を行った患者に遮断抗体が生成していることをみてこれが唯一の奏効機序とされた。その後同時に感作抗体(IgE)の減少、histamine遊離の抑制なども考えられて来たが、本療法で頻回な注射が必要なこと、抗原の注射により喘息症状やanaphylactic shockなどの重篤な副作用をみることがあり、この点が臨床の場で今一步積極的に応用されなかった理由でもある。しか

し既述のような手段で原因抗原を確定できた場合、家塵(だに)など一般抗原によるCoombsら⁵⁾のI型アレルギーに属する気管支喘息における臨床効果は著者²⁵⁾の成績では著効50%これを含めて有効率68%で、並行して抗原の除去に極力努めれば症状管理上のmeritは決して小さくないと考えられる。しかし近年抗アレルギー剤の登場、炎症論の立場からの吸入steroid流行で対症療法のみが突出し抗原へのこのような対応が等閑にされている。かかる現況から職業性喘息をアレルギー性喘息のmodelと位置づけることにより、減感作療法の再評価がぜひ必要と考える。

即ち著者²⁶⁾が1987年職業アレルギー研究者各位にお願いして現状を調査させていただいた際の集計ではCoombsらのI型アレルギーに属するcaseの大部分で減感作療法は著効~有効とされた。城ら^{27) 28)}によれば典型的I型と考えられるはや喘息ではや粗抗原を精製して分子量数十万以上、106000、22800、9980の4種の糖蛋白に分離すれば、何れにも抗原性を認めながら分子量22800の精製抗原を用いて減感作療法を行えば特異的IgG抗体(遮断抗体)産生のみを促し、特異的IgE levelは不変で副作用なく安全にしかも抗原液使用法も単純化でき全例速やかに著効が得られることを報告した。彼ら²⁹⁾はまた工学研究者の協力を得て結膜反応を示し、減感作療法で著効が得られない分子量9980の精製抗原も重合すれば分子量22800の抗原同様の効果が期待できることを示した。そしてこのような減感作療法と共に作業環境の改善と各従業者への保護具、保護衣の使用により発生率の低下、症状の著明な改善を齎し得ることを明らかにしており^{10) 30)}、かかるはや喘息に関する一連の研究は臨床と学際的研究による最も好ましい対応の規範を示す業績として高く評価される。彼らはさらにこれらの知見を非職業性の一般アレルギーの原因となるだに^{31) - 33)}、杉花粉³⁴⁾抗原へ拡大し工学研究者との連繫で精

製しこれによる減感作を試みて良効を得ており、今後職業アレルギー研究が一般アレルギーの治療に大きく貢献することが期待される。

8) 対症薬物治療の位置づけ

職業性喘息で原因となる職業性抗原への以上のような対策をcase by caseに組合わせて実施すれば発生率を抑え、臨床症状も改善が認められ、薬物療法をさして必要としなくなるcaseも少なくない筈である。非職業性の一般抗原への重複感作があってこれによる症状を惹起する場合を除けばたとえ症状が残存しても難治化→重症化することは少なく、比較的少量の薬物でこれを抑えられる筈である。本症がアレルギー機序による代表的気管支喘息であるから、そのような場合の薬物としてまず考えられるのがdisodium cromoglycate, tranilastにはじまる10指に余る抗アレルギー剤の使用と思われる。職業アレルギー研究会での検討³⁵⁾によればdisodium cromoglycateは78%に有効で、一般の気管支喘息(有効率58%)に比し有意に高い有効率が示され、その後著者²⁸⁾が各研究者にお願いした本症現況調査でもその有効性が報告された。著者らもdisodium cromoglycate吸入、点鼻、点眼でcontrol良好な配合肥料工場勤務者の職業アレルギー症例³⁶⁾、azelastine常用が著効を示したそば屋の職業性喘息症例³⁷⁾を報告した。

その他気管支拡張剤等の使用は非職業性のものと同様であるが、吸入steroidについては先に(2項)触れたように最近気管支喘息における気道粘膜の炎症を抑えるという意味で早期から欧米、そしてわが国でも学会の治療guide lineに使用が奨められているが、職業性喘息の過半数、そばアレルギー、花粉症などの喘息症状は即時型喘息反応に終始する(IA型pattern)ため、原因抗原の確定とこれに基く抗原をめぐる対応だけで吸入steroidなしにcontrolすべきものであることを重ねて指摘しておく。

4. 結び

著者が1979年著書“職業性喘息の臨床”(金原出版)を執筆する際に苦心したことの一つは、それまで職業性喘息に関する研究者による個々の報告はあっても、系統的な対策については満足すべき記述がなかったのでこれをどう扱うかであった。そこで先人たちの記載を整理集約し自験例をまじえて順序だて、“予防ならびに治療”の章を設けることにした¹⁴⁾。その後職業アレルギー研究会さらに学会で多くの研究者の方々により職業性喘息研究の成果が次々と発表され、新しい進歩が齎られ、著者も一覧表として表4に示すような種々の本症症例を経験したので本稿執筆に当りそれらを見直してみた。その結論として七條・光井・石崎教授が1950年代以来職業アレルギー研究に敷かれた路線が正当であったこと、そして抗原と抗体の両要因を中心にアレルギー学的視点に立った職業アレルギーの対策と予防を進めるべきであるという本筋は聊かも誤りがなく、著者が上記拙著で示した大筋は変更を要しないことがわかった。そして著者はこれら職業アレルギーと同じ考えの下に一般アレルギー診療においても1960年代からこれまで原因抗原診断からこれへの対応を疎かにしない理念に則った一貫した診療こそが正道と考え取組んで来たが、現在も誤りであったとは毛頭考えていない。そればかりか21世紀の診療科“アレルギー科”ではこのような路線に沿った診療をさらに発展させ、学際的研究を進めてアレルギー症状の合理的管理に努めなければならないと考える。然るに1990年代から原因抗原に応じて齎される喘息症状のpatternがcase by caseに異なることを忘れ、すべてをone patternと考え早期より吸入steroid使用を奨め肺機能の側面から症状controlをすれば事足りりとするguide lineが示され、患者は際限ない対症薬物使用を余儀なくされる昨今の喘息治療は本来のアレルギー診療のあるべき姿とは著しい乖離がみられ正当なものとはいえない難

表4. 職業アレルギー症例に関するわれわれの報告 (※印: 本邦第1例)

1. くわ喘息	アレルギー	18 : 227, 1969※
2. ひかげのかずら胞子(石松子)喘息	〃	18 : 258, 1969※
3. 職業性そばアレルギー症	〃	19 : 702, 1970※
(追加症例)	〃	24 : 191, 1975
(追加症例)	治療	70 : 2477, 1988
4. Pancreatin粉塵アレルギー	アレルギー	20 : 361, 1971※
5. 米杉喘息	〃	22 : 358, 1973
(追加症例)	アレルギーの臨床	11 : 1074, 1991
6. ラワン喘息	アレルギー	24 : 105, 1975
7. 職業性ぶたくさ花粉症	〃	24 : 599, 1975※
8. 職業性絹喘息	内科	18 : 990, 1966※
(追加症例)	治療	60 : 1755, 1978
9. 小麦粉喘息	日本臨床	36 : 3022, 1978
10. まぶし喘息	臨床と研究	58 : 1484, 1981
11. ファイバークラス取扱者の喘息	アレルギーの臨床	2 (10) : 32, 1982※
12. 抗痲痺薬による職業アレルギー	臨床と研究	61 : 1160, 1984
13. 椎茸胞子喘息	産業医学	27 : 42, 1985
14. 配合肥料(魚粕)喘息	治療	67 : 1349, 1985
15. 毛髪による理容師の喘息	アレルギーの臨床	6 : 673, 1986
16. 杉花粉症(職業関連)	治療	68 : 2569, 1986
17. ポリウレタン断熱剤による喘息	アレルギーの臨床	9 : 286, 1989
18. Trepidil, 塩化 Ticlopidine 薬座による職業アレルギー	〃	10 : 367, 1990※
19. アクリル樹脂塗装業者の喘息	〃	11 : 517, 1991※

い。職業アレルギー、特に職業性喘息をアレルギー性喘息のmodelと位置づけたアレルギー学的観点からの対応と予防こそが“真のguide line”であることを取えて強調し結びとしたい。

文 献

- 1) 中村 晋: 職業性喘息. 大分大学保健管理センター創立20周年記念誌, p.27-43, 大分大学保健管理センター, 大分, 1995
- 2) 中村 晋: 職業喘息の現況と問題点——特に一般気管支喘息への対応のモデルとしての視点から. アレルギーの領域2 : 479-490, 1995
- 3) 中村 晋: 職業性喘息の長期予後調査成績. アレルギー39 : 12-20, 1990.
- 4) Nakamura, S. et al : On the respiratory symptoms due to buckwheat allergy, especially as to the

importance of countermeasure against causative allergen. Otologia Fukuoka 46 Suppl. : 掲載予定, 2000.

- 5) Coombs, R. R. A. & Gell, P. G. H. : Classification of allergic reactions underlying disease. Clinical Aspects of Immunology, p.576-596, Blackwell Scientific Publ., Oxford & Edinburgh, 1968.
- 6) 中村 晋他: そばアレルギー症の研究, 第3報. 職業性そばアレルギー症について. アレルギー24 : 191-196, 1975.
- 7) 中村 晋: 職業アレルギーの疫学的展望. 産業医学ジャーナル17(2) : 28-36, 1994
- 8) Milner, F. H. : The avoidance of the allergy hazard in industry by the use of the sub-clinical skin test reaction in the selection of staff. Netherland Society of Allergy : Occupational Allergy, Supplement, p.88-92, H. E. Stenfort Kroese N. V., Leiden, 1959.

- 9) 中村 晋：大学生における杉花粉症の頻度並びに在学中の有病率の推移に関する7年間の調査成績。アレルギー45：378-385, 1996
- 10) 城 智彦他：作業環境の改善が職業性喘息に及ぼす影響について。アレルギー35：1003-1010, 1986。
- 11) 中村 晋：そばアレルギー60余年の体験——今後のアレルギー性喘息診療のあり方を含めて。治療80：2864-2872, 1998。
- 12) 関 寛二郎：米国産杉材工作が因をなせる喘息発作。日内会誌13：884-888, 1926。
- 13) 光井庄太郎他：米杉喘息に関する研究。第1報。アレルギー19：182-187, 1970
- 14) 中村 晋：職業性喘息の臨床, p.157-231, 金原出版, 東京, 1979。
- 15) 尾長谷 靖他：防塵マスクが発作予防に有効であった職業性喘息の2例。アレルギーの臨床18：847-851, 1998。
- 16) 我妻義則, 松山隆治：テンサイ花粉症。職業アレルギー研究会編：職業性喘息, p.93-103, 朝倉書店, 東京, 1973。
- 17) Milne, J. & Gandevia, B : Occupational asthma and rhinitis due to western (Canadian) red cedar (*Thuja plicata*). Med. J. Aust. 2 : 741-744, 1969.
- 18) 中村 晋：職業性喘息——予防と治療について。治療61：1629-1636, 1979。
- 19) 出塚次郎他：イソシアネートが原因と考えられ送気マスクが再発防止に有用であった過敏性肺炎の1例。アレルギー40：704-710, 1991。
- 20) 石崎 達：職業アレルギーの疫学。職業アレルギー研究会編：職業性喘息, p.3-16, 朝倉書店, 東京, 1973。
- 21) Curtis, H. H. : The immunizing cure of hay-fever. Medical News 77: 16-18, 1900.
- 22) Noon, L. : Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet i : 1572-1573, 1911.
- 23) Freeman, J. : Further observation on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. Lancet ii : 814-817, 1911.
- 24) Loveless, M. H. : Immunological studies of pollinosis. 1. The presence of 2 antibodies related to the same pollen-antigen in the serum of treated hay fever patients. J. Immunol. 38 : 25-50, 1940.
- 25) 中村 晋：気管支喘息の研究。第7報。気管支喘息1147例の臨床集計成績。アレルギー21：19-27, 1972。
- 26) 中村 晋：職業アレルギー——その変遷と現状。治療69：915-924, 1987。
- 27) 城 智彦：特殊アレルギーによる減感作——ホヤ喘息を中心に。小林節雄他編：減感作療法の基礎と臨床, p.207-225, 中外医学社, 東京, 1982。
- 28) 城 智彦他：全症例で著効を認めたホヤ喘息の精製抗原による減感作療法。アレルギー40：1194-1199, 1991。
- 29) 城 智彦：重合抗原による減感作療法。日本臨床免疫学会会誌13：470-472, 1990。
- 30) 勝谷 隆他：過去30年間にわたる作業環境の改善がホヤ喘息の発生率、重症度などに及ぼした影響について。広島医学48：407-410, 1995。
- 31) 麻奥良子他：気管支喘息に対するコナヒョウヒダニ排泄物抗原分画による減感作療法の試み。アレルギー44：692-700, 1995
- 32) 城 智彦他：Dermatophagoides farinae(コナヒョウヒダニ)の診断、治療用抗原について。広島県立病院医誌28：15-20, 1996。
- 33) 麻奥良子他：精製排泄物抗原による減感作治療を行った気管支喘息3症例について。アレルギーの臨床18：359-363, 1998。
- 34) 城 智彦他：スギ花粉症に対する減感作療法の成績とその機序に関する研究(第1報)。アレルギー48：363, 1999
- 35) 職業アレルギー研究会：職業性喘息に対するdisodium cromoglycateの治療効果。アレルギー23：726-730, 1974。
- 36) 中村 晋, 宇佐神 篤：配合肥料工場勤務者における職業性喘息について。治療67：1349-1352, 1985。
- 37) 中村 晋他：そば屋にみられた職業性そばアレルギーの症例。治療70：2477-2481, 1988。

The Countermove and Prevention to Occupational Asthma

Susumu NAKAMURA

Ex-Professor of Oita University

From a standpoint of clinical allergy, the occupational asthma is a model in man of allergic inhalative asthma caused by a single allergen substance. Especially the sensitizing process to antigen substance is often elucidated just as in the sensitizing experiment with animals. From the practical point of view, the symptoms of asthmatic attacks lessen rather easily by the evasion from the occupational circumstances. And the estimation of effectiveness of hyposensitization treatment is possible rather easily and unalloyedly. In consequence, we can obtain a guide principle of prevention and treatment to allergic diseases through the studies on the occupational asthma.

On the other hand, from a standpoint of public health and industrial medicine, the occupational asthma is a new domain to be investigated thoroughly into the occupational respiratory diseases due to sensitizer. For example, the dose-response relationship in revelation of symptoms is not yet investigated, and the studies and exploitation on the protective equipments against sensitizers remain still unstarted.

In this review the author makes a summary of various reports by predecessors and the author's experiences

and would state how to prevent and treat against occupational asthma. For this purpose medical examination using freely allergical techniques must be carried out at the selecting of workers and periodical health examination.

On the other hand arrest or lessening of exposure to antigen substances is most important and effective countermeasure from both standpoint of prevention and of cure for occupational asthma. For this purpose changing the occupational materials for antigenicity free one must be considered first of all, and working methods must be improved as well.

The ventilation using air-conditioner or hood-duct-fan system and cleaning of the workroom must be put into practice. At the same time, safeguard to each workers as the use of various kinds of mask and/or protecting clothes is indispensable. However these equipments are not for protecting use against sensitizer but for dust or organic solvent vapour. Accordingly the author points out the necessity for the reappraisal of these equipments or invention of new original protectors against sensitizer.

If manifestations are revealed unfortunately, transfer to work place free of antigen substances or change of occupation is a most sure method to bring about disappearance or lessening of symptoms. But if these countermoves are impossible, the specific hyposensitization treatment besides lessening of exposure to antigen

substance must be attempted as the next best policy. Because the hypersensitization is proved to be effective in the majority of cases with occupational asthma of immediate type of allergy.

And the inhibitory medicine of chemical mediator release can be also used with other allopathic drugs. Although in guide line for the treatment of bronchial asthma, the use of inhalative steroids all along is recently recommended to control the manifestations, this is not considered to be right. The author would advocate after the model of occupational asthma that the countermeasure such as the elimination and evasion from causative allergen must be carried out first of all taking precedence of medication including steroids.

アスピリン喘息の喘息発作死に関する検討 —NSAID投与に起因する喘息死を中心として—

中澤 次夫

群馬大学医学部保健学科

アスピリン喘息は非ステロイド性抗炎症薬の投与によって発作が誘発され、その発作は概して重篤であるとされるが発作死は稀なものとされている。本稿では本邦におけるNSAIDの投与が直接関連した喘息死の実態を把握することを目的とした。

過去12年間の成人喘息死症例の中からアスピリン喘息の死亡症例を抽出し対象とした。

喘息死症例1257例のうち、アスピリン喘息症例は5.4%であり、このうちNSAIDの投与と直接関連のある喘息死は喘息死総数の2.7%、アスピリン喘息症例の50.7%であった。年間の推移では最近3年間の増加傾向が目立った。死亡年齢では特定の年代に集中する現象はみられなかった。NSAIDの投与と関連のある喘息死の約半数は過去にアスピリン過敏を経験していたが数例はNSAIDの初回投与での発作死であった。死亡状況では急死例が最も多く、死亡場所は病院での死亡が多かった。

投与されたNSAID製剤は大多数が酸性NSAIDであったが塩基性薬剤による死亡例も1例みられた。NSAIDの投与ルートでは、内服が最も多く、投与された対症疾患は感冒をはじめとする気道感染症が最も多かった。投与した医師は非専門医に多くみられた。

はじめに

アスピリン喘息(Aspirin-induced asthma、以下AIA)はアスピリンをはじめとする非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs、以下NSAID)の投与によって喘息発作が誘発されるが、発作は重症型が多く臨床上重要なタイプの喘息である。アスピリン喘息の重症度はNSAIDのもつcyclooxygenase活性抑制

力と平行すると報告されている^{1,2)}。

従来、これらNSAIDの投与に起因する喘息発作は重篤ではあるが喘息発作死は稀なものとされその報告も少ない。本稿ではわが国におけるNSAIDの投与に起因する喘息死の実態を把握することを目的とし、全国レベルの調査を実施し、臨床的疫学的特徴につき検討したのでその成績を報告する。

〒371-8514

群馬大学医学部保健学科

群馬県前橋市昭和町3-39-15

中澤 次夫

対象および方法

喘息死調査研究班ではわが国の成人の喘息死について1986年から1997年の12年間、全国の100 beds以上を有する病院に対してアンケー

ト調査を実施し、喘息死の実態調査を行ってきた³⁻⁵⁾。今回は、この中から死亡に至った発作がNSAIDの投与と関連のあると推定される症例を抽出し対象とした。またAIAの既往を有し、他の死因で死亡した症例を参考対象とした。

結 果

1. 頻度

喘息死総数1257例のうち、アスピリン喘息症例は69例（5.4%）であった。このうちNSAIDの投与と関連のある喘息死の症例数は35例であり、これは喘息死総数1257例の2.7%、アスピリン喘息症例の50.7%であった。性別では男性19例、女性16例と男性にやや多かった

が明瞭な性差は認められなかった。12年間にわたる3年毎の死亡の推移をみると1986-1994年は3年間に5-8名であったが、1995-1997年に14名と増加したのが目立った（図1）。死亡年齢では特定の年代に集中する現象はみられなかったが20、40、50歳代に比較的多い傾向がみられ、特に40、50才代での男性に多いことが目立った（図2）。

2. 既往歴

NSAIDの投与と関連のある喘息死のうち、既往歴としてAIAを経験していた症例は19例（54.2%）であった。一方、4例（11.4%）はAIAの既往がなく、NSAIDの初回投与で発作を起こし、死亡していた（図3）。

図1. 経年推移

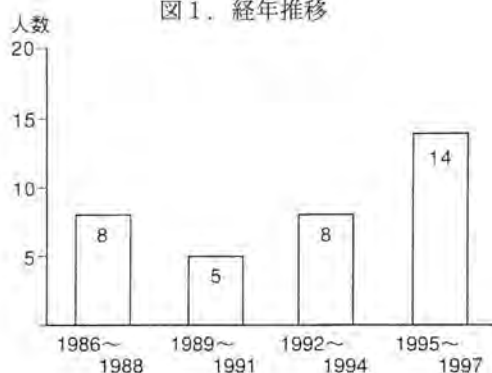


図3. 過去のAIA

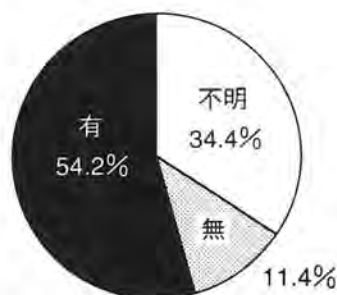


図2. 年齢別死亡者数

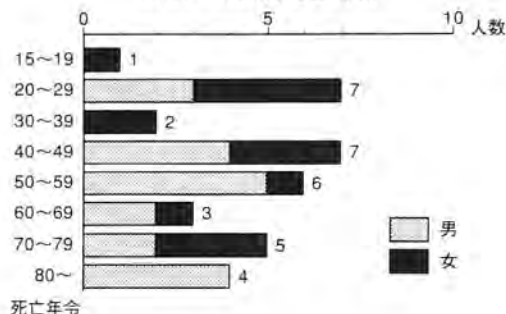
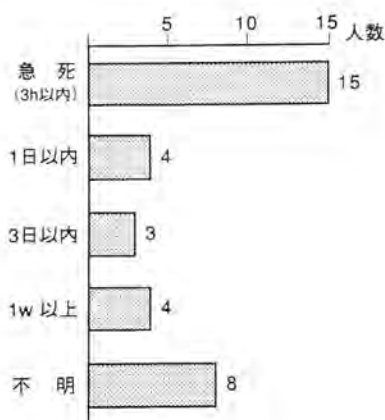


図4. 死亡状況



3. 死亡状況

死亡時間は薬剤投与後、3時間以内に死亡する急死例が最も多く43.7%にみられた。次いで3日以内の死亡であり、植物状態での死亡は4例であった(図4)。死亡場所は病院での死亡が19例と多く、その内訳は病室での死亡が11例、救急外来での死亡が8例であった。また搬送中が、自宅での死亡はそれぞれ5、4例であった(図5)。

4. 薬剤投与状況

投与されたNSAID製剤の種類は多岐にわたっており、製剤名不明のNSAIDが8例と最も多く、次いでボルタレン6例、感冒薬4例、ブルフェン、アスピリン、ロキソニン、インダシン、ナイキサンがそれぞれ2例であった。その他、セデス、パファリン、クリノリル、メチロン、ポンタールなどの酸性のNSAIDであった。また酸性NSAIDで比較的、喘息発作をおこしにくいとされているPL顆粒でも1例の死亡が認められた。また塩基性NSAIDであるソランタールによる死亡が1例みられたのは注目された(表1)。

次にこれらのNSAIDの投与ルートでは、内服が66.7%と最も多く、次いで坐薬が11.4%であった(表2)。投与された対症疾患は感冒をはじめとする上気道感染症が34.2%と多く、肺炎や発熱などをあわせると半数が気道の炎症性疾患と想定される。他には頭痛、歯痛、

外科手術時の疼痛などであった(表3)。投与した医師に関しては内科系医師が42.8%であったが、そのうち、半数が非専門医であった。内科以外の医師では外科医、整形外科医、歯科医などが目立ち、また開業医も11.4%にみられた。例外として患者自身が医師の指示なしに服用した例もみられた。(表4)

5. NSAID投与と無関係な喘息死

アスピリン喘息患者ではあるがNSAID投与と関連のない死亡者は34例みられた。性別では男性が14例、女性20例と女性に多かった。年代別では50歳から70歳に多く、特に中年女性に多くみられた(図6)。死亡状況では急死が多く、次いで、不安定急変型や不連続急変

表1. NSAIDの種類

種 類	人 数
NSAID (名称不明)	8
ボルタレン	6
感冒薬 (含 PL)	4
ブルフェン	3
アスピリン	2
ロキソニン	2
インダシン	2
ナイキサン	2
セデス、パファリン ニフラン、クリノリル メチロン、ポンタール EA錠、ソランタール	各1

図5. 死亡場所

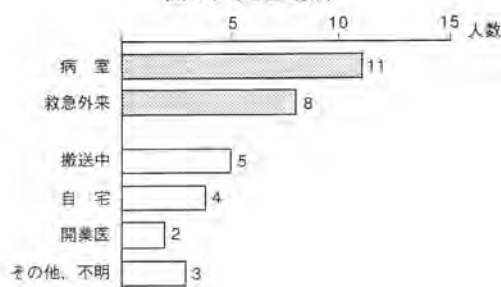


表2. 投与ルート

ル ー ト	人 数
内服	23
坐薬	4
注射	2
内服+注射	1
不明	4

型であり、これらが大多数を占めた。死亡場所は自宅、病院、搬送中が殆どであった。死亡に至る喘息発作の誘因としては、感冒を主とする気道感染が最も多く、次いでストレス、疲労・過労およびステロイドの中止・減量などであった（図7）。

考 察

アスピリン喘息の頻度はNHLBI/WHOによるworkshop reportによると世界的には4-28%とされ、わが国では9.8%との報告がある⁶⁾。アスピリン喘息の発作はNSAIDの使用直後から2時間程度までの間に起こり時に大発作となり死亡

することもあるとされている。しかしアスピリン喘息症例の実際の死亡に関しては詳細な報告は少なく特にNSAIDの投与が直接的な死因となった報告は欧米でibuprofenに起因する死亡症例についてのAntonicevliの報告⁷⁾やKuehmらの報告がある他は認められず報告はまれである。報告が少ない理由としては、死亡実数が少ないのか、NSAID投与が医師や患者の不注意や無知から発現するiatrogenic diseaseであるため報告されないのか、あるいは投薬と発症との明確な因果関係を立証できなかったのか、あるいはこれらの諸条件が重なっているのか、などが想定されるが立証し難い面が多い。今回の調査はわが国の成人の喘息死を12年間追跡した結果からの抽出症例であるが、アスピリン喘息症例の死亡は全体死の5%であり、NSAIDの投与が直接的な死因となった症例は全体の2.7%であった。この結果

表3. 投与対象疾患

疾患名	人数
感冒、上気道炎	12
発熱	7
歯痛	3
肺炎	2
外科手術	2
頭痛	2
骨折	1
膀胱炎	1
腰痛	1
不明、その他	4

表4. 投与した医師

内 科	
喘息専門医	2
喘息非専門医	7
内科（専門不明）	6
他 科	
整形外科	3
外 科	3
泌尿器科	1
眼 科	1
歯 科	1
開業医	4
患者本人	2
不 明	3

図6 NSAID投与と無関係の“アスピリン喘息症例”の死亡(1)

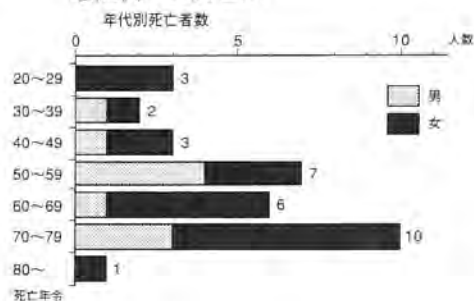
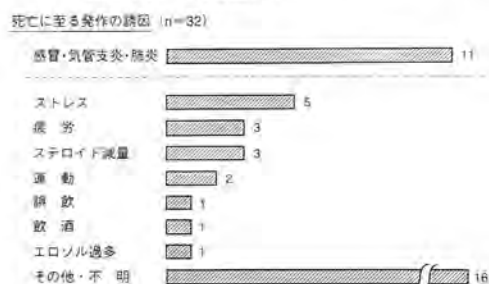


図7 NSAID投与と無関係の“アスピリン喘息症例”の死亡(2)



は予期以上に多いものと考えられた。またこれを経年的にみると年間平均1-2名ではあったが最近3年間では増加しており、その理由は不明ながら注目すべき事実と考えられる。今回の報告は類似の報告が少ないことから貴重な事実と思われる。

性比はAIAではほぼ同率であり、かつ、NSAID投与に起因する喘息死をきたした症例では男性にやや多い傾向がみられた。この事はAIA自体は女性に多いこと⁶⁾と比較して興味深い。また年代別では特に突出して多い年代はなくAIAが中年に多いこととは異なる印象であった。

なお、NSAID投与に起因する喘息死をきたした症例のうち、AIAの既往を有していたのは54.2%であった。一方11.4%はAIAの既往がなく、初回投与での発作発現による死亡であったことは予防対策面での困難性をうかがわせる事実である。

NSAIDの投与後、死亡に至るまでの時間では、発作開始後3時間以内の死亡すなわち急死が約半数を占めたのが特徴的であり、この傾向はAIAの発作発現時間と類似しており、また成人の喘息死の場合とはほぼ同様の結果であった。

死亡場所は入院中、救急外来での死亡が多く、搬送中、自宅、開業医外来は比較的少ない傾向であった。

投与されたNSAIDは大多数が酸性のNSAIDでその種類は当然のことながら多系統、多種にわたっていた。一般に酸性のNSAIDであるP L顆粒や、塩基性のNSAIDは喘息発作を誘発し難く、死亡はさらに稀と考えられているが、今回の調査ではそれぞれ1例ずつ認められており、これらの薬剤でも起こりうることとして、今後は慎重に配慮すべきことと考えられる。

薬品の投与ルートでは、内服が最も多く66.7%を占め、坐薬11.4%、注射5.7%の順であ

った。投与の対象疾患では感冒が最も多く発熱、肺炎などとあわせると約7割を占めていた。次いで、歯痛・抜歯、鼻ポリープ手術後、頭痛、腰痛、膀胱炎、骨折などであった。投与した医師は内科医師が多いがその中では非専門医が多いのが目立ち、他には眼科、整形外科、耳鼻科、泌尿器科、歯科医や一般開業医などであり、医師サイドにAIAに関して無知や無配慮もあった可能性があった。西沢らもアスピリン喘息における誘発事故は殆どが非専門医の下で起こっていると報告しており⁹⁾、今後、医学生への卒前教育、ガイドラインを活用した医師全般に対する教育、啓蒙の必要性が重要と考えられた。一方、患者自体が医師の支持なしに薬局で購入し服用した場合もみられ、中にはAIAと自覚していながら内服してしまった症例やナイキサンはアスピリンではないから服用したなどと本人の無知や性格がかなり影響している印象であり患者や家族、一般人への啓蒙がさらに必要と考えられる。

次にNSAIDの投与と無関係のAIA症例の喘息死は総数34症例で、男性14例、女性20例と女性に多く、また中年の女性の多かったことも、一般のAIAと類似の結果であった。死亡に至った発作の誘因は、大多数が不明であったが、感冒をはじめとする気道感染が最も多く、次いでストレス、疲労、ステロイドの減量であり、この順序も一般の喘息死の場合とはほぼ同様であった。

以上の結果から、NSAID投与を直接のきっかけとする喘息死は少ないが有りうること、過去にAIAを持つ人が半数を占めること、過去にアスピリン喘息がなくとも死亡する例があることなどがいえると考えられる。またこれ以外に喘息死全体の傾向として気道感染が最大誘因であり、これに対してNSAIDが使用されている可能性があることを考えあわせるとNSAID投与を直接のきっかけとする喘息死の頻度は今回の調査結果より高率であることも

予想される。従って防止対策として、喘息ガイドラインを使用した患者教育の徹底、また喘息専門以外の領域の医師、看護婦、薬剤師および医療系学生への教育が必須と考える。

文 献

- 1 Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska MG: Clinical patterns of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 60, 276-284, 1977
- 2 榑原博樹: 生活指導—感冒への対応—アスピリン喘息への対応を含む。気管支喘息とその周辺 pp83-85 1977 現代医療社
- 3 中澤次夫、川上義和、須藤守夫、小林節雄、末次勸、中島重徳、山本戸道郎、長野準: 本邦における成人喘息死の動向 1986-1994日胸疾会誌 34, 157-163, 1996
- 4 中澤次夫、川上義和、須藤守夫、小林節雄、末次勸、中島重徳、山本戸道郎、長野準、可部順三郎、牧野莊平: 本邦における成人気管支喘息死1992-1994 アレルギー47, 41-47, 1998
- 5 中澤次夫、川上義和、須藤守夫、小林節雄、末次勸、中島重徳、山本戸道郎、長野準: アレルギー 2000 (in press)
- 6 榑原博樹: 喘息の特殊病態 アスピリン喘息 日内会誌85, 227-233, 1996
- 7 Antonicelli L, Tagliabraccei A: Asthma death induced by ibuprofen. *Monaldi Arch Chest Dis* 50, 276-278, 1995
- 8 榑原博樹 末次勸.: アスピリン喘息 呼吸12, 990-998, 1993
- 9 西沢芳雄: アスピリン喘息重症例、死亡例の減少法の搜索。アレルギー43, 404-404, 1994

Studies on asthma death due to NSAIDs

Tsugio Nakazawa

Asthma death among patients with aspirin induced asthma(AIA) is considered to be very rare although the attacks of AIA are often severe. AIA is induced by the NSAID(non-steroidal anti-inflammatory drugs including aspirin) administration. Aim of this study is to search the frequency of asthma death caused by NSAID administration. Subjects were 1257 cases who died by asthma attacks during past 12 years in Japan. Asthma deaths caused by NSAID administration were 2.7%. About half of them had experienced AIA attacks in their history, but 4 cases died by the attack after first administration of NSAID. Their deaths showed sudden-death type. Most of them died in hospital, especially at emergency room. NSAID were mostly given orally. NSAID were mainly administered to the respiratory infections including common cold and given by the doctors who were non-specialists. This study indicates that asthma death caused by NSAID is not necessarily rare and that education concening asthma death to patients, their family and to the doctors are needed.

熊本県ハウス栽培従事者のアレルギー調査

宮副孝子, 石川 哮, 五十川修司, 神原 武

九州アレルギー・免疫センター

緒 言

現在、我が国で生産されている作物の多くにハウス栽培が導入されている。これにともなった作業形態の変化が作業員に対するアレルギー曝露を質的に変化させた。ビニールハウス内は閉鎖型の作業環境となり、露地における作業に比べ栽培対象植物に由来する抗原物質の濃度が高くなる。この抗原のハウス内曝露によってハウス栽培従事者のアレルギー発症が既に報告されている^{1)~7)}。今回ハウス栽培の多い熊本県下2地区において、アンケート調査を行い、更にハウス内で症状の発現する人の一部を対象として血清IgE抗体を測定し、検討したので報告する。

対象と方法

1) 対象

今回はスイカ、メロンの生産が全国で第1位である熊本県下の植木・山鹿の二つの地区のハウス栽培従事者を対象とした。

アンケート調査の協力者は376名で、男性171名、女性205名であり、年齢別では20~59才が234名、60才以上が120名、年齢不詳22名であった。このうち、ハウス内で何らかの症状が発現している205名のなかで採血に協

力してくれた51名について血清IgE抗体を測定した。

2) 方法

まず、対象者について簡単なアンケート調査を実施した。アンケート内容は表1に示したが、回答率を上げるためできるだけ簡単なものとした。

質問事項は年齢、性別とアレルギー既往の有無、ハウス栽培をしている野菜や果実の種類、ハウス内におけるアレルギー症状の発現の有無並びに発現部位、とした。

次にアンケートの回答者の中で、症状のある人のうち51名について数種の抗原に特異的な血清IgE抗体の測定をBML社に依頼した。

結 果

1) ハウス内症状発現状況

アレルギー既往の有無に関わらず、ハウス内で症状が発現する人はアンケート回答者376名中205名であり、約54.5%と高い有症率を示した。またアンケート回答者のうち、ハウスの外でもアレルギー症状が有り、すでに何らかの治療を受けた既往のある人は56名で、アレルギーの既往を持ち、更にハウス内で症状のある人は47名/56名の約83.9%あった(図1)。

次に対象者の栽培野菜・果実の種類毎に症状の発現する頻度を調査した。スイカ栽培者294名のうち有症者168名(57.1%)、メロン153名中79名(51.6%)、ナス86名中66名

〒862-0934

熊本県熊本市八反田3-20-1

九州アレルギー・免疫センター

宮副 孝子

アンケートの説明と内容

このアンケート調査はビニールハウスで働く方が、その野菜、果物などの花粉や葉、茎、実などに過敏になっていないかどうかを調べるために行います。広島の特産（カキ）打ちの方がその仕事の中で飛び散るホヤを吸い込んで喘息になったり、北関東のコンニャクを作る方達がコンニャク芋の粉を吸い込んで喘息になるなどの有名な事実があります。最近ではトマト、ナス、いちご、メロンなどに触れたり、吸い込んだりして、アレルギーが起こるという報告もあります。ハウスの中は、外よりアレルギーのもととなる物質が濃厚ですので、このような「職業アレルギー」が発症します。この調査は現在のお仕事をより安全に行えるように、まずは実態を知ることが目的にしています。当然ながら、個人のプライバシーは守ります。氏名を書いていただくのは結果の連絡ともし症状があったときには、それが本当にアレルギーなのかを、後で調べることをおすすめするよう連絡したいと考えたからです。どうぞよろしく御協力お願い致します。

氏名： (男・女)，年齢：

1. あなたは今までにアレルギーといわれたことがありますか？

ある() ない()

「ある」と答えた方はどのような症状がありましたか？

目のかゆみ() 涙がでる()
 連続するくしゃみ() 鼻づまり() 鼻水()
 咽喉(のど)のいがいが感() 咳(せき)() 息苦しい()
 皮膚のかゆみ() 皮膚がある()
 頭痛() めまい()

2. あなたはビニールハウスで何を栽培していますか？

トマト() メロン() スイカ()
 ナス() キューリ() イチゴ()
 その他()

3. ハウス栽培で、次のような症状は起こりませんか？

目のかゆみ	起こる()	起こらない()
涙がでる	起こる()	起こらない()
連続するくしゃみ	起こる()	起こらない()
鼻づまり	起こる()	起こらない()
鼻水	起こる()	起こらない()
咽喉(のど)のいがいが感	起こる()	起こらない()
咳(せき)	起こる()	起こらない()
息苦しい	起こる()	起こらない()
皮膚のかゆみ	起こる()	起こらない()
皮膚がある	起こる()	起こらない()
頭痛	起こる()	起こらない()
めまい	起こる()	起こらない()

表1. アンケート様式

(76.7%)、トマト9名中6名(66.7%)、イチゴ7名中4名(57.2%)であった(図2)。

2) ハウス内症状発現者の発症部位

アレルギー既往の有無に関わらず、ハウス内症状の発症部位は多い順に、述べ人数で鼻咽頭110名、眼89名、皮膚83名、下気道54名、その他45名であった(図3)。

アレルギーの既往がなく、ハウス内でのみ症状が発現する人も鼻咽頭、眼、皮膚、下気道の順で同様の傾向であった。

3) 血清IgE抗体検査

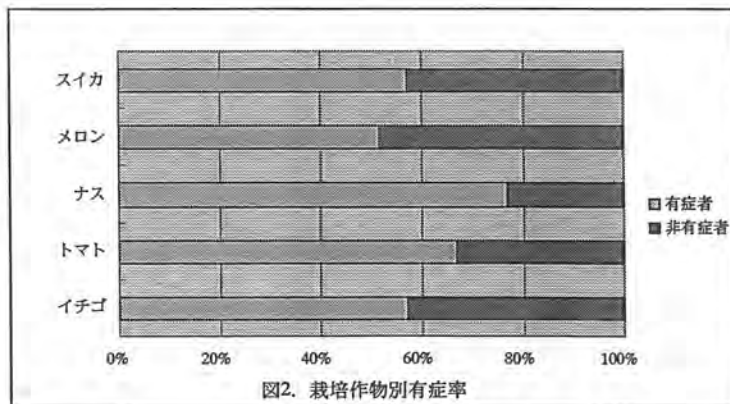
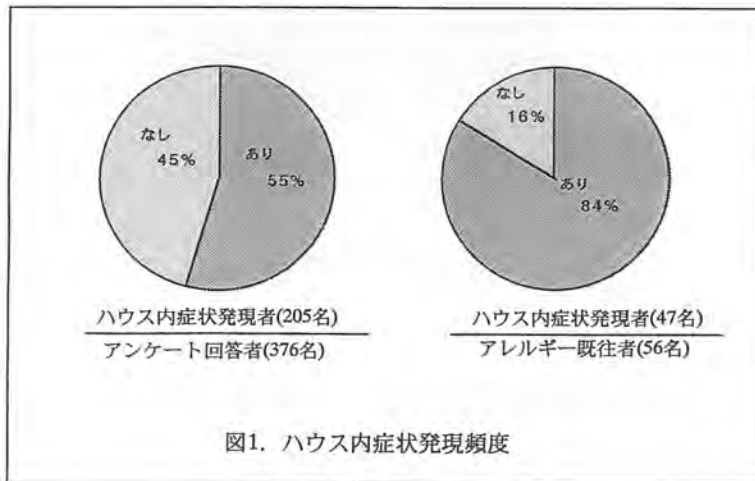
血清IgE抗体の検査抗原は対象者の栽培作物の種類によりスイカ、メロン、ナス、トマト、イチゴ、また高温多湿なハウス内の環境を考慮

してアスペルギルスの6種類に限定した。

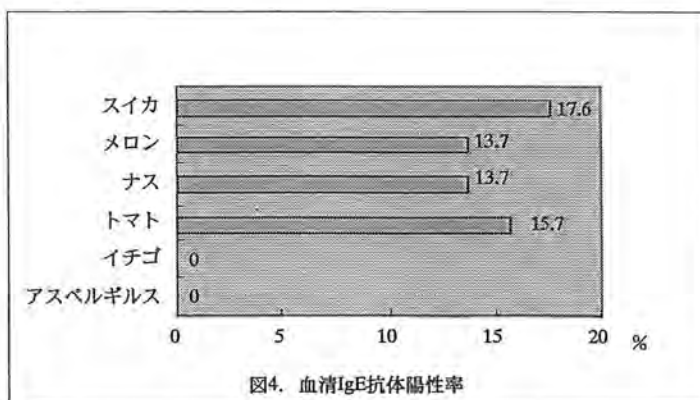
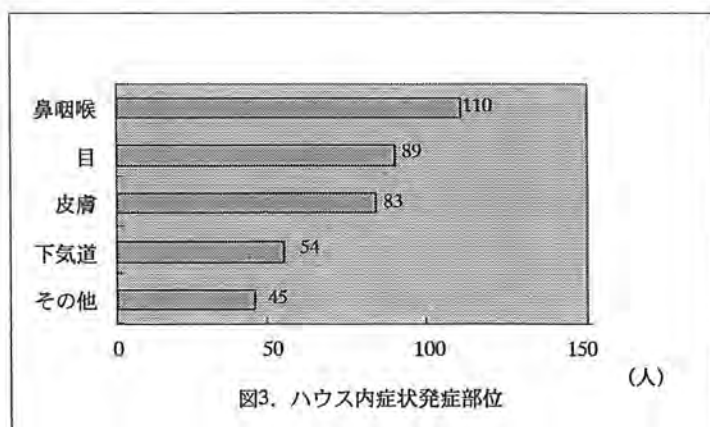
何らかの抗原に対してIgE抗体陽性となった人は51名中9名、17.6%であった。その内訳はスイカが述べ人数で9名、17.6%、メロンとナスは7名、13.7%、トマトは8名、15.7%でイチゴ、アスペルギルスに陽性者はいなかった(図4)。

重複抗原に対するIgE抗体陽性者は5抗原が6名、11.8%、2～4抗原が各1名の2%であった。1抗原にだけ陽性となった人はいなかった。また栽培作物のうちトマトとイチゴに重複して陽性となった人は重複抗原陽性者9名中8名と最多であった。

栽培作物に対する血清IgE抗体陽性者数を検



熊本県ハウス栽培従事者のアレルギー調査

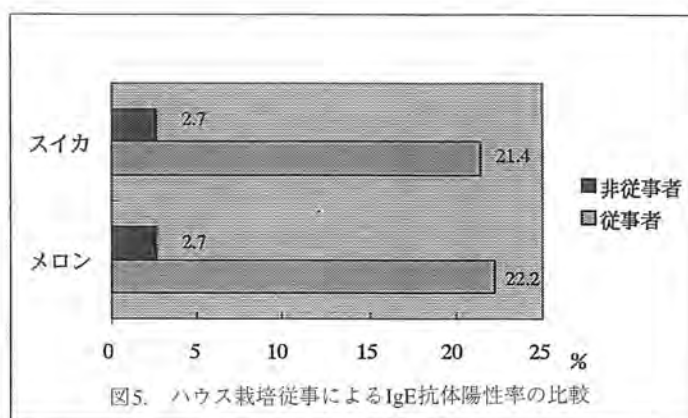


IgE抗体陽性者数 / 測定者数 / 有症者数 / 栽培者数			
スイカ	9 / 42	168 / 294	
メロン	4 / 18	79 / 153	
ナス	2 / 20	66 / 86	
トマト	0 / 0	6 / 9	
イチゴ	0 / 0	4 / 7	

表2. 栽培作物抗原に対する血清IgE抗体陽性者

討した(表2)。栽培作物に一致して血清IgE抗体陽性となった人数はスイカで被験者42名中9名(21.4%)、メロンは18名中4名(22.2%)、ナスは20名中2名(10.0%)であった。前述

したようにアレルギーの既往を持つ人はかなり高率に症状を有するが、既往のある人56名のうち13名の血清IgE抗体を調べたところ1名(7.7%)が栽培作物に一致して陽性となった。



また、メロン、スイカについてハウス内栽培従事者とハウス内栽培非従事者について比較検討した。メロンではハウス内メロン栽培者の陽性率が22.2%に対してハウス栽培非従事者は37名中1名(2.7%)、スイカではハウス内スイカ栽培者の陽性率が21.4%に対してハウス栽培非従事者が37名中1名(2.7%)であった(図5)。

考 察

ハウス内で何らかの症状を発現する栽培従事者は半数以上、そのうち栽培野菜・果実種に一致した抗原に対する血清IgE抗体陽性者はスイカ21.4%、メロン22.2%、ナス10.0%であり、これらの例において必ずしも抗原が確定できたとは言えないが、高い頻度に関連があることが示唆された。又、アレルギーの既往をもつ人のハウス内での症状発現者は既往のない人に比し栽培作物に対するIgE抗体陽性率は特に高くなく、既往のある人の症状発現が作物抗原によるという証拠は得られていない。本報告の結果に示した如く、栽培している作物のみに対するIgE抗体陽性ではなく、複数の抗原に対するIgE抗体陽性者が多かった。その理由の一つとして作物相互間の共通抗原性が考えられるが、現時点では証明できておらず、それらの抗原を用いた誘発テストや他の野菜・果実について共

通抗原の検討が必要であると考えている。すでに我々はメロン喘息の一例を報告し、実、皮、表面の毛からの抽出物質に共通の抗原性があることを証明したが⁷⁾、花粉抗原については解析していない。今回のアンケート調査の実施時期が花の咲く時期でないこと、また症状発現の時期を限定していないことから、花粉以外のものも抗原となっていることが考えられる。IgE抗体測定用抗原として用いたものは食物アレルギーであるが、アンケート回答者のなかには消化器症状を訴える人はなく、確認はしていないがそれぞれの野菜や果実の皮殻、茎などに由来する共通抗原を吸入したり、皮膚に接触して、アレルギーが誘発されるものと思われる。この調査で特記すべきはハウス内でアレルギー様症状の発現者が極めて多かったことであり、その一部は栽培作物に対するIgE抗体陽性を示したが、70-80%はIgE抗体陰性であった。アレルギー以外の原因として、温度差、湿度差、肥料濃度、カビなど多くのものが考えられる。カビについてはアスペルギルスIgE抗体を調べたが、検討できた全例で陰性となり特定できなかった。Blackley CH(Experimental research on hay fever;1873)の記載によれば、Macculloch(1828)はhot house, green house内での気道症状を観察しており、温度が症状発現の誘因となることを示唆している。ハウス内での飛散

粒子はアレルゲンとは限らず、多様な物質が混合し、肥料の直接的作用も考えられる⁹⁾が、直接証明はされているといえない。

アレルゲン暴露を含めハウス内環境下の特殊な状況におかれた栽培者の健康、生活に密接に関連した課題であり、環境汚染という広い観点から慎重に行われなければならない重要な研究と考えられる。

謝 辞

今回の調査を実施するにあたり、協力いただいた熊本県厚生農業協同組合連合会(JA厚生連)の皆さんに感謝する。本内容は第7回日本職業アレルギー学会で報告した。

文 献

- 1) 小林敏男、大関秀雄ほか：イチゴ花粉による喘息症例とその疫学調査、アレルギー22：669-705、1973
- 2) 上田 厚、青山公治、藤田委由ほか：菊栽培従事者におけるアレルギー症状とその要因に関する研究、農村医学35：55-66、1986
- 3) 斉藤龍生、阿部 理、青木芳夫ほか：トマト栽培者にみられた職業性喘息の症例、アレルギー29：551、1980
- 4) 居村 剛、坂東玲芳、村田 孝ほか：農婦にみられたレタス喘息症例と関連する疫学調査結果について、農村医学35：39-44、1986
- 5) 中澤次夫、金谷邦夫、梅枝愛郎ほか：しいたけ栽培者肺-しいたけ胞子に起因する過敏性肺臓炎、日本胸部臨床40：934-938、1981
- 6) 上田 厚：ビニールハウス栽培とアレルギー、アレルギーの領域2(4)：17-21、1995
- 7) 登坂 薫、増山敬祐、石川 哮：プリンスメロンアレルギーについて、アレルギー31(2)：125-133、1982

Epidemiological investigation for allergy in the farmers of Kumamoto prefecture working in the Greenhouse.

Takako Miyazoe, Takeru Ishikawa, Shuji Ikagawa and Takeshi Kambara

Allergy and Immunology Center of Kyushu, Kumamoto, Japan

Introduction:

The mode of cultivation and harvest of vegetables and fruits has been changing in these decades from out-door field to greenhouse. It has been reported that such an environmental condition as higher density of crops-derived allergenic substances induces allergic sensitization and reactions to the workers.

Purpose of the study:

Purpose of this study is to know how many farmers are provoked allergic symptoms when they are working in the house, and how high incidence of IgE antibody positive can be found in these cases.

Objectives and methods:

We have taken questionnaire about allergic symptoms, such as sneeze attack, running nose, nasal obstruction, itching of the pharynx, cough, asthmatic, itching of the eye, tearing, skin irritation, headache, dizziness and so on, from 376 (171 males and 205 females) farmers of Kumamoto prefecture working in the greenhouse for cultivation of vegetables and/or fruits. Fifty one of 205 workers with either

symptom were volunteered for estimation of serum IgE antibodies by CAP RAST using allergens: watermelon, prince melon, egg plant, tomato and strawberry, which are the major species cultured by the objectives.

Results:

The result of questionnaire shows that either symptom was provoked in 205 out of 376 (54.5%) when they are working in the house. One hundred sixty eight out of 294 workers (57.1%) in water-melon cultivating house, 79 of 153 (51.6%) in prince melon, 66 of 86 (76.7%) in egg plant, 6 of 9 (66.7%) in tomato and 4 of 7 (57.2%) in strawberry have had either symptom. This data indicated that there was no significant relationship between the cultivated species of the crop and symptom provoked. Order of affected frequency in the organ was the upper respiratory tract (nose, pharynx and larynx), the eye, the skin and the lower respiratory tract. Serum IgE antibody to cultivated crop-derived antigen was positive in 9 out of 42 (21.4%) for watermelon, 4 out of 18 (22.2%) for prince melon, and 2 out of 20 (10%) for egg plant.

Thirty seven volunteers who have had no experience to work in the greenhouse were examined for estimation of IgE antibody against watermelon and prince melon.

Positive serum IgE antibody was found in one case to watermelon (2.7%) and one to prince melon (2.7%) respectively.

Discussion:

Results of questionnaire indicated that irritable or allergic symptoms are provoked in the eye, the respiratory tract and the skin in about half of farmers working in the greenhouse. And it is proved that around 20% of those culturing water melon or prince melon showed positive serum IgE antibodies against respective antigen, while only less than 3% of control population has IgE antibody against these antigens. The facts suggest that the provoked symptoms in at least 20% of the greenhouse workers may be caused by allergic reaction against substance derived from cultivated crop, although causative substances have not been clear in the other 80% workers with some symptoms in the house.

We have previously reported that extracts from fruit, skin and skin hair of prince melon contain a common antigenic substance binding IgE antibody from a patient with melon allergy. Although antigen analysis has not been performed in this epidemiological study, it is possible that greenhouse workers inhale or touch the substances derived from any part of crops, and are sensitized in the particular conditions.

It may be concluded that the investigation to clarify a more precise relation between allergy and greenhouse working must be extended from viewpoint of social importance as well as of scientific interest.

Key Words: greenhouse, cultivation of crops, questionnaire, IgE antibody

熊本県ハウス栽培従事者のアレルギー調査

Prevalence of natural rubber latex-specific IgE antibody carriage among doctors and health care workers

Yukiko Miyazaki¹, Kumiko Sato², Yukihito Fukumura³ and Tsugio Nakazawa²

Address:

1. Health Science Section, School of Nursing, Chiba University, Chiba, Japan
2. Gunma University School of Health Sciences, Maebashi, Japan
3. Department of Laboratory Medicine and Clinical Laboratory Center, Gunma University School of Medicine, Maebashi, Japan

Key words: Latex-specific IgE, epidemiology, ELISA

Background: Occupational exposure to natural rubber latex (NRL) products has occurred with an increased frequency of latex-specific IgE among health care workers and patients. In addition, some reports suggest that a considerable degree of cross-reactivity between proteins extracted from NRL and from certain fruit allergens exists.

Objective: This study was conducted to elucidate the positivity rate of NRL-specific IgE antibodies in workers in a hospital and to clarify the relationship between NRL-specific IgE carriage, and orange and kiwi fruit-specific IgE carriage.

Materials and methods: Antigens used for this study were prepared from extracts of 3 kinds of NRL gloves, oranges and kiwi

fruits. Serum samples were obtained from 720 workers (man; 212) in a hospital including a proportion of allergic individuals. Each antigen specific-IgE antibody in the individual subjects was measured by fluorescence-ELISA, and prevalence of carriage was analyzed.

Results and Conclusion: Prevalence of latex-specific IgE antibodies in subjects was 16.3% (117 of 702). The positivity rates of males and females were 22.2% (47 of 203) and 13.8% (70 of 508), respectively. NRL-specific IgE positivity of doctors, nurses and technical staff members was higher than that of office workers. About 29 % of kiwi fruit-specific IgE positive subjects were positive for NRL-specific IgE antibodies and 20.6% of orange-specific IgE positive subjects were positive for NRL-specific IgE antibodies.

Kumiko Sato
Gunma University School of Health Sciences
371-8514
3-39-15, Showa-machi, Maebashi-city, Gunma, Japan

INTRODUCTION

Latex allergy is an immediate-type allergy

caused by proteins eluted from natural rubber latex (NRL) products and have been known of since the 1930s. Most instances of NRL allergy has been noted in adults who are atopic and are in the health care or latex manufacturing industries. During the past 10 to 12 years, the markedly increased incidence of NRL allergy in health care workers, has been reported in many countries¹⁻³⁾. de Groot et al. described that the prevalence of NRL allergy in laboratory workers of the Netherlands was in 8.3% by prick test with glove extracts and 5.0% by RAST⁴⁾. In addition, Brugnami et al. reported that asthmatic responses were induced by NRL⁵⁾. On the other hand, recent studies demonstrated that NRL allergy is frequently associated with hypersensitivity not only to various fruits and foods but also to pollen. Palczynski et al. described that 18.6% of Polish nurses working at hospital wards were allergic to latex, and that atopy and allergy to beta-lactam antibiotics and tropical fruits are the risk factors for NRL allergy⁶⁾. In Japan, many case reports concerning NRL allergy and latex-fruits syndrome have been reported, especially in the field of dermatology. However, epidemiological studies on prevalence of NRL allergy in health care workers are rare. The present study was undertaken to examine the prevalence of NRL-specific IgE antibody carriage among doctors and health care workers of a hospital of Gunma prefecture using a fluorescence enzyme-linked immunosorbent assay (fluorescence-ELISA). The prevalence of latex-associated fruit

sensitivities was also investigated.

MATERIALS AND METHODS

Antigen: Three kinds of NRL gloves usually used in the hospital were cut into small pieces, put into phosphate buffered saline (PBS) and kept in a refrigerator over night. Then, crude PBS extract was centrifuged at 10,000g for 30min. The supernatant obtained was used as the NRL antigen. Prior to use, the NRL antigen was adjusted with PBS, at a final protein concentration of 20 μ g/ml. Kiwi fruit and orange antigen were prepared as follows:¹⁾ each fruit was homogenized with an electric mixer in PBS;²⁾ each homogenate was centrifuged at 10,000 g for 30 min;³⁾ each supernatant obtained was examined regarding protein concentration; and⁴⁾ prior to use, each fruit antigen was diluted with PBS at a final protein concentration of 100 μ g/ml.

The protein concentration was measured by BIO-RAD protein assay using bovine serum albumin as a standard.

Sera: Seven hundred twenty serum samples came from hospital staff members (medical doctors, nurses, technical assistants and office workers) including a certain proportion of individuals with allergies. The details of the subjects are given in Tables, 1-a and 1-b. The age range was 20-64 years.

Measurement of the antigen-specific IgE antibody: Serum level of each kind of antigen-specific IgE antibody was measured by fluorescence-ELISA according to the method described by Nakazawa et al.⁷⁾ Prior to measurement, all serum

samples were diluted to 1:4 with PBS containing 2% normal goat serum. Each well of a black microplate was coated with 100 μ l of the antigen solution. One hundred μ l of each diluted serum 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 criteria 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 NRL-IgE negative population (the first peak showing low RFU values on the histogram) in the tested sera was determined, and the mean value and standard deviation (SD) of the negative population were calculated statistically;3) positivity for NRL-IgE antibody was defined as any value above the cut-off limit of the mean RFU value of the negative population + 3 SD.

Materials: NRL gloves were obtained from the department of medical material supply of the hospital. Kiwi fruits and oranges were purchased from a fruit store. Polystyrene microplates (black type) were purchased from Dynatech Product (USA).

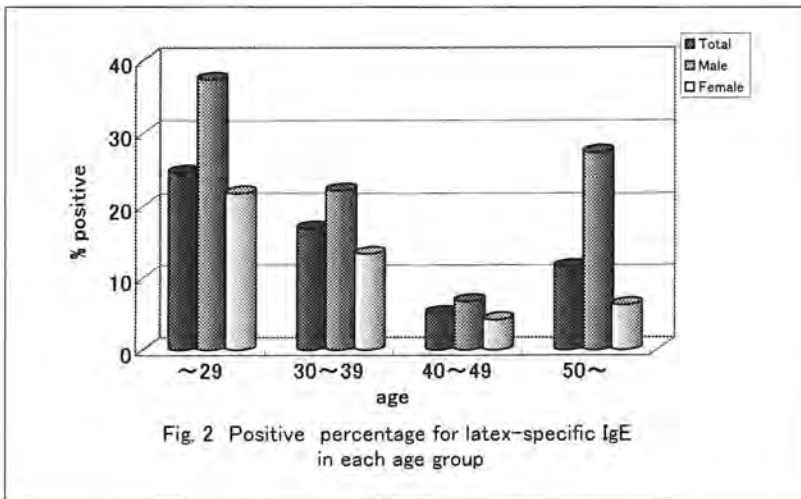
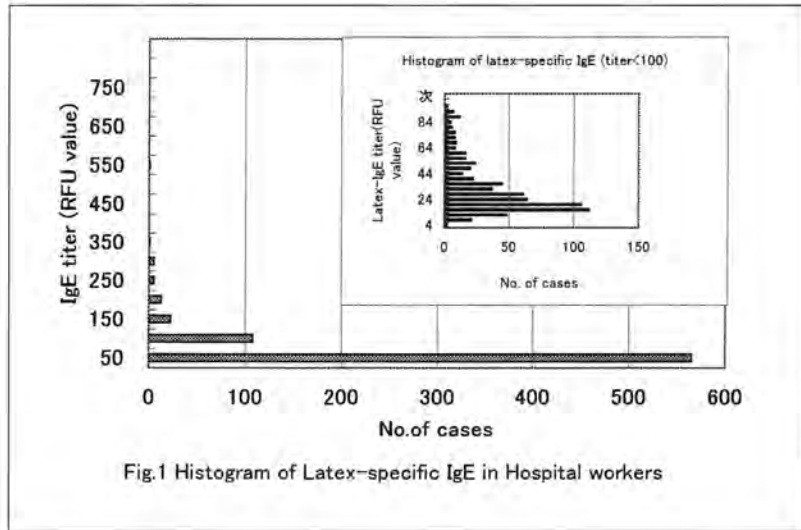
β -D-galactosidase-conjugated anti-human IgE antibody was obtained from MBL Co., Ltd. (Nagoya, Japan). 4-methylumbelliferyl- β -D-galactoside was obtained from Sigma Co., Ltd. All other chemicals used were of special grade and came from Wako Pure Chemicals Co., Ltd (Tokyo).

RESULTS

RFU values for NRL-specific IgE antibodies of 720 subjects were measured as shown in Fig.1. The criterion for positivity was determined according to the method described in the materials and methods section. A positive result indicating NRL-specific IgE carriage was an RFU value ≥ 60 . By this criterion, the prevalence of NRL-IgE carriage in all subjects was 16.3% (117 of 720). The prevalence of NRL-IgE carriage in males and females was 22.2% (47 of 212) and 13.8% (70 of 508), respectively.

The positivity percentages for NRL-IgE 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. However, the positivity rate of the aged group of 60 years and over was a little more than that of the 40-49 age group. In each age group, there appeared to be a higher rate of NRL-IgE positivity among men than women.

Comparison of the positivity rates of NRL-specific IgE among 4 groups (medical doctors, nurses, technical staff members and office workers) was conducted (table 2). As shown in Fig.3, prevalence rates in each group of the doctors, the nurses, the



technical staff members and the office worker were 16.9% (39 of 201), 19.4% (50 of 295), 15.7% (16/102) and 9.8% (12/122), respectively. Consequently, the positivity rates of NRL-specific IgE in workers who were frequently exposed to natural rubber latex gloves were higher than that of office workers.

The relationship between the levels of NRL-specific IgE antibody and aging in the

subjects is shown in Fig.4. The NRL-specific IgE levels changed little with aging. Recent studies demonstrated that allergy to NRL is frequently associated with hypersensitivity to exotic fruits, such as, avocados, bananas and kiwi fruits. Japanese people like various kind of fruits and many people eat fruits every day, especially oranges, apples and kiwi fruits. We examined the NRL-, kiwi fruit- and

Table 1 Profile of the subjects

(a) Details of age and sex of the subjects

Age	Total	Male	Female
18-29	268	51	217
30-39	166	68	98
40-49	156	60	96
50-	130	33	97
Total	720	212	508

(b) Details of each health care provider group

Professional	Total
Doctor	201
Nurse	295
Technical staff member	102
Office worker	122
Total	720

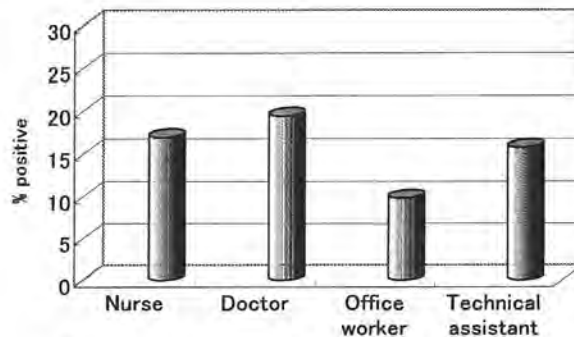


Fig. 3 Positive percentages of latex-specific IgE for each group of a hospital workers

orange-specific IgE antibodies in 168 subjects of the hospital staff members, and investigated the relationship between NRL-specific IgE positive subjects, and kiwi-specific and orange-specific IgE positive subjects. As shown in Table 2, NRL-specific IgE positive subjects accounted for 20.2% in the tested group, and kiwi-and

orange-specific IgE positive subjects accounted for 20.2% and 13.7%, respectively. About 29 % of kiwi fruit-specific IgE positive subjects were positive for NRL-specific IgE and 20.6% of orange-specific IgE positive subjects were positive for NRL-specific IgE. Nine people (5.4%) had both specific IgE to kiwi fruit and

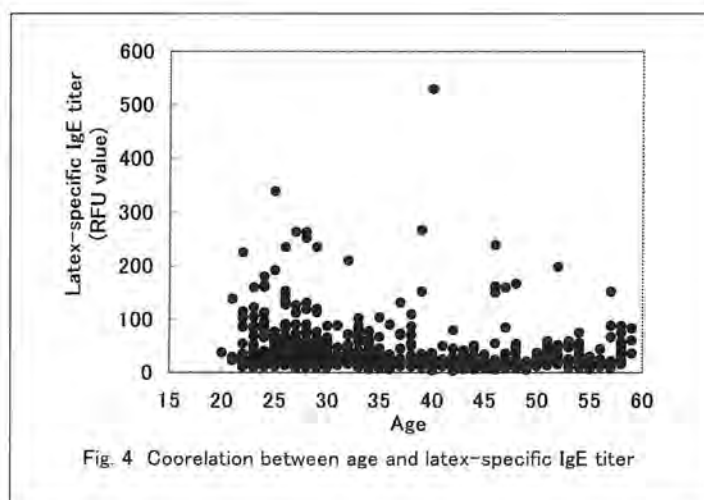


Table 2 NRL- and fruit-antigen specific IgE positivity rate
In 168 individual subjects

Antigens	IgE positive (% positive)	fruit positive/NRL positive (% positive)
Natural rubber latex	34 (20.2)	-
Kiwi fruit	34 (20.2)	10 (29.4)
Orange	23 (13.7)	7 (20.6)
Kiwi and orange	9 (5.4)	1 (0.6)

oranges. However, only one subjects had specific-IgE to antigens of NRL, kiwi fruit and oranges.

DISCUSSION

Occupational exposure to NRL has led to hypersensitization of doctors and health care workers. In the past 10 years, notable increases in reports of NRL allergy have been found in many countries. Phillips et al. indicated that the prevalence of immediate hypersensitivity reactions to NRL was 8% to 17% of health care providers, and that of latex-induced occupational asthma was 2.5 to 6%⁸¹. Liss

and Sussman also reported that the prevalence of sensitization among health care workers ranged in most studies from 5 to 12%⁸¹. Brown et al. reported that the prevalence of NRL allergy with clinical symptoms and NRL sensitization without clinical symptoms was 2.4% and 10.1%, respectively, and that the prevalence of irritant or contact dermatitis was 24%¹⁰¹. In our studies, mean NRL-specific IgE positivity in each group of the doctors, the nurses and the technical staff members who were exposed frequently to NRL gloves, was about 17.6%. The value was clearly higher than that of the office

worker group which was infrequently exposed to NRL materials. To reduce the risk of NRL allergy, health care workers should use non-latex gloves for activities that are not likely to involve contact with infectious materials. Phillips et al. attempted to identify the level of worker disability required to make the latex-safe approach financially preferable for a health care institution. They concluded that health care facilities are likely to benefit financially from becoming latex-safe even if latex-related disability levels are extremely low⁸⁾.

On the other hand, recent studies described that NRL allergy sometimes showed cross-reactivity not only with various foods and exotic fruits but also with pneumoallergens, and in particular, pollen. Blanco et al. reported that chestnut and avocado class I chitinases with an N-terminal hevein-like domain are major allergens that cross-react with latex¹¹⁾. Chen et al. described that the prevalence of seropositive IgE antibodies to avocado was found to be strongly associated with the presence of hevein-specific IgE antibodies in the subjects¹²⁾. Garcia et al. also reported that immunologic latex sensitization occurred in about 86% of fruit-allergic patients, and that 10.5% of fruit-allergic patients suffered from clinically relevant latex allergy¹³⁾. We investigated the prevalence of latex and latex-associated fruit (orange and kiwi fruit) sensitivities in 168 subjects. Cross-reactivity between kiwi fruit and NRL or oranges and NRL were not so high. However, about 25% to 30% of the

subjects showed cross-reactivity. Causes for this cross-reactivity would become clear by confirming the amino acid sequences of NRL and fruit antigens. Our results also suggest the need of conversion of the health care environment into a latex-safe one that minimizes latex exposure to doctors and health care workers, and also to patients who have undergone multiple surgical procedures and those with spina bifida.

Some reports confirmed that antigen-specific-IgE carriages in healthy populations decrease with aging¹⁴⁻¹⁶⁾. These studies all showed that specific IgE antibody production was relatively high in young adults and decreased with age. We also confirmed that the highest mean specific IgE levels to mites and Japanese cedar pollen were recognized in the young adult population aged 18-29, and that the IgE levels decreased in proportion to age^{15,16)}. These tendencies were not recognized in our NRL-specific IgE levels, although we could not explain the reason for the results.

Differences in the prevalence in males and females were recognized in each age group, and the proportion of NRL-IgE carriage in males was higher than that in females. The results were similar to our previous results in that the sensitivity of IgE production to mite antigen was stronger in males than females^{15,16)}. A few studies on other allergens described the relationship between IgE production and sex^{17,18)}. Further studies are needed to confer objectivity to the influence of sex on antigen specific-IgE production.

REFERENCES

- Hunt LW, Fransway AF, Reed CE, Miller LK et al.: An epidemic of occupational allergy to latex involving health care workers. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 1204-9.
- Saraclar Y, Cetinkaya F, Tuncer A et al.: Latex sensitivity among hospital employees and atopic children. *Turk J Pediatr* 1998; 40: 61-8.
- Heese A, Peters KP and Koch HU: Type I allergies to latex and the aeroallergenic problem. *Eur J Surg Suppl* 1997; 579: 19-22.
- de-Groot H, de-Jong NW, Duijister E et al.: Prevalence of natural rubber latex allergy (type I and type IV) in laboratory workers in The Netherlands *Contact-Dermatitis* 1998; 38: 159-63
- Brugnami G, Marabini A, Siracusa A et al.: Worked related late asthmatic response induced by latex allergy *J Allergy Clin Immunol* 1995;96: 457-64.
- Palczynski C, Walusiak J, Hanke W et al.: Latex allergy in Polish nurses. *Am J Ind Med* 1999;35: 413-9
- Nakazawa T, Sato K and Tsuchiya J: Evaluation of release fluoroimmunoassay (RFIA) for the determination of specific IgE antibody to Japanese cedar pollinosis. *Ann Allergy* 1988; 61: 214-215.
- Phillips-VL, Goodrich-MA and Sullivan-TJ: Health care worker disability due to latex allergy and asthma: a cost analysis. *Am J Public Health* 1999; 89: 1024-8.
- Liss GM, Sussman GL: Latex sensitization: occupational versus general population prevalence rates. *Am J Ind Med* 1999; 35: 196-200.
- Brown RH, Schauble JF and Hamilton, RG: Prevalence of latex allergy among anesthesiologists: identification of sensitized but asymptomatic individuals. *Anesthesiology* 1998; 89: 287-289.
- Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C et al.: Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 507-13.
- Chen Z, Posch A, Cremer R, Rauf-Heimsoth M and Baur X: Identification of hevein (Hev b 6.02) in Hevea latex as a major cross-reacting allergen with avogadro fruit in patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 476-81.
- Garcia-Ortiz JC, Moyano JC, Alvarez M and Bellido J: Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy* 1998; 53: 532-6.
- 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.
- Sato K, Nakazawa T: Age-related changes in specific IgE antibody production. *Ann Allergy* 1992; 68: 1-9.
- Nakazawa T, Houjyo S, Dobashi K et al. Influence of aging and sex on specific IgE antibody production. *Internal Medicine* 1994; 33: 396-401.
- 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.
- Turner KJ, Dowsw GK, 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

珪肺症患者に見られた 抗 Topoisomerase I 自己抗体と HLA DQB1 alleles.

植木 絢子、磯崎 由美子、友国 晶子、大槻 剛巳、坂口 治子、兵藤 文則

川崎医科大学 衛生学

1. はじめに

抗topoisomerase I (topo I) 自己抗体は主に systemic sclerosis (SSC) 患者で検出されることが知られて来た。Topo I のcDNAがクローニングされて、遺伝子を導入した大腸菌が産生したtopo I の解析が進む中で、ヒトで作られる抗topo I 自己抗体のエピトープが複数存在することが判明した。Kuwanaら¹⁾は、topo I に4つのエピトープを確認している。

一方、HLA class II 型の差、即ちclass II 分子を構成するアミノ酸組成の差は、T cellに抗原提示を行う上で重要な意味をもち、特定の抗原と結合しやすいアミノ酸組成をもっているか否かによって、個人個人での提示の強さが異なってくることは周知の通りである。抗topo I 自己抗体は、CaucasianやAfrican、Indianなど幾つかの人種でHLA-DQB1*0301と強く相関することが報告されている²⁾。日本人では、抗topo I 陽性SSC患者はすべてHLA-DQB1*0601か*0301をもっていたという記載³⁾が

ある一方、抗topo I 陽性でSSCとリウマチ性関節炎を伴った症例では全例がDQB1*04をもっていたとも報告されている¹⁾。Reveilleら²⁾によれば、抗topo I 自己抗体はHLA-DQB1と相関し、HLA-DRB1、DRB3、DQA1とは相関しないという。

臨床的に自己免疫疾患の症状を伴わない珪肺症患者に、高率に抗核抗体が検出されることから、今回私どもは、本人の同意を得て珪肺症患者血清中の抗核抗体を調べ、SSCを伴わない患者に抗topo I 自己抗体陽性者がいることを確認したので、HLA-DQB1との関連について解析した。

1. 材料と方法

末梢血液：珪肺症患者72名より本人の同意を得て末梢血液5 mlの提供を受け、血清を分離して自己抗体の検出に使用した。一部の血液はHLAタイピングに使用した。全員、西日本に居住する日本人で、臨床的に自己免疫疾患の症状を伴わず、珪肺症はPR (profusion rate) 2 から4を診断されていた。

自己抗体の検出：抗核抗体の検出には間接蛍光抗体法を用い、抗原としてHep-2細胞 (HEPANA test kit ; MBL, Nagoya) を使用して、血清希釈1 : 80以上で検出可能なものを陽性とした。この他にMBL社製のELISA Kits を用いて、ribonucleoprotein (RNP)、single

〒701-0192

岡山県倉敷市松島577

川崎医科大学 衛生学

連絡先：植木 絢子

TEL : 086-462-1111

FAX : 086-462-1199

e-mail : aueki@med.kawasaki-m.ac.jp

stranded DNA (ssDNA)、double stranded DNA (dsDNA)、centromere protein B (cent-B)、topo I に対する自己抗体を測定し、標示に従って、index value ≥ 15 、 ≥ 25 AU/ml、 ≥ 12 IU/ml、 ≥ 20 、 ≥ 10 を、それぞれ陽性と判定した。

HLA class II alleleの解析：末梢血液 1 ml から

ゲノムDNAを抽出し (genomic DNA extraction kit ; Takara Biomedicals, Ohtsu)、各種 primerを用いて、Nomura³⁾ および Ota⁶⁾ の方法に従ってPCR-RFLP法により、HLA-DQB1 と DPB1 のalleleのタイピングを行った。PCRにはPerkin-Elmer社製のDNA Thermal Cyclerを用い、Takara Biomedicals社製のthermo-

Table 1 Clinical and laboratory features of four patients with anti-topo I autoantibodies detected among 72 silicosis patients.

Patients Age(y)	Exposure to silica dust(y)	Radiographical grade of pneumoconiosis	Topo I (Index)	Antibodies directed to				HLA Class II Allele	
				RNP	ssDNA	dsDNA	cent-B	DQB1	DPB1
1 59 M	≥ 30	PR4B	15.4	+	-	-	-	0601 0302	0301 0501
2 74 M	< 30	PR4C	16.9	-	-	-	-	0402 0402	0402 1601
3 76 M	< 30	PR2/3	19.1	-	-	-	-	0401 0402	0501 0501
4 67 M	≥ 30	PR1/2	15.1	-	-	-	-	0302 0402	1801 1901

Table 2 HLA-DQB1 frequencies in anti-topo I positive or anti-topo I negative Japanese silicosis patients and controls.

Associated HLA Class II alleles	Frequencies in Silicosis Patients		Frequencies in Controls (n = 118)
	Anti-topo I (+) (n = 8)	Anti-topo I (-) (n = 116)	
DQB1 *0201	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0.8 %)
DQB1 *0301	0 (0 %)	10 (8.6 %)	1 (0.8 %)
DQB1 *0302	2 (25 %)	24 (20.7 %)	27 (22.9 %)
DQB1 *0303	0 (0 %)	22 (19.0 %)	17 (14.4 %)
DQB1 *0304	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0.8 %)
DQB1 *0401	1 (12.5 %)	18 (15.5 %)	24 (20.3 %)
DQB1 *0402	4 (50.0 %)	3 (2.6 %)	1 (0.8 %)
DQB1 *0501	0 (0 %)	5 (4.3 %)	5 (4.2 %)
DQB1 *0502	0 (0 %)	1 (0.9 %)	4 (3.4 %)
DQB1 *0503	0 (0 %)	6 (5.2 %)	7 (5.9 %)
DQB1 *0601	1 (12.5 %)	19 (16.4 %)	8 (6.8 %)
DQB1 *0602	0 (0 %)	5 (4.3 %)	9 (7.6 %)
DQB1 *0604	0 (0 %)	3 (2.6 %)	13 (11.0 %)

Values are the number (%) of positive patients.

Anti-topo I (+) : anti-topo I positive 4 patients.

Anti-topo I (-) : anti-topo I negative 58 patients analyzed for HLA-DQB1 alleles.

Control : 59 health volunteers with no history of silica exposure.

*** : p=0.0013 versus Anti-topo I (-).

: p=0.0002 versus controls.

labile DNA polymeraseを使用した。

統計学的処理：抗topo I 陽性および陰性の珪肺症患者と、HLA型の判定の済んでいる健康人対照群でのalleleの出現頻度の差の検定は、 2×2 分割表とFisherの直接確率計算法を用いて行った。

2. 結 果

自己抗体：間接蛍光抗体法によると、珪肺症患者の73.6%に抗核抗体が陽性であった。(これとは別に、筆者らが以前行った調査では、年齢をマッチさせた健康人対照群66名で提供者の同意を得て測定した血清中の抗核抗体陽性率は19.7%であった。)

ELISA法による測定結果では、RNP、ssDNA、dsDNA、Cent-Bの陽性者は72名中それぞれ2名(2.8%)、4名(5.6%)、2名(2.8%)、3名(4.2%)であった。抗topo I 陽性者は4名(5.6%)にみられたが、抗体価は中等度以下で(Index: 15.1-19.1)、高値を示す者はみられなかった。一方、抗topo I 陰性者での値はIndex ≤ 5 であった。

抗topo I 自己抗体陽性者の血清を用いた間接蛍光抗体法によるパターンは、核小体を含むlarge speckled型を示し、4名ともRNP、ssDNA、dsDNA、cent-Bに対する自己抗体は陰性であった。

抗topo I 自己抗体とHLA class II：抗topo I 自己抗体陽性者4名のうち、DQB1*0402をもつ者が3名(75%)あり、陽性者4名のDQB1全alleles数8の50%をDQB1*0402が占めるのに対し、抗topo I 陰性の珪肺症患者ではDQB1 allelesが2.6%であり、HLA-DQB1 allelesのタイピングの済んでいる健康人ボランティア59名ではDQB1 allelesが0.8%と、抗topo I 陽性珪肺症患者でDQB1*0402をもつ頻度が有意に高かった(いずれも $p<0.001$)。一方、抗topo I との相関が指摘されている^{7)TRAELDT}モチーフ即ちDQB1の

71番から77番目のアミノ酸組成がThr、Arg、Ala、Glu、Leu、Asp、Thrから成っているモチーフをもつものは4名中2名(50%)に認められた。

HLA-DPB1 allelesの頻度については、抗topo I 陽性者とそれ以外の群との間に差を認めなかった。

抗topo I 陽性者の臨床所見：抗topo I 陽性者4名中2名が珪肺症の分類でPR4と診断されており、生理学的所見で3名がPCO $2 \geq 40$ を示した。陽性者4名ともに、自己免疫疾患を思わせる臨床症状を認めなかった。

3. 考 察

DNA topoisomerase I に対する自己抗体はSSC患者に特異的に出現し、とくにSSCの特定のsubset 即ち、肺線維症、びまん性皮膚硬化、末梢血管炎等を伴う一群と深く関連しているとされて来た⁷⁾。しかしながら、報告例数は未だ多くないものの、シリコン豊胸術後例⁸⁾、SLE⁹⁾ やリウマチ性関節炎患者¹⁰⁾ 等にも出現すると報告されている。Kuwanaら¹⁾ は、topo I 分子上に自己抗体の4つの異なったエピトープを認め、アミノ酸658-700の領域(ER4)に対する自己抗体の出現が、びまん性皮膚硬化、肺線維症、SSCの予後不良等に関連すると述べている。

抗topo I 自己抗体の出現は、特定のHLA-DQB1のalleleと相関するとの報告が多くあり、Caucasian、African、IndianではHLA-DQB1*0301との相関が知られている^{2,11)}。日本人においては、Kuwanaらによると抗topo I 陽性SSC患者はDQB1*0301又は*0601のいずれかをもつとされ³⁾、Horikiら⁴⁾ によると抗topo I 陽性でSSCとリウマチ性関節炎の両方をもつ患者で前例がDQRB1*04 allelesをもっていたという。

今回、私どもが認めた4例の抗topo I 陽性珪肺症患者のうち、3名がDQB1*0402をもち、

他に1名がDQB1*0601をもつことが判明した。

今まで報告された、抗topo I 自己抗体に相関するといわれる alleles についてDQB1 分子上のアミノ酸組成の詳細を調べてみると、抗topo I 自己抗体の産生に関与するものは、DQB1 分子上のいくつかの位置に特定の共通したアミノ酸配列をもつ alleles であることが想定された。即ち、DQB1 の14番目のアミノ酸がmethionin、30番目がtyrosine、57番目がaspartic acid、77番目がthreoninであることを共通点とする alleles (DQB1*0301、*0303、*0306、*0401、*0402、*0601、*0602) のいずれかを持つことと相関するものと思われる。

今回検出された抗topo I をもつ4名の珪肺症患者に将来SSCが発症して来るものかどうか、SSC発症には別の何か異なる因子を必要とするのか否かについては目下不明であるが、肺線維化の進展の有無等について、今後注意深く経過観察する必要があると考える。

謝 辞

本研究は川崎医科大学プロジェクト研究費(No.11-605) および平成11年度文部省科学研究費基盤研究Cによることを感謝いたします。

文 献

1. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori J, et al. : Autoantigenic epitopes on DNA topoisomerase I: clinical and immunogenetic associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36: 1406-1413.
2. Reveille J, Durban E, Clair M-St MJ, et al. : Association of amino acid sequences in the HLA-DQB1 first domain with the antitopoisomerase I autoantibody response in scleroderma (Progressive systemic sclerosis). *J Clin Invest* 1992; 90 : 973-980.
3. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Inoko H, Tsuji

- K. : The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis (Scleroderma). *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 1292-1301.
4. Horiki T, Moriuchi J, Takaya M, Uchiyama M, Hoshina Y, Inada K, et al. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five Patients. Clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity. *Arthritis & Rheum* 39, 152.
5. Nomura N, Ota M, Tsuji K, Inoko H. : HLA-DQB1 genotyping by modified PCR-RFLP method combined with allele-specific primer. *Tissue Antigens* 1991 ; 38 : 53-59.
6. Ota M, Seki T, Nomura N, Sugimura K, Mizuki N, Fukushima H et al. Modified PCR-RFLP method for HLA-DPB1 and DQA1 genotyping. *Tissue Antigens* 1991 ; 38 : 60-71.
7. Sleen VD, Powell DL, Medsger JA Jr. : Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 196-203.
8. Bar Meir E, Teuber SS, Lin HC, Alosacie I, Goddard G, Terybery J, et al. : Multiple autoantibodies in patients with silicone breast implants. *J Autoimmun* 1995 ; 8 : 267-277.
9. Horak P, Hermanova Z, Faltynek L, Pospisil Z, Scudla V. The autoantibody Profile and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Vnitř Lek* 1997 ; 43 : 639-644.

SUMMARY

Anti-topoisomerase I autoantibodies (anti-topo I) were detected by ELISA in 4 cases of patients with silicosis without clinical symptoms of an autoimmune disease, despite the fact that anti-topo I has primarily been reported in patients with systemic sclerosis (SSc). Indirect immuno-fluorescent staining of Hep-2 cells with the sera of anti-topo I positive silicosis patients demonstrated a large speckled pattern of anti-nuclear antibodies. Antibodies against RNP, ssDNA, dsDNA and cent-B were not detected among the anti-topo I positive patients.

HLA-genotyping using the PCR-RFLP method demonstrated that the allelic frequency of HLA-DQB1*0402 was significantly higher in anti-topo I positive silicosis patients (50.0 %) than in either anti-topo I negative patients (1.5%, $p<0.001$) or healthy controls (0.8%, $p<0.001$). DQB1*0402 was detected in 3 of 4 anti-topo I positive patients. Notably, amino acid residues including methionine at position 14, tyrosine at position 30, aspartic acid at position 57, and threonine at position 77 in the DQ β first domain were detected in 100% of anti-topo I positive silicosis patients. The allele DQB1*0402 is considered to play a key role in the induction of anti-topo I autoantibodies in Japanese, whereas DQB1*0301 or *0601 have been reported to be important among Caucasians.

日本職業アレルギー学会雑誌 第7巻第2号
OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY
(Occup Environ Allergy)

編集委員

委員長 中澤 次夫

委員 須甲 松伸 宇佐神 篤 高木 健三
早川 律子 松下 敏夫

発行所 日本職業アレルギー学会
〒371-8514 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
〒371-0031 前橋市下小出町2-9-25

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

Vol. 7 No. 2 May 2000

REVIEWS :

Medical care and medical cost—

Changing pattern of respiratory diseases in Japan and future problem

T. Izumi (1)

The countermove and prevention to occupational asthma

S. Nakamura (9)

ORIGINALS :

Studies of asthma deaths due to NSAIDs

T. Nakazawa (21)

Epidemiological investigation for allergy in the farmers of
Kumamoto prefecture working in the greenhouse

T. Miyazoe et al. (27)

Prevalence of natural rubber latex specific IgE antibody carriage
among doctors and health care workers

Y. Miyazaki et al. (35)

Association of anti-topoisomerase I autoantibodies
with HLA class II alleles in silicosis patients

A. Ueki et al. (41)