

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.8-2
2001年5月

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

目 次

大気汚染と気管支喘息	眞野 健次	1
職業アレルギーのサーベイランス	村上 正孝	15
環境因子と免疫グロブリン 環境化学物質と抗体	藤巻 秀和	21
環境因子とサイトカイン：ディーゼルエンジン由来微粒子の 気道上皮細胞におけるサイトカイン発現誘導作用	滝沢 始	27
鼻アレルギーと抗原暴露	石川 哮・五十嵐修司 宮副 孝子・神原 武	31
養鶏業従事者にみられた職業アレルギーの一例	高本 公	39
Contact dermatitis induced by antibacterial agents	Hiroshi Hanai Shunichi Baba Hiroyuki Suzuki Masaaki Kaniwa	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

第9回日本職業アレルギー学会開催予告

1. 会 長：宇佐神 篤
2. 会 期：2001年7月13日（金）～14日（土）
3. 会 場：アクトシティー浜松
（J R 浜松駅の東隣、オークラアクトシティホテル浜松が隣接）
〒430-7790 浜松市板屋町 111-1
TEL：053-451-1112 FAX：053-451-1123
4. 参 加 費：10,000円（懇親会費を含む）
5. 事 務 局
〒432-8018 浜松市蛸塚 2-14-17 東海花粉症研究所
第9回日本職業アレルギー学会事務局 宇佐神 篤
TEL & FAX：053-453-3312
E-mail：usatsu@kit.hi-ho.ne.jp
（3月中旬発送のお知らせ（第二報）にてE-mail addressに誤りがありました。
お詫び申し上げます。）
6. 特別企画
 - 1) シンポジウム「職業性アレルギーの果たす役割」
座長：中村 晋（大分大学前教授）
 - 2) 特 別 講 演「職業性アレルギーのサーベイランス」
座長：小林 節雄（日本臨床アレルギー学会理事長）
講師：石川 哮（日本アレルギー学会理事長）
 - 3) 会 長 講 演：職業アレルギー90例の経験から－耳鼻科医の観点で
座長：奥田 稔（日本臨床アレルギー研究所 顧問）
 - 4) 鼎 談：職業アレルギーにおける労働災害保険の適正運用を目指して
進行：島 正吾（愛知県産業保健推進センター 所長）
 - 5) 指 定 演 題：1. 抗原診断の確定し得なかった職業性症例
2. 職業性抗原の環境住民への影響例
 - 6) 産業医学研修会：日本医師会産業医制度単位申請中。研修会としては7月14日（土）10：20～16：00を充て、取得単位は5点、受講料7000円の予定。
7. 懇 親 会
日 時：2001年7月13日（金）（18：30～21：00）
場 所：オークラアクトシティホテル浜松 3F チェルシー
会 費：学会参加費に含まれる

8. スケジュール (予定)

7月13日(木)	7月14日(金)
10:30 ~ 編集委員会	9:00 ~ 指定演題
12:00 ~ 理事会	10:10 ~ 特別講演
13:00 ~ 評議員会	11:10 ~ 会長講演
14:00 ~ 一般演題	13:00 ~ 鼎談
17:30 ~ 総会	14:00 ~ シンポジウム
18:30 ~ 懇親会	

9. 交通機関

JR新幹線「浜松駅」下車徒歩3～5分

お車：東名高速道路 浜松インターチェンジから30～50分、浜松西インターチェンジから30～40分



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

大気汚染と気管支喘息

眞野 健次

帝京大学医学部内科

近年、世界的なレベルでいろいろな要因による環境汚染が問題になっている。現在、わが国で大気汚染がその呼吸器疾患の病態に何らかの関与の可能性ありということで、大気汚染による公害認定を受けている患者の数は首都圏や阪神工業地帯を中心に全国で67,602人の上っており、社会的にも重要な問題になっている¹⁾。

＜わが国における大気汚染の現況＞

大気汚染には、狭義の大気汚染すなわち屋外の大気汚染ともうひとつ室内空気汚染の2種類があるが、本講演では前者について考えてみたい。

① 大気汚染物質の種類

現在、大気を汚染する物質及びその排出源として多くのものが知られている(表1)¹⁾。本講演ではこれらのうち、最もポピュラーで大都会や工業地帯で生活する多くの人々がそれに曝露されており、重要と考えられる二酸化硫黄(SO₂)、オゾン(O₃)、二酸化窒素(NO₂)、浮遊粒子状物質(PM)と気管支喘息の関連について、自他のデータを交えて考察してみたい。

② 最近の各種大気汚染物質の環境濃度の状況

表1 大気汚染物質の種類

ばい煙	硫黄酸化物(SO _x) ばいじん(すすなど) 有害物質 窒素酸化物(NO _x) カドミウム及びその化合物 塩素及び塩化水素 フッ素、フッ化水素及びフッ化ケイ素 鉛及びその化合物 特定有害物質(未指定)
粉じん	一般粉じん(セメント粉、石炭粉、鉄粉など) 特定粉じん(石綿)
自動車排ガス	一酸化炭素(CO) 炭化水素(HC) 鉛化合物 窒素酸化物(NO _x) 粒子状物質(PM)
特定物質	化学合成・分解その他の化学的処理に伴い発生する物質のうち人の健康又は生活環境に被害を生ずるおそれのある物質28種 (フェノール、ピリジンなど)
有害大気汚染物質	有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質(234種) うち優先取組物質(22種) 指定物質(4種:ベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ダイオキシン類)

文献1より引用

大気汚染に関して人の健康を保護する上で維持されることが望ましい基準として、環境基本法により現在(表2)のような大気環境基準が示されている。

これらの汚染物質の最近の環境濃度の状況を見ると、SO₂の環境基準の達成状況はほぼ

〒151-0071
 東京都渋谷区本町6-31-1
 帝京大学技術専門学校
 眞野 健次

表2 大気汚染に係わる環境基準（日本）

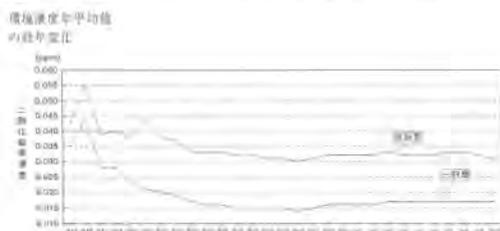
物質	条件
SO ₂	一日平均値 < 0.04 ppm/hr 1時間値 < 0.1 ppm
CO	一日平均値 < 10 ppm/hr 1時間値 < 20 ppm
NO ₂	一日平均値 < 0.04 ~ 0.06 ppm/hr
浮遊粒子状物質	一日平均値 < 0.10 mg/m ² /hr 1時間値 < 0.20 mg/m ²
光化学オキシダント	1時間値 < 0.06 ppm

文献1より引用

100%に近く、高い水準を維持しており、年平均値の推移は、減少もしくは横這い状態である。

また、NO₂の年平均値の推移は、近年横這いの状態にある（図1）。しかし、平成9年度における環境基準達成状況は一般環境大気測定局（以下、一般局）95.3%、自動車排出ガス測定局（以下、自排局）65.7%であり、平成7年度から低下傾向にある。さらに、自動車NO_x法の特定地域における年平均値は、一般局0.021ppm、自排局0.049ppmであり、平成7年に比べ上昇している。また、環境基準達成状況においても、一般局78.9%、自排局34.3%と低い水準である。

図1 二酸化窒素の概要と環境濃度の状況



文献1より引用

また、光化学オキシダントの主な発生源はNO_xと非メタン炭化水素による二次生成物であるが、光化学オキシダントの環境基準の達成状

況はきわめて低く、達成状況は年々低下の傾向にある（図2）。非メタン炭化水素の年平均の濃度も長期的には低下傾向を示しているが、午前6～9時の3時間平均値の指針：0.20～0.31ppmCに比べ、平成9年度は一般局0.39、自排局0.36と高い値になっている。

図2 光化学オキシダントの概要と環境濃度の状況



文献1より引用

浮遊粒子状物質（SPM）の年平均値は長期的に見ればやや減少傾向にある（図3）。しかし、平成10年度の環境基準達成状況は一般局67.4%、自排局35.7%で、環境基準に達成していない地域は大都市圏が中心であり、特に関東地方において芳ばしくない¹⁾。

図3 浮遊状物質の概要と環境濃度の状況



文献1より引用

<大気汚染の呼吸器に与える影響>

ヒトにおいて、健康者や喘息患者にSO₂やO₃を吸入させると気道の狭窄が起って一秒量

(FEV_{1.0})が低下し、気道抵抗が増加する。また、同時に非特異的の刺激に対する気道過敏性が亢進する。

近年、気管支喘息は気道の慢性的の炎症性疾患として考えられるようになった。

実際に、これらのガスに曝露させた後に肺胞洗浄を行ってみると、肺胞洗浄液(BALF)中の総細胞数、炎症細胞、炎症に関係したメディエーター等の増加が認められる。また、最近ではディーゼル排気微粒子(DEP: diesel exhaust particle)が関心を持たれている。DEPをはじめこれらの大気汚染物質は気道上皮において炎症に関係する各種のサイトカインや接着因子の産生を刺激することによって気道の炎症を増強し、ひいては喘息増悪の因子となっている可能性が指摘されている(図4)³¹。

① 呼吸機能に与える影響

SO₂は水に易溶性であり、吸入したSO₂の大半は気道粘膜から吸収される。

喘息患者に安静状態で0.50ppmのSO₂を吸入させた場合、あるいは運動負荷をかけただけの場合はSRawは変化しないが、運動負荷をかけながらSO₂を吸入させると、気管支収縮が起ってSRawは8.46から18.16へと有意に増加する³¹。

SO₂に限らず、一般に運動負荷をかけながら汚染物質を吸入したときのほうが影響が大きいため、汚染ガスの影響を検討するとき運動負荷をかける場合が多い。

成人の非アトピー性喘息患者に運動負荷をかけながら、0.5または1.0ppmのSO₂を20分間吸入させると、曝露直後からSO₂の濃度に比例して用量依存的に一秒量(FEV_{1.0})、V50、V75

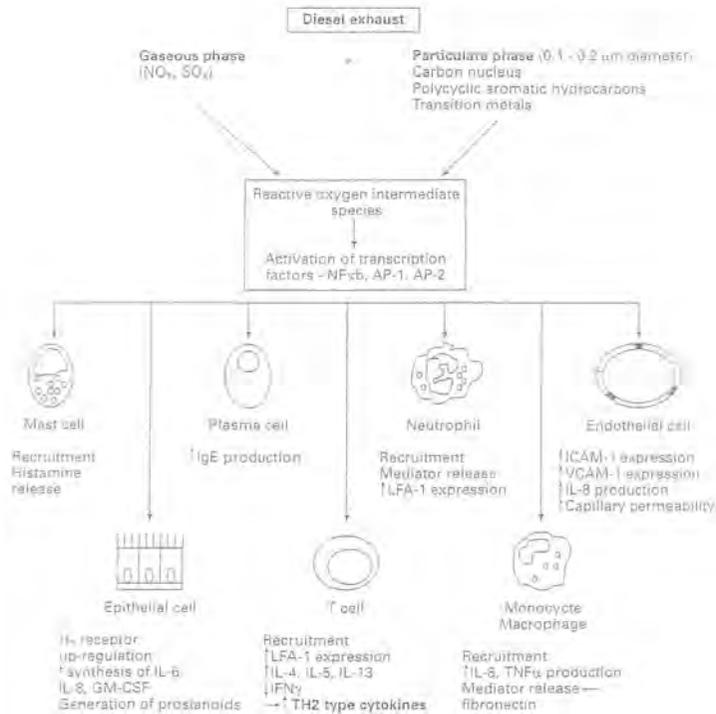


図 4 炎症性効果の概略的表現 (Diesel exhaust on airway inflammation)

文献2より引用

の低下が起る(図5)。

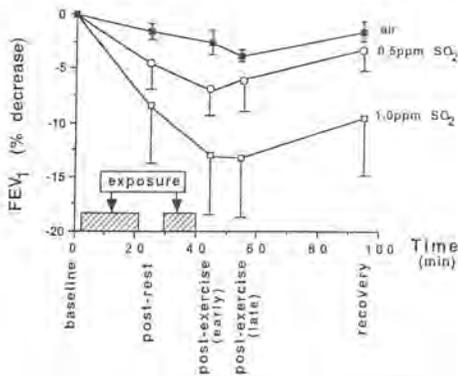


図5 Percent decrease in mean FEV₁ values at each SO₂ concentration as a function of time and exposure (error bars, SEM).

文献2より引用

しかし、高齢のCOPDの患者に軽い運動負荷をかけて、二重盲検比較試験法で0.3ppmのNO₂または清浄な空気を4時間吸入させても一秒量やFVCには殆ど影響はなかった²⁰⁾。

健常者に運動負荷をかけながら0.05~0.12ppmのオゾン吸入させ、経時的に一秒量を測定すると、濃度依存的に吸入開始後、次第に一秒量は低下し始め6.6時間後に最も低くなる。0.12ppmのオゾンに曝露された場合、一秒量の低下の割合は(+)2.8~(-)38.9%と個人差が大きい²¹⁾。

喘息患者に0.2ppmのO₃を吸入させると、経時的に一秒量は減少し、4時間後には吸入前の基準値の25%以上低下し、またSRawをマーカーとした気道抵抗は基準値の50%以上増加する⁷⁾。

②大気汚染と気道過敏性

軽症の喘息患者に濃度260~1000 μg/m³のNO₂を30分間吸入させても気道抵抗は変わらない。しかし、510 μg/m³のNO₂で僅かではあるが有意なヒスタミンに対する気道過敏性亢進が認められた²²⁾。

しかし、健常者とアトピー性喘息患者を対象

に二重盲検比較試験法で運動負荷を与えずに0.1ppmのNO₂もしくは空気を1時間吸入させた群についてメサコリンに対する気道過敏性を比較しても両群で有意差は認められなかったという報告もある²³⁾。

健常者28人に0.05~0.12ppmのO₃を6.5時間吸入させた後にメサコリンを吸入させてSRawを測定してみると、メサコリンの蓄積吸入数が増加するにつれてSRawは増していき、その場合やはりO₃の吸入濃度が高いほどSRawも増加する。すなわち、O₃は非特異的刺激に対する気道過敏性を亢進させる¹⁰⁾。

もともとアセチルコリンに過敏なA/Jマウスと普通のC57Balb/cマウスの鼻腔内にDEPを隔日に2週間投与した後、アセチルコリンを吸入させ、Rawをマーカーとして気道過敏性を測定した。DEPで前処理した群では両者ともにDEP未処理群に比較してRawの増加、すなわち気道過敏性亢進が認められ、その程度はA/Jマウスのほうがより強く増強された(図6)¹¹⁾。

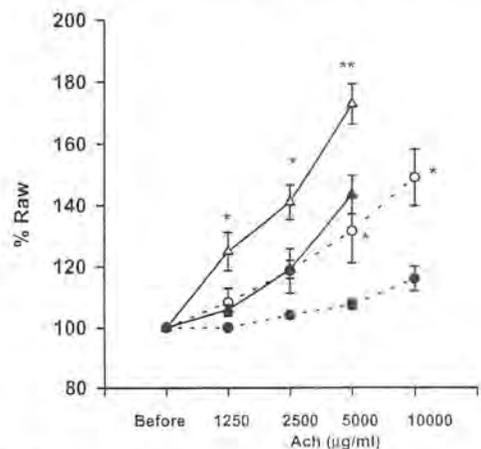


図6 Airway hyperresponsiveness induced by DEP. After 2 weeks of intranasal DEP administration, airway responses to indicated concentrations of ACh were measured. Open triangles, DEP-treated A/J mice; closed triangles, untreated A/J mice; open circles, DEP-C57Bl/6 mice; closed circles, untreated C57Bl/6 mice. ACh (5 mg/mL)-evoked Raw is expressed as percentages of Raw observed before ACh inhalation (%Raw₀). Data shown are means ± SEM of 5 independent experiments. Asterisks, P < 0.05.

文献1)より引用

このことは気道過敏性亢進には環境因子だけでなく、素因も関与していることを示すものである。

また、マウスをDEPに曝露した後、経時的にアセチルコリンを吸入させて、SRawをマーカーとして気道過敏性亢進の経時的变化をみると24時間後、6日後と経時的に気道過敏性は亢進していくが、13日目には気道過敏性亢進は減弱しはじめている(図7)¹¹⁾。

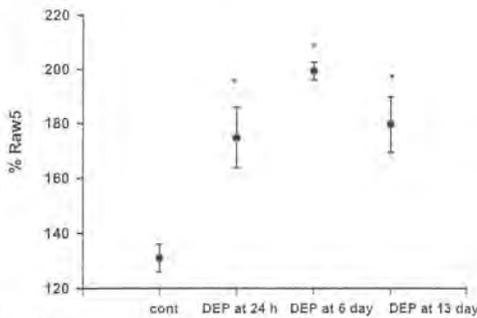


図 7 Duration of DEP-evoked airway hyperresponsiveness. Responses to ACh were measured 24 hours and 6 days after 2 weeks of intranasal DEP administration. ACh (5 mg/mL)-evoked Raw is expressed as percentage of Raw observed before ACh inhalation (%Raw5). Data shown are means ± SEM of 5 mice. Asterisk, $P < .05$.

文献11より引用

マウスをDEPで処理すると気道過敏性亢進をきたすが、予め抗GM-CSF抗体をマウスに投与しておく、気道過敏性亢進は著明に抑制される。したがってDEPによって誘導される気道過敏性亢進にはGM-CSFが関与していると考えられる。また、抗IL-4抗体を予め投与した場合でも気道過敏性亢進は抑制されるが、その程度は弱い。また、コントロールとしてIgGを予め投与した場合には気道過敏性亢進は抑制されない(図8)¹¹⁾。

③ 大気汚染と気道炎症

健常者に自転車式エルゴメーターで軽い運動をしながら8ppmのSO₂ (20 μg/m³)を20分間吸入させると、4~24時間後のBALF中の肥満細胞、リンパ球、マクロファージ、単

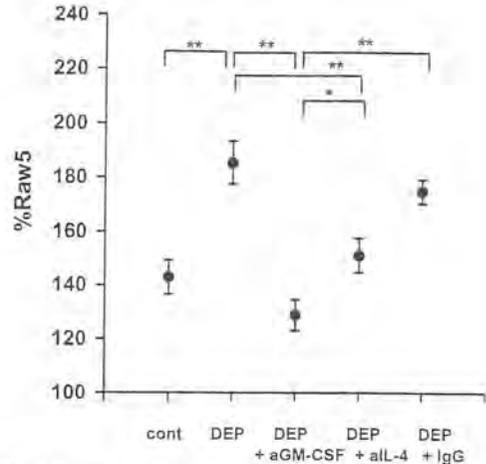


図 8 Effects of anti-GM-CSF antibody on DEP-evoked increases in airway responsiveness to ACh. Anti-GM-CSF or anti-IL-4 neutralizing antibody or goat IgG (sham control) was administered intranasally for 2 weeks immediately before each DEP treatment. Data are expressed as percentages of Raw measured before intranasal administration of 5 mg/mL ACh (%Raw5). Data shown are means ± SEM of 8 mice. Asterisk, $P < .05$; two asterisks, $P < .01$.

文献11より引用

球などの有意な増加が認められる¹²⁾。

軽症の外因性喘息患者に間欠的な運動負荷をかけながら、1ppmNO₂もしくは濾過した空気を3時間吸入させて比較してみると、一秒量は基準値より2.5%対1.3%と僅かではあるがNO₂を吸入した場合に有意な低下が認められた。また、曝露1時間後に行ったBALF中の各細胞数は変わらなかった。しかし、PGD₂、LTB₄、TXB₂の有意な増加が認められた。したがって、呼吸機能や細胞数に大きな変化がなくても、NO₂が気道炎症を増強する可能性は否定できない¹³⁾。

健常者を2群に分けて、中程度の運動負荷をかけながら、片方は0.20ppmO₃を4時間、もう一方は空気を吸入させて、その18時間後に肺胞洗浄を行ってみると、BALF中の総細胞数は平均13.9対4.9万個/ml、LDHは18.9対9.6U/LとO₃を曝露した群で増加が認められた。また、アルブミン、fibronectin、GM-

CSF, α -1-antitrypsinの有意な増加が認められた。また、一部では肺生検も行ったが、O₃曝露群では空気吸入群に比較して2070対330/cm²と好中球の著増が認められた¹⁴⁾。

また、喘息患者に0.2ppmのO₃を4時間吸入させた後に肺胞洗浄を行ってみると、BALF中の多型核白血球数と蛋白量は有意に増加していた¹⁵⁾。

培養したヒト気道上皮細胞を2,000ppbのNO₂に20分間曝露すると、線毛運動が障害される。また、400及び800ppbのNO₂で有意なLTC₄の合成が促進される¹⁶⁾。

肺胞マクロファージや末梢血単球を0.1～0.5ppmのO₃に30～120分間曝露させると対照群に比較して1.7～2.9倍の活性酸素の産生が増強される¹⁷⁾。

また、DEPは肺胞マクロファージに貪食され、活性酸素の産生を介してそのアポトーシスを誘導する。また、このDEPのマクロファージに対する作用は抗酸化剤N-アセチルシステインで抑制される。マクロファージのアポトーシスの促進はウイルス感染に対する抵抗力を弱め、活性酸素の細胞外放出により気道上皮細胞傷害を起すことによって慢性気道炎症を惹起する可能性がある¹⁸⁾。

④ 大気汚染物質によるサイトカイン産生

ヒト気道上皮細胞を交通量の多い場所では通常起こりうる濃度の400ppbのNO₂に6時間曝露させると、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、IL-8や腫瘍壊死因子(TNF- α)の産生増強が認められる¹⁹⁾。

同様にヒトの気道上皮細胞をO₃に曝露させた場合にもIL-6, IL-8, fibronectinなどの産生増強が認められる²⁰⁾。

マウスを2ppmのO₃に3時間曝露させると、末梢気道の上皮細胞にICAM-1の発現増強とBALF中の好中球数の増加が認められる²¹⁾。

ヒト気道上皮細胞を50 μ g/mlのDEPに24時間曝露させるとGM-CSFやsICAM-1の産生

が約2倍弱増加する²²⁾。

さらに、アトピー性喘息患者の培養した気道上皮細胞をDEPに曝露させた場合は非喘息患者の気道上皮細胞に比較してIL-8, GM-CSF, ケモカインRANTES, 接着因子sICAM-1の産生が有意に増強される(図9)²³⁾。

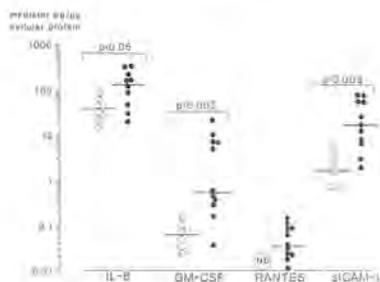


図9 喘息患者の気道上皮細胞からIL-8, GM-CSF, RANTES, sICAM-1の産生濃度を測定した。非喘息患者の気道上皮細胞からの産生濃度を比較した。データは各曝露後の気道上皮細胞から測定された。N=10/グループ。

文献23より引用

同様にヒト鼻腔粘膜の培養上皮細胞をSPMで処理すると8時間後ぐらいから濃度依存的にGM-CSFの産生が増加するのが認められる²⁴⁾。

DEPは培養したヒト気道上皮細胞においてIL-8の産生を増強し、その産生は抗酸化剤のpyrrolidine dithiocarbamate(PDTC)やN-acetylcysteine (NAC)で抑制される(表3)。そのメカニズムとして、DEPが転写因子NF- κ Bの活性を増強する結果、IL-8系の転写が促進され、IL-8mRNAの発現を増強してIL-8の産生が増強するが、これらの酸化剤はDEPによる転写因子NF- κ Bの活性の増強を抑制するためと考えられる²⁵⁾。

マウスの気管内に卵白アルブミンとDEPと一緒に繰り返し投与すると、BALFもしくは気道組織に好酸球、好中球、リンパ球やIL-5, IL-2, GM-CSFの増加及び発現増強と杯細胞の増殖が認められた。しかし、IFN- γ は変化がなかった。また、抗原特異的IgEやIgGの産生増強が認められた²⁶⁾。

表3 Effect of DEP on IL-8 production by human bronchial epithelial

DEP	IL-8 in Cell Supernatants (ng/ml/24 h) (mean ± SEM)
0 µg/ml	1225 ± 100
0.1 µg/ml	1262 ± 89
1 µg/ml	1453 ± 79*
5 µg/ml	1754 ± 17*
10 µg/ml	1890 ± 45*
25 µg/ml	1998 ± 103*
50 µg/ml	2531 ± 87*
100 µg/ml	2231 ± 65*
DEP (25 µg/ml) + PDTC	
0.1 mM	1641 ± 32**
1 mM	1392 ± 102**
10 mM	1240 ± 98**
DEP (25 µg/ml) + NAC	
0.1 mM	2001 ± 92
1 mM	1594 ± 52**
10 mM	1380 ± 65**

*, p < 0.05 as compared with baseline release (without DEP); **, p < 0.05 as compared with group of DEP (25 µg/ml) (ANOVA, n = 6 in each).

文献25より引用

健常者の鼻腔内にDEPをチャレンジして18時間後には鼻腔洗浄液の細胞のIL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13mRNAの発現増強や総IgE値の増加が認められる。²⁷⁾

DEPを構成する主要な化学成分は3～5個のベンゼン核を有するPhenanthrenesなどの多環芳香族炭化水素類 (polycyclic aromatic hydrocarbon) (PAH)である。種々の細胞がこのPAHの標的となり、DEPのアジュバント効果に重要な役割を果たしていると考えられる。DEPは鼻腔洗浄液中の細胞やマクロファージにCD80mRNAを発現させる。CD80はT細胞表面のCD28と親和性が強くこれと結合して、抗原刺激と共同してT細胞を活性化させ、その結果種々のサイトカイン産生を増強し、さらにはIgE産生を増強する²⁸⁾。

⑤ 大気汚染と抗体産生

以前から大気汚染物質が抗体産生を増強させることが報告されていたが、近年特にDEPによるIgE抗体産生増強作用が注目を浴びている。

実験的に高濃度 (300～400ppm) のSO₂にウサギ及びモルモットを30分間曝露させると、血球凝集価とPCA閾値の上昇で示される抗体産

生の増強が認められる²⁹⁾。

スギ花粉抗原とDEPと一緒にマウスの腹腔内に数回繰り返し注射すると、スギ花粉抗原に対する持続的な抗原特異的IgE抗体の産生が認められる (図10)³⁰⁾。この場合、DEPがアジュバント的な作用をして、抗原特異的IgE抗体産生を増強させる可能性が考えられている。

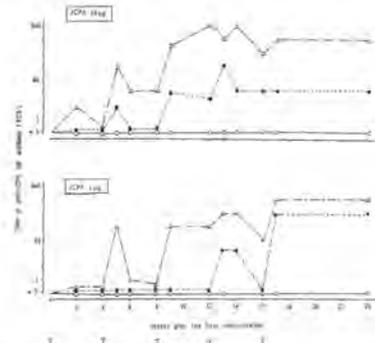


図 10 Anti-JCPA IgE antibody responses in mice immunized with repeated intraperitoneal injections of JCPA alone (○), JCPA plus 2 mg of H(OH)₁ (□), or JCPA plus 2 mg of DEP (△). Doses of JCPA injected in each were 10 µg (upper abscissa) or 1 µg (lower abscissa). Time of immunizations (†)

文献30より引用

また、DEPと卵白アルブミンを混ぜて、より自然な侵入経路である鼻腔内に投与した場合も同様に卵白アルブミンに対する特異的IgE抗体の産生を認める。³¹⁾

ヒトの鼻腔内にブタクサ花粉抗原とDEPを同時に投与すると、抗原単独の場合に比較して抗原特異的IgEとIgG4が鼻汁中に著しく増加する³²⁾。

同様に健常人の鼻腔内に抗原 (KLH: keyhole limpet hemocyanin) チャレンジに先だって24時間前にDEPを添加しておく、鼻汁中にKLHに特異的IgE抗体の産生が認められる。しかし、KLH単独では認められない³³⁾。

近年、スギ花粉症の増加が著しいが、このようなDEPによる抗原特異的IgE抗体産生増強作用もスギ花粉症増加の一因になっている可能性が指摘されている。また、DEPは種々の物質の集合体であるが、このうちの成分がこのよう

な作用を有するか、いろいろ解析が行われているが、まだ十分な結論は得られていない。

＜大気汚染と喘息に関する疫学調査＞

かつて、19世紀の末あるいは20世紀前半の近代重工業の勃興期に英国や米国の重工業地帯では大気汚染がひどく慢性気管支炎などの呼吸器疾患が多発したという記録が残されている。大気汚染の極端な例が喫煙といってよいであろう。喫煙と慢性気管支炎や慢性肺気腫あるいはある種の組織型の肺癌は非常に関係が深いことはよく知られている。また、気管支喘息においても喫煙は増悪因子になる。したがって、大気汚染濃度が非常に高い場合には、それが喘息の増悪因子になることは疑いのないところである。問題は現在、われわれが曝露されている大気汚染の濃度が喘息の増悪因子になるか否かであろう。これまで報告された基礎的及び臨床的研究の多くは実際の大気汚染の濃度に近い濃度を用いて行われている。しかし、実際に大気汚染が喘息の増悪因子になるという臨床的に確固たる事実が必要である。そのために多くの疫学調査が行われてきた。

フィンランドの鉱山で硫化鉄鉱の塵埃の爆発があり、9人の若い鉱夫が高濃度のSO₂に曝露された。実験的に硫化鉄鉱の塵埃が爆発すると300～1,600ppmのSO₂、2～25ppmのNO₂、少量の硫化水素が発生することが確かめられている。したがって、これらの鉱夫も、これに近い高濃度のSO₂に25～45分間曝露されたと推定された。事故1週間後のFVC、一秒量(FEV_{1.0})、MMEFは事故前に比較して約20%近く減少した。また、測定可能であった3人について4年後のこれらのパラメーターについて調べてみると、なお10%程度の低下が認められた³⁶⁾。したがって短時間の曝露でも高濃度の場合はその影響が長期に残る可能性がある。

ある地域において、その地域の大気中の汚染物質の濃度と喘息発作の頻度を毎日記録してこ

れを比較してみることによって、大雑把ではあるが、ある程度の相関を検討しようとする方法がある。

冬季のパリで喘息児における大気汚染の影響をみると、SO₂が50μg/m³増加すると、曝露当日の喘息発作のOdds ratio (OR)は2.86と増加した³⁵⁾。

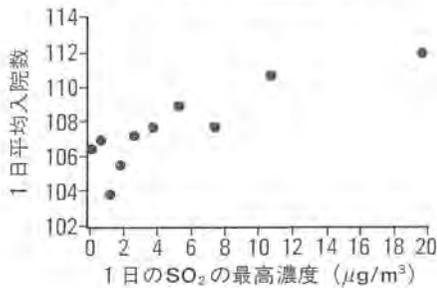
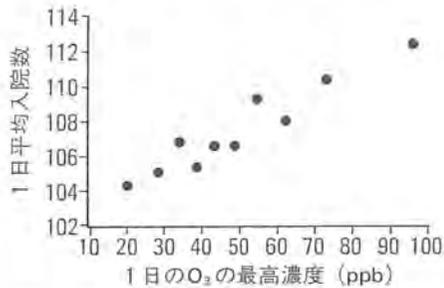
ロンドンではSO₂が18μg/m³増加すると喘息その他の呼吸器症状で救急外来を受診する患者は2.8%増加し、PM10が31μg/m³増加すると3.0%増加する。SO₂、NO₂、PM10と受診患者数との間には有意な相関が認められたが、O₃との間には相関は認められなかった³⁶⁾。

ヨーロッパの大都市（バルセロナ、ヘルシンキ、パリ、ロンドン）での調査では喘息児の緊急入院数とSO₂、NO₂濃度との間に影響の程度は小さいが有意な相関が認められた。NO₂が50μg/m³増加すると入院数が3%増加する程度であるが、バルセロナやロンドンでは1年の半分はNO₂の濃度は50μg/m³を超えているので、そのインパクトはやはり重要である。また、black smokeは相関は認められず、O₃は喘息児では相関が認められなかった³⁷⁾。

また、ニューヨーク市におけるNO₂やSO₂などの大気汚染と喘息による入院数の関係を調べてみると、秋や冬は気候そのものの影響が強くて大気汚染との相関はほとんど認められない。むしろ春や夏に大気汚染の濃度と入院数との間に相関が認められる。したがって、大気汚染の影響は季節によって異なり、気候との相乗効果を考慮する必要がある³⁸⁾。

カナダのオンタリオの168の病院について、この地域の大気中の1日のO₃及びSO₂の最高濃度と呼吸器疾患のために入院した患者数の関係を検討した。入院患者数とSO₂及びO₃濃度との間に有意な相関がみられ、呼吸器疾患で入院した患者の5%がO₃と関係があり、1%はSO₂によるものと考えられ、O₃のほうがSO₂より影響が大きかった(図11)³⁸⁾。

図 11 呼吸器疾患患者の入院数と大気汚染との関係 (Ontario, Canada, 168 Hospitals)



Burnett, R.T. et al ; Envior Res, 65, 172-194, 1994.
文献39より引用

カナダのシアトルで、大気中のPM10の濃度と喘息発作のため救急外来を受診した65歳以下の喘息患者の数との関係を調べた結果ではPM10の濃度が増すにしたがって、救急外来受診者数も増加している。例えばPM10が13 µg/m³のとき1日の救急外来受診者数が6.24であったものが56.3 µg/m³のときには8.00と増加した(表4)⁴⁰⁾。

メキシコ市ではPM10やO₃濃度が環境基準をしばしば超えることがあるが、市の北部に住む小児喘息患者についてみると、PEFや呼吸器症状とPM10やO₃濃度との間に相関が認められる。PM10が20 µg/m³増加すると下気道疾患は8%増加し、PM2.5が10 µg/m³増加すると21%増加する。また、O₃が50ppb増加すると同じく9%増加する⁴¹⁾。

表 4 喘息患者の救急外来受診頻度と大気中浮遊微粒子の濃度との関係

Seattle 首都圏			
PM ₁₀ Concentration (µg/m ³)	Range (µg/m ³)	Asthma Emergency Visits Day ⁻¹	Confidence Interval
13	6-17	6.24	5.34-7.8
20.3	17-24	6.59	5.71-7.46
29.6	24-36	7.61	6.71-8.50
55.3	36-103	8.00	-

年齢 65歳以下

PM₁₀: 直径 10µg 以下の浮遊微粒子

Schwartz, J. et al. Am. Rev. Respir. Dis. 147:831, 1993.

文献40より引用

英国のBirmingham地区の調査ではPM10の濃度と肺炎や喘息などの呼吸器疾患による入院数との間に統計的に有意な相関は認められるが、影響の度合は小さかった。この場合、PM10が10 µg/m³増加すると呼吸器疾患による入院が2.4%増え、全ての原因を含めた全体の死亡率は1.1%増加する。この値を人数に換算してみると呼吸器疾患による入院は100万人あたり0.5人、死亡率は100万人あたり0.3増加するに過ぎない。⁴²⁾

全米151の都市部の調査では大気中の浮遊粒子状物質の濃度と心肺疾患及び肺痛による死亡率との間に相関が認められた⁴³⁾ (図12)。

南フランスの大都市で市街地と郊外の同じ地域に10~25年間居住している住民の呼吸機能を調べると、FEV1/VCやPEF25-75値は前者のほうが有意に10%以上低かった。また、気道過敏性も前者のほうが後者より亢進して喘息有症率も高かった⁴⁴⁾。

一方、わが国では、終戦後間もない1946年に横浜でみられた喘息に「横浜喘息」という名前がつけられ、初めて大気汚染と喘息の関係が論議されるようになった。1952年に横浜で行われた調査では大気中のエーテル易溶性のエアロゾル及び塵埃指数と喘息発作数との間に相関が認められている⁴⁵⁾。

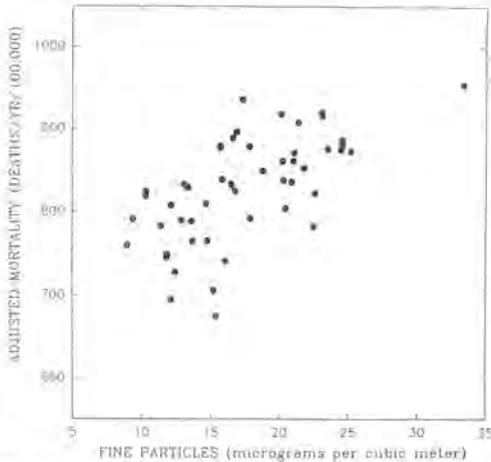


図 12 Age-, sex-, and race-adjusted population-based mortality rates for 1980 plotted against mean fine particulate air pollution levels for 1979 to 1983. Data from metropolitan areas that correspond approximately to areas used in prospective cohort analysis.

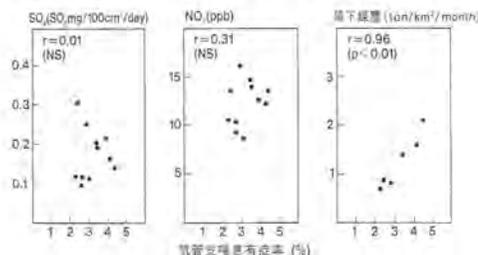
文献43より引用

東京・横浜と新潟の住民を比較すると、慢性咳嗽、喀痰、咽喉刺激、息切れなどの呼吸器症状は前者で有意に多く、また、1秒率（FEV1.0%）も後者に比較して有意に低い⁴⁵⁾。

また、中川らが大気汚染濃度と喘息有症率の関係を調査したところ、SO₂とNO₂濃度と有症率の間に統計的に有意な相関関係は認められなかった。しかし、降下煤塵量と喘息有症率の間には有意な比較的高い正の相関が認められている(図13)⁴⁷⁾。

PMはいろいろな物質の複合体であり、各々、

■ 13 気管支喘息有症率と大気汚染物質との関連（藤枝市）



中川武定 他, 1987.

文献47より引用

工場や自動車などの排出源が各々異なるわけであるから、その化学的組成もPMのサイズも各地域によって異なる。また、同じ地域であっても季節により、あるいは日によってもこれらの要素は異なってくる。したがって、各地域におけるデータを単純に比較するわけにはいかない。喘息に対する影響もそのサイズや化学的組成による影響の差というものを考慮しなければならない⁴⁸⁾。

このように、大気汚染と喘息発作あるいは呼吸器疾患との間に相関を認めるという報告がある一方、有意な相関は認められなかったという報告もある。

1991年の12月にロンドンの中心部で大気中のNO₂濃度の1時間の平均値が通常の季節の5倍の423ppbと歴史的に高い濃度に達したことがあった。しかし、この地区でその時期に一致して、喘息で入院した患者数は普段と変わりなかった(図14)。また、1994年の夏、ロンドンで救急外来を受診した喘息患者の数が通常の季節の約5倍に増加したことがあったが、その時期のO₃濃度とも関係がなく、むしろ雷雨のあった時間内に一致して発作が起り、前日の大気中の花粉数の増加と相関が認められた⁴⁹⁾。

同様の現象はオーストラリアでも認められて

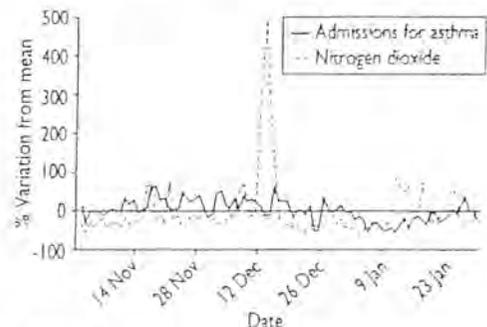


図 14 -Daily admissions for asthma and nitrogen dioxide concentrations in London, November 1991 to January 1992

文献49より引用

いる。晩春のメルボルンで年度を異にして2回にわたって雷雨があったが、この時、喘息発作で救急外来を受診あるいは入院した患者の数は普段の5～10倍に達した。しかし、雷雨の当日あるいはその前後での大気中のO₃、NO₂、SO₂の濃度はむしろ普段より低かった。原因としてはホソムギの花粉が増加によるものと考えられた⁵⁰⁾。

また、ヨーロッパ各国の大都市の多施設が参加して、大気中のPM₁₀、SO₂、NO₂、black smoke (BS)が喘息児のPEFや症状、気管支拡張薬の使用量に与える影響を調査した結果では、影響は認められなかった⁵¹⁾。

米国のフィラデルフィアで1969～1991年の喘息死亡率と主たる大気汚染物質の濃度の経時的推移を比較してみると、O₃、CO、NO₂、PM、SO₂等の濃度は一貫して減少しているが、一方喘息死亡率は1977年の0.68(人口10万対)を底にその後増加を続け、1991年には2.41と著明に増加している。特に都市部の少数民族や黒人の間で死亡率が高い。これらの人々は屋内で過ごす時間が多いので、室内空気汚染の影響も考慮する必要があるかもしれないが、少なくとも喘息死亡率と屋外の大気汚染との関係は認められなかった⁵²⁾。

<おわりに>

大気汚染が生体にどのような影響を与えるか、疫学的にこれを正確に解析することは大変難しい問題である。過去の特定の時期や地域にみられた場合や実験的に作られたように大気汚染の濃度が極端に高い場合はその因果関係は明らかである。しかし、現代のように大気環境基準が敷かれ、汚染物質の濃度が低下してくると、喘息の発症・増悪の引き金となる時の大気汚染物質の濃度のエンドポイントがどこにあるのかその特定はなかなか難しい。

大気中には非常に多くの汚染物質が含まれている。それらの物質の種類や大気中の濃度は地

域によっても異なるし、また、同じ地域であっても季節により、またその時の天候や日によっても微妙に異なってくるであろう。また、疫学調査の対象となる集団に含まれる個体の感受性も各集団によって微妙に違っているかもしれない。したがって、特定の汚染物質を取り上げて、その影響を考えるとさらに解析は困難を増してくる。実際にはこれらの多くの物質や天候などの諸因子が複合的に働いて生体に影響を与えているものと考えられる。また、大気汚染の喘息に与える影響を検討するような場合、個々の患者の使用している薬の種類や使用量が、大気汚染との因果関係をマスクしてしまう可能性も高い。

しかし、これらいろいろな因子に程度の差があるにせよそれらの因子は大きな集団の平均値をとった場合、その平均値の中に収斂されてくるのかもしれない。したがって、今後も地道に疫学調査を続ける必要がある。

これまで、汚染物質が生体に与える影響とそのメカニズムについて多くの実験的・基礎的研究報告がなされてきた。これらの研究は疫学調査に理論的根拠を与えるのもであり非常に重要である。今後、この方面の研究の一層の進展が望まれる。科学の進歩と同時に、近代工業は常に新しい汚染物質を生みだしている。われわれは、今後も環境汚染への監視とその対策を怠ってはならない。

引用文献

- 1) 公健協会：大気汚染物質の状況、公健協会編「大気環境・保健要覧1999」、pp24-45、公害健康被害補償予防協会、東京、1999。
- 2) Salvi S, Frew A, Holgate S. Is diesel exhaust a cause for increasing allergies? Clin Exp Allergy 29:4-8,1999.
- 3) Sheppard D, Saisho A, Nadel JA, et al: Exercise increases sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis

- 123:486-491, 1981.
- 4) McManus MS, Koenig JQ, Altman LC et al. : Pulmonary effects of sulfur dioxide exposure and ipratropium bromide pretreatment in adults with nonallergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 83:619-26, 1989.
 - 5) Hackney JD, Linn WS, Avol EL, et al : Exposures of older adults with chronic respiratory illness to nitrogen dioxide. A combined laboratory and field study. *Am Rev Respir Dis* 146:1480-1486, 1992.
 - 6) Horstman DH, Folinsbee L J, Ives P J et al. : Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10, and 0.12 ppm. *Am Rev Respir Dis* 142:1158-1163, 1990.
 - 7) Scannell C, Chen L, Aris RM et al. : Greater Ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 24-29, 1996.
 - 8) Bylin G, Hedenstierna G, Lindvall T, et al: Ambient nitrogen dioxide concentrations increase bronchial responsiveness in subjects with mild asthma. *Eur Respir J* 1:606-612, 1988.
 - 9) Hazucha MJ, Ginsberg JF, McDonnell WF, et al: Effects of 0.1ppm nitrogen dioxide on airways of normal and asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 54:730-739, 1983.
 - 10) Horstman DH, Folinsbee L J, Ives P J et al. : Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10, and 0.12 ppm. *Am Rev Respir Dis* 142:1158-1163, 1990.
 - 11) Ohta K, Yamashita N, Tajima M, et al : Diesel exhaust particulate induces airway hyperresponsiveness in a murine model: Essential role of GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol* 104:1024-1030, 1999.
 - 12) Sandstrom T, Stjernberg N, Andersson MJ ,et al: Cell response in bronchoalveolar laverage fluid after exposure to sulfur dioxide: A time-response study. *Am Rev Respir Dis* 140:1828-1831, 1989.
 - 13) Jorres R, Nowak D, Grimminger F, et al: The effect of 1 ppm nitrogen dioxide on bronchoalveolar lavage cells and inflammatory mediators in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 8:416-424, 1995.
 - 14) Aris RM, Christian D, Hearne PQ, et al : Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Review Respir Dis* 148:1363-72, 1993.
 - 15) Scannell C, Chen L, Aris RM et al. : Greater Ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 24-29, 1996.
 - 16) Devalia JL, Sapsford RJ, Cundell DR, et al: Human bronchial epithelial cell dysfunction following in vitro exposure to nitrogen dioxide. *Eur Respir J* 6:1308-1316, 1993.
 - 17) Kienast K, Knorst M, Lubjuhn S, et al: Nitrogen dioxide-induced reactive oxygen intermediates production by human alveolar macrophages and peripheral blood mononuclear cells. *Arch Environ Health* 49:246-250, 1994.
 - 18) Hiura TS, Kaszubowski MP, Li N, et al : Chemicals in diesel exhaust particles generate reactive oxygen radicals and induce apoptosis in macrophages. *J Immunol* 163:5582-5591, 1999.
 - 19) Devalia JL, Campbell AM, Spasford RJ, et al : Effect of nitrogen dioxide on synthesis of inflammatory cytokines expressed by human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 9:271-278, 1993.
 - 20) Devlin RB, McKinnon KP, Noah T, et al: Ozone-induced release of cytokines and fibronectin by alveolar macrophages and airway epithelial cells. *Am J Physiol* 266:L612-L619, 1994.
 - 21) Takahashi N, Yu XY, Schofield BH, et al: Expression of ICAM-1 in airway epithelium after acute ozone exposure in the mouse. *J Appl Physiol* 79:1753-1761, 1995.
 - 22) Bayram H, Devalia JL, Sapsford RJ, et al: The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18:441-448, 1998.
 - 23) Bayram H, Devalia JL, Khair OA, et al: Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of

- nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 102:771-782, 1998.
- 24) Ohtoshi T, Takizawa H, Okazaki H, et al: Diesel exhaust particles stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 101:778-785, 1998.
- 25) Takizawa H, Ohtoshi T, Kawasaki S, et al: Diesel exhaust particles induce NF- κ B activation in human bronchial epithelial cells in vitro: Importance in cytokine transcription. *J Immunol* 162:4705-4711, 1999.
- 26) Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T, et al: Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine. *Am J Respir Crit Care Med* 156:36-42, 1997.
- 27) Diaz-Sanchez D, Tsien A, Casillas A, et al: Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. *J Allergy Clin Immunol* 98:114-123, 1996.
- 28) Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, et al: Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 102:539-554, 1998.
- 29) 宮本昭正, 松村行雄, 児玉太郎, 他: 亜硫酸ガス曝露の経気道感作に及ぼす影響. *アレルギー* 17: 179-82, 1968.
- 30) Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, et al: Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 77:616-623, 1986.
- 31) Takafuji S, Suzuki S, Koizumi K, et al: Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 79:639-645, 1987.
- 32) Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J et al.: Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 158:2406-2413, 1997.
- 33) Diaz-Sanchez, Garcia MP, Wang M, et al: Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 104:1183-1188, 1999.
- 34) Harkonen H, Nordman H, Korhonen O. et al: Long-term effects of exposure to sulfur dioxide. Lung function four years after a pyrite dust explosion. *Am Rev Respir Dis* 128:890-893, 1983.
- 35) Segala C, Fauroux B, Just J, et al: Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J* 11:677-685, 1998.
- 36) Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP. et al: Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. *Eur Respir J* 13:257-265, 1999.
- 37) Sunyer J, Spix C, Querel P, et al: Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA project. *Thorax* 52:760-765, 1997.
- 38) Jamason PF, Kalkstein LS, Gergen PJ. et al: A synoptic evaluation of asthma hospital admissions in New York city. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1781-1788, 1997.
- 39) Burnett RT, Dales RE, Raizenne ME et al.: Effects of low ambient levels of ozone and sulfates on the frequency of respiratory admissions to Ontario hospitals. *Environ Res* 65:172-194, 1994.
- 40) Schwartz J, Slater D, Larson TV et al. : Particulate air pollution and hospital emergency room visits for asthma in Seattle. *Am Rev Respir Dis* 147:826-831, 1993.
- 41) Romieu I, Meneses F, Ruiz S, et al.: Effects of air pollution on the respiratory health of asthmatic children living in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med* 154:300-307, 1996.
- 42) Wordley J, Walters S, Ayres JG : Short term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 54:108-116, 1997.
- 43) Pope CAJ , Thun MJ, Namboodiri MM, et al.

- :Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 151:669-674, 1995.
- 44) Jammes Y, Delpierre S, Delvolgo MJ et al. : Long-term exposure of adults to outdoor air pollution is associated with increased airway obstruction and higher prevalence of bronchial hyperresonance. *Arch Environ Health* 53:372-377, 1998.
- 45) Huber TE, Joseph SW, Knoblock E, et al : New environmental respiratory diseases (Yokohama asthma). *Arch Industr Hyg* 10:399-408, 1954.
- 46) Oshima Y, Ishizaki T, Miyamoto T et al: Air pollution and respiratory diseases in the Tokyo-Yokohama area. *Am Rev Respir Dis* 90:572-581,1964.
- 47) 中川武正、伊藤幸治、奥平博一、他：静岡県藤枝市における成人気管支喘息の有症率調査。日胸疾会誌 25：873-879。1987。
- 48) Tiittanen P, Timonen KL, Ruuskanen J, et al : Fine particulate air pollution, resuspended road dust and respiratory health among symptomatic children. *Eur Respir J* 13:266-273,1999.
- 49) Anderson HR, Atkinson R, Limb ES, et al: Epidemic of asthma was not associated with episode of air pollution. *BMJ* 312: 1606-1607,1996.
- 50) Bellomo R, Gigliotti P, Treloar A, et al: Two consecutive thunderstorm associated epidemics of asthma in the city of Melbourne. The possible role of rye grass pollen. *Med J Aust* 156:834-837, 1992.
- 51) Roemer W, Hoek G, Brunekreef B, et al: Daily variations in air pollution and respiratory health in a multicentre study: the PEACE project. *Eur Respir J* 12:1354-1361,1998.
- 52) Lang DM, Polansky M. : Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N Engl J Med* 331:1542-1546,1994.

特別講演

職業アレルギーのサーベイランス

村上 正孝

茨城産業保健推進センター

はじめに

わが国において、職業アレルギーの症例および原因となるアレルゲンについての報告は数多くある。しかし、例えば職業性喘息あるいは接触皮膚炎の患者が全国的に、あるいは業種別に、どれぐらいいるのかという類の報告はきわめて少ない。このように職業性疾患の罹患の動向が、現に産業保健に携わる者の目に見えてこない。7年前から全国の都道府県に労働福祉事業団によって産業保健推進センターが設置されてきた。しかしながら私の勤めている茨城産業保健推進センターに職業病に関連した相談がほとんど寄せられない。その背景には顕在化し難い職業病をとりまく状況があるからではないかと思う。そこで職業性の喘息、接触皮膚炎のケースが茨城県において実際、業務上疾病としてどのくらいあるものか検討することにした。

わが国の職業病統計データ

わが国の職業病統計データは以下の二つである。一つは事業所において休業4日以上業務による傷病が発生した場合、監督署に届出な

ければならないケースのデータ¹⁾である。もう一つは労働者が労働災害の認定をうけるために監督署に申請して、業務上と認定されたケースのデータ²⁾である。茨城県で労災と認められた職業性疾病被災労働者数(10年度分)は約300件で、その2/3は傷害によらない腰痛である。本学会の話題の中心である職業性喘息、アレルギー性皮膚炎の申請はみられず、化学物質等による疾病のうち労働大臣の定めの項目に含まれる2件は有機リン化合物の中毒と塩素系洗剤による皮膚と目の炎症であった。

しかし大手の製造業ではあるが、三十年ちかく嘱託産業医の業務を行ってきた私の経験においても、化学熱傷、接触皮膚炎のケースにときどき出会ったものである。また筋骨格系の作業関連疾患などで会社には報告しないで病院通いをしながら働く女子パートタイマーが、かなり多かったことを思い出す。

実際に職場で起きている健康被害と労働災害として認定された業務上疾病との間に件数上、著しい格差があり過ぎるのではないか。私自身の経験でもそのように推測されるのである。それが事実ならば、産業保健管理の立場から、このような事実を見逃すわけにはいかない。統計上わが国の労働災害の件数は横ばいであることがよく強調されるが、統計上、顕在化していないケースを含めた場合、そのように言いきってよいのだろうか。

〒310-0021

水戸市南町1-3-35

茨城産業保健推進センター(水戸市南町第一生命ビル4F)

村上 正孝

わが国の職業性疾病の被災労働者数の推定

そこで、米国の職業病統計のデータ⁴⁾からわが国の職業性疾病の被災労働者数を推定してみよう。

米国の労働統計局 (Bureau of Labor Statistics) は事業所に労災のケースの報告を求めて統計データを作成している。その目的は各業種に特有な健康リスクの種類と大きさを推定し、労災防止・予防に行政が役立てるためである。

職業性疾病件数は1984年には12.5万件であり、1989年には19万件であった。米国労働省は実際はこの2倍あると推定している。なお、職業性皮膚障害は1995年には6.4万件と報告⁵⁾されている。

ここにおいて、わが国の職業性疾病被災労働者数を推定してみよう。

米国の人口は2.6億人、日本の人口は1.2億人であり、日本も米国と同じ発生率で職業性疾病の災害が発生していると仮定すれば、19万件/2.6億×1.2億=8.8万件発生していることになる。しかし、実際にわが国の職業性疾病被災労働者数は前述した茨城県において約300件が県人口300万人で発生しているわけで、この発生率で全国的 (人口1.2億) に発生したとすれば300/300万×1.2億=1.2万件ということになり、多く見積っても全国的に約2万件発生しているということになる。単純に計算して、8.8-2=6.8万件が労災件数として把握されていないことになる。

しかも平成10年度の茨城県の約300件の職業性疾病のなかには喘息は皆無である。職業性喘息は成人喘息のうち2から15%含まれると報告⁶⁾されている。接触皮膚炎などは極めてありふれた職業病でもあるのに何故、ほとんどの被災者が申請しないのか不思議である。

米国にはSENSOR (Sentinel Event Notification Systems for Occupational Risk) なる職業性疾病サーベイランスシステムが

1980年代末からいくつかの州で稼働している⁷⁾。これは米国疾病対策センター (Centers for Disease Control) と国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health) の共同事業であるサーベイランスシステムである。このシステムに登録された指定医が、そのクリニックを受診した職業性喘息、接触皮膚炎などの指定された職業性疾病被災のケースをセンターに登録する。センターはその報告を受けて産業保健上、適切に必要な措置をとる。

最も新しいSENSORによる職業病統計の報告⁸⁾では、カリフォルニア (人口3200万人) マサチューセッツ (610万人)、ミシガン (980万人)、ニュージャージー (810万人) 総人口5600万人の4つの州において1993~1995年の3年間に1101例の職業性喘息を特定している。その結果、19%が就業した職業で喘息が憎悪した者、残る81%が新しい職業によってはじめて喘息をおこした者ということであった。

全国病院退院者調査 (National Hospital Discharge Survey)⁹⁾によれば、米国全土における喘息入院患者の推定数は1993~1994年において46.6万人と報告されている。上記の四つの州における人口は全国人口の22%に相当するため、46.6万人×0.22=10万人の喘息患者が入院したことになる。従って、この3年間に罹患した職業性喘息1101人は、1101/100,000/3×100=0.4%となり、全喘息患者の0.4%を占めることになる。

前述の職業性喘息患者は喘息患者総数の2~15%であることと比べると少ないといえるが、米国ではこれだけの件数は確実に職業性喘息患者として把握され、その患者に対して補償および配置転換を含む作業条件の改善を事業主は指示、指導されるようだ。さらに被災労働者の発生した事業所における作業環境調査、類似の被災労働者を発見するために特殊健診なども実施しているという。

わが国においても職業性喘息の患者数の把握作業を始めるべきではないかと思う。

茨城県の特定の病院における喘息および接触皮膚炎の発生についての検討

ちなみに茨城県にある病床数300の鹿島労災病院に、1996年から1999年の4年間に入院した気管支喘息および肺臓炎の入院患者162名のうち、喘息の危険因子に暴露される可能性のある職業歴すなわち、製造工（製鋼工、金属加工、金属雑貨製造、半導体製造、石英ガラス加工、自動車修理工、自動車解体、整備工、塗装工、組立工、ミシン工、和服仕立工、外壁材製造、瓦製造工）、化学工業（インキ製造、アンモニア系・薬・感光液等化学品製造工、油脂加工製品）、建設業（大工、木工工、土木作業員）、石工、鉞夫、農耕作業者（米作、ピーマン・菊・トマト等ハウス栽培）、漁労業者、水産物加工（アンチョビ）、クリーニング工、看護婦、看護助手、化粧品販売、清掃業などの職業歴のある者98名について主治医に喘息の発症時期、職業または作業との関連の有無、そして推定される発症原因物質〔アレルギー〕などについて、カルテをもとにレトロスペクティブな調査を依頼した。その結果、職業との関連が疑われる5症例が拾い出された。これらのケースについて業務上外の認定作業までこぎつけるには、原因物質の特定さらに作業環境での患者の暴露状況などの調査が必須となる。しかし、ここで原因究明の調査をやらなければ患者の働いていた事業所において、当該疾病の発症予防の対策は立てられない。是非とも原因を特定する必要があることは多言を要しない。

一方、鹿島労災病院の皮膚科、筑波大学病院の皮膚科さらに日立市の島田外科皮膚科医院に昨年度訪れた接触皮膚炎の患者数を調べたところ、労災病院では19例、大学病院11例であるのに対して、町の医院に21例もの職業性皮膚炎の患者が訪れていた。

この事実は職業性皮膚炎の多くは大病院ではなく、町の有能な医院に被災労働者は訪ねるのが通例であることを示している。

職業性疾病被災労働者の発見

このような健康被害をみつける機会には二つの場面がある。一つは労働者に対して事業主がやらねばならない特殊健診と一般健診である。健診に際して医師は労働者を診察するかたわら、現症、既往歴、職歴を聴き取る。一方、労働者はこの機会に自らの健康状態を健診担当医に話し、ときには健康障害と作業環境、作業内容との関連についても伝えることができる。さらに労働安全衛生法によれば、その事業所の産業医は労働者個々人の就業上の注意を事業主に勧告することができる。

大企業はさておき、規模の小さい事業所は健診の受診率が低く、労働災害の発生率は高くなる傾向がある。加えて、その健診の中身も、通り一遍の集団検診による検査値だけを基準に従ってふるい分けただけの健康診断で終わることも多いであろう。これでは業務と関連する異常所見を見逃す恐れがある。監督署に報告される特殊健診結果報告にもとづく有所見率は、私の実感としてはいかにも低い。

重要なのは健診の対象となる労働者が健診担当医とともに、労働災害の防止、快適職場の確保のために、自らの心身の健康状態と前回の健診以降、その時点までの職場の労働条件あるいは過去の出来事までも医師に情報を伝え判断をおおぐべきなのだ。決して異常所見とは諸検査値が異常な者のみを指すだけではない。しかし労働者は実際は使用者の評価を気にして、健康被害が軽症のうちは積極的に上述のような行動は起こさないものだ。現在導入がすすめられている労働安全衛生マネジメントシステムにおけるリスクアセスメントの主役は作業現場で作業している労働者自身であることに思いをめぐらせば、労使ともに、通り一遍の健康診断のやり

方で労災防止ができると思うのは甘いことに気付くはずだ。

業務上疾病を見つけ出す、もう一つの場面は労働者が受診する医療機関である。そこで医師は傷病がおきた原因を明らかにするために、その背景にある労働条件を常に意識して診療する態度と産業保健管理技法に精通していることが重要である。目の前にある病態の治療にのみ対応しているかぎり、現状のような少ない労災件数の状況は変わるまい。

現在、健康保険組合の経済的逼迫状況が深刻化している。労災保険が本来、手当すべきケースについても健保が給付を担っている状況がある。健保からそれはお門違いではないかという声が遠からず起きてくるのではないか。その結果、労災となるケースが顕在化してくる可能性もあるものと私はみているが、そのような待ちの姿勢では消極的過ぎると思う。

職業性疾病のサーベイランスシステム構築の必要性

繰り返しになるが、このような状況を放置しておくことは現実に起きているであろう労働災害の発生頻度、重篤度を過小に評価することになっており、労働災害の防止・予防そして快適職場の構築を目指す産業保健活動を推進する上で大変障碍となっている。現実は何が起きているかを明らかにすることによって社会的ニーズは喚起され、遅滞ない、適切な対策が求められるものだからである。労働安全衛生法制定の過程において、職場における各種の有害要因による健康被害が多発し、社会問題化して、はじめてこれに対応する予防規則の制定、指針の策定などが実施されてきた。しかし、より手前の段階で対策はとられるべきである

ここにおいて、実際に労働現場で起きている健康被害のケースを知るための情報収集のサーベイランスシステムの構築を、社会はより緊急性をもって求めるべきであると考えらる。

わが国で現行稼働している傷病サーベイランス

わが国では、現在、環境庁の大気汚染にかかわる環境保健サーベイランスシステムと厚生省の感染症サーベイランスシステムが行政によって稼働されている⁹⁾。

前者¹⁰⁾は大気環境の変化とその地域住民の健康影響との関連を、より早期の段階から把握検討できる情報収集のシステムとして構築され、ここ数年稼働されている。これによって全国の大気汚染濃度の異なる36保健所管内のNO₂やディーゼル排ガス由来のSPMなどの大気汚染濃度とその管内に居住する三才児約8万人を対象にした呼吸器症状の有症率の変動をつきあわせて、その関連を定期的、継続的に追求しようとするものである。現在地域の大気環境汚染濃度の地域的分布と時間的変動はかなりの精度で把握されるようになり、調査対象となる児童の居住する住所が特定できれば、その児童の大気汚染暴露レベルが推定可能となり、大気汚染濃度と有症率との関連がかなりの精度で検討できる体制となってきた。

一方、厚生省が昭和56年来、稼働している感染症サーベイランスシステム¹¹⁾は行政が疫学的対策をとるために現在なくてはならぬシステムとなっている。4000の医療機関による患者情報、約200の検査・医療機関による病原体検査情報は全国の都道府県、指定都市で解析され、その結果を厚生省は全国統計として公表する。患者情報は定点医療機関の感染症患者数の変動を用いる。これは地域における感染症の急速な増減傾向を罹患率でなく患者数の時間的な推移で十分に把握できるものとの考えにもとづいているわけだ。

この二つのサーベイランスシステムは一般公衆を対象にしたものであり、行政が責任をもって公衆の健康保持を維持するための効果的なツールとして、どこからの反対もなくうけいれられている。

欧米の職業性疾病のサーベイランスシステム。米国では前述したSENSORなる職業性疾病のサーベイランスシステムがある。、ミシガン州では、それ以前の2年間、喘息や肺炎が18例の報告しかなかったが、この登録制が導入された1987年の1年間で101例、さらに1993～1995には3年間で446というように登録患者数は増加している¹⁰⁾。英国ではSWORD (Surveillance of Work related and Occupational Respiratory Disease) なるシステムが1989年から胸部疾患学会と産業衛生学会の医師が健康安全局のサポートを得て稼働している。最初の年、職業性と思われる1477例の呼吸器疾患が登録され、喘息や肺炎の頻度、性差、職種、地域などのデータが蓄積された¹⁰⁾。さらに1992年からは職業性胸部疾患の専門医と抽出された地域の医師からの報告により、全国レベルでの喘息の発症原因および業種による職業性喘息の発生率の動向を推定している。例えば1995～1997年において原因物質としては第一位は穀物の粉、木塵、実験動物などの有機物で人口10万当たり113、次はイソシアネート、グルタルアルデヒドなどの化学物質で89などであり、業種別では1992～1997年で、塗装137、パン屋96、化学工業64などと続く。また目につくものとして1991年以來、年々ラテックスによる喘息が増加している。このシステムでの推定数は実際の1/3から1/2に相当するという¹⁰⁾。

おわりに

職業病発生のサーベイランスシステムを構築した場合、使用者と労働者の利害が大きく食い違うのであろうか。この問題は事業主である使用者と労働災害を受ける労働者との話し合いに基本的には任せるべきものであろうか。私は本来、行政が関与し構築すべき課題であると思う。労働安全衛生法の理念を実現しようとする立場からは労働者の健康確保は産業活動の重要な基

本である。労働現場で何が起きているのか、これを個々のケースについて把握するだけでなく、包括的な視野で把握する安全衛生のサーベイランスシステムの構築を急がねばなるまい。サーベイランスの結果、得られた確かな情報に基づいて、個々の業種、事業所など、各種の場面でリスクアセスメントの優先順位が明確に定められ、就業前健診による当該業務不適格者の検出、作業環境中のリスクの除去、低減措置などの効果的な対策を現在より、もっと手前で行なえるようになることを期待したいものだ。

現在、日本産業衛生学会の職業性呼吸器疾患研究会とアレルギー・免疫毒性研究会ではそれぞれ関連するケースを症例集として登録する試みを始められた。必ずしも全国的なサーベイランスシステムの構築を目指されているわけではないと考えるが、埋もれた健康被害を掘り起こし労働現場で何が起きているかを知る意味で、大変画期的な試みだと考える。

文 献

- 1) 労働省労働基準局、各年度 労働衛生のしおり
- 2) 未公表
- 3) American Public Health Association. Part I: Strategies for Prevention, Occupational Diseases and Injuries, Surveillance, Weeks J. et al. ed. Preventing Occupational Disease and Injury. Baltimore: Reese Press, 1991; 16-31.
- 4) Kaufman J. et al. Occupational Skin Disorder in Washington State, 1989 Through 1993: Using Workers' Compensation Data to Identify Cutaneous Hazards. Am J Public Health 1998; 88 : 1047-1051.
- 5) 中沢次夫. 職業性喘息. 医学のあゆみ 1997 ; 180(1): 29-33.
- 6) Baker EL. IV. Sentinel Event Notification System for Occupational Risks (SENSOR): The Concept. Am J Public Health 1989; 79, Supplement; 18-20.
- 7) Jajosky RAR et al. Surveillance of Work-Related Asthma in Selected U.S. States Using Surveillance

- Guidelines for State Health Departments-
California, Massachusetts, Michigan, and
New Jersey, 1993-1995. MMWR 1999; 48(SS-3) ;
1-20.
- 8) Mannino DM, et al. Surveillance for Asthma-
United States, 1960-1995. MMWR April 24,
1998/47(SS-1); 1-28.
- 9) Murakami M. Environmental Health Surveillance
System for Monitoring Air Pollution
.Environmental Sciences. 1996 4(1): 1-11.
- 10) 環境庁環境保健部. 平成9年度大気汚染に係わる環境
保健サーベイランス調査報告. 平成11年10月. 1999.
- 11) 厚生統計協会. 国民衛生の動向 1999,46(9);
- 12) 日下幸則. 職業性アレルギーと免疫中毒学の接点ー研
究の国際的動向. 第65回日本産業衛生学会シンポジ
ウム 産業医学 1992; 34(7): 663-666.
- 13) Taylor AN. Non-malignant Diseases 8 Asthma,
McDonald C ed. Epidemiology of Work Related
Diseases. London:BMJ publishing Group, 2000;
149-174.

謝辞 本論文作成にあたり、患者調査にご協力いただいた
鹿島労災病院佐藤重明院長、同病院皮膚科藤田裕介
医長、筑波大学大塚藤男教授、島田外科皮膚科医院
島田理院長に深く感謝します。なお、福井医科大学
日下幸則教授に職業性疾病にかかわるサーベイラン
スシステムの国際的動向をご教示いただきました。

環境因子と免疫グロブリン —— 環境化学物質と抗体 ——

藤巻 秀和

独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域生体防御研究室

1. はじめに.

われわれの生活空間においてアレルギー反応に影響を及ぼすと考えられる環境因子としては、花粉、ダニ、カビなどの生物的因子、大気汚染物質、農薬、洗剤、化粧品などの化学的因子、紫外線、音、電磁波などの物理的因子が挙げられる。中でも、化学的因子としての環境化学物質は量、種類ともに増加の一途を辿っている。そこで、本報では、環境中に無意識のうちに放出されている化学物質とアレルギー・免疫応答において重要な役割を果たしている抗体、免疫グロブリンの産生に関する最近の知見について概括する。

2. 大気汚染物質と免疫グロブリン

大気汚染物質としてのディーゼル排気微粒子 (DEP) を卵白アルブミン (OVA) 抗原と共にマウスに腹腔内投与すると抗原特異的IgE産生の亢進がみられることはすでに15年前に報告された¹⁾。その後、DEPをOVAと共に気管内投与、あるいは点鼻投与しても同様にIgE産生

の増加が認められた。DEPは、IgEのみならずマウスではIgG1抗体の産生も増強した。また、抗原としてはOVA以外にもダニ抗原、スギ花粉抗原を用いたときにもDEPのIgE産生の増強効果はみられている。したがって、仮にDEPと同時に吸入する可能性がある場合には、あらゆるアレルゲンに対するIgE産生を増強できると推察される。このようなDEPと同様なIgE産生の増強作用については、やはり粒子状物質に含まれる石炭燃焼生成物としてのフライアッシュや火力発電所からの石油燃焼産物である residual fly ashなどにもみられることが報告されている^{2,3)}。しかしながら、増強作用を示すその成分については、後者のフライアッシュ類ではAl, Si, V, Niなどの金属成分が活性を担っていることが示唆されているが、DEPではコアとしてのカーボン分子に結合している芳香族炭化水素類に多くの活性が存在することが示され、IgE産生増強のメカニズムは、粒子状物質の組成の違いにより異なるのかもしれない。

ヒトボランティア健康人へのDEPのみの点鼻投与では鼻洗浄液中でIgE量の増加がみられ他のIgG、IgA、IgMでは変化はみられなかった⁴⁾。ブタクサ花粉症患者へのDEPとブタクサ花粉抗原の点鼻投与では、抗原のみを点鼻投与した患者に比べ明らかに高い抗原特異的IgE量の増加がみられた⁵⁾。また、IgG4抗体量の増加もみら

〒305-8506

茨城県つくば市小野川16-2

独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域生体防御研究室

藤巻 秀和

TEL: 0298-50-2518

れている。DEPは、抗原と共に投与されるとマウスでもヒトでもIgE産生を増強する働きが強いことが示唆された。

次に、ヒトが感作される可能性が非常に少ないkeyhole limpet hemocyanin (KLH)を花粉症患者に投与すると、抗KLH IgG、抗KLH IgA産生は誘導されたが、抗KLH IgE産生は誘導されなかった⁶⁾。ところが、花粉症患者にDEPをKLH感作の1日前に点鼻投与する操作を繰り返すと花粉症患者では鼻洗浄液中の細胞での抗体産生において μ 鎖から ϵ 鎖へのスイッチングがおこりKLHに対するIgE産生が誘導された。これらの研究から、DEPは遺伝的な背景を超えて作用すること、つまり健常人をアトピー体質にすることは難しいが、アトピー体質などの遺伝的素因があればいろいろなアレルゲンに対するIgE産生を誘導されやすくすることが示唆された。

われわれが実際に吸入暴露されるのはディーゼル排気粒子のみではなく、低濃度のNO₂やO₃などのガス状化学物質と共にである。表1には、動物にディーゼル排気ガス(粒子状物質+ガス状物質)を吸入させてその抗体産生について検

索した結果をまとめたものである。CD-1マウスを用いた80年代の動物実験では、影響がみられないとの報告と血中での凝集抗体価の低下がみられた報告がある^{7, 8)}。90年代後半の報告では、抗原特異的なIgEやIgG1抗体産生の増強がみられている⁹⁻¹²⁾。これらの結果から、粒子濃度としては、1 mg/m³の濃度がIgE産生に影響を与える最小濃度の可能性が推測されるが、暴露期間の長さは必ずしもIgE産生の増強に比例していない。ディーゼル排気暴露の影響を評価するときの残されている動物実験での問題点としては、ディーゼルエンジンからのディーゼル排気ガスを直接清浄空気で希釈して動物に暴露しているために実際の大气中の粒子状物質とガス状物質の比率よりガス状物質濃度が高いディーゼル排気ガスを吸入していること、また、現在は環境基準を満たしているSO₂ガスなども含んだ暴露になっていることである。更に、暴露される側の感受性要因についてはほとんど研究されていないことである。

3. 低分子化学物質と免疫グロブリン

主に職業性の暴露に関係する化学物質の中で

Table 1 Effects of diesel exhaust on antibody production

Mouse strain	Exposure	Effect	Reports
CD-1	3.5 mg/m ³ for 6 months	Anti-SRBC AFC →	Bice et al. (1985)
CD-1	2 mg/m ³ for 6 months	HA ↓	Hahon et al. (1985)
BALB/c	6 mg/m ³ for 3 weeks	Ag-specific IgE ↑ Ag-specific IgG & Total IgE →	Fujimaki et al. (1997)
ICR	3 mg/m ³ for 40 weeks	Ag-specific IgE & IgG ₁ →	Takano et al. (1998)
C3H/HeN	1 mg/m ³ for 12 weeks	Ag-specific IgE & IgG ₁ ↑	Miyabara et al. (1998)
C3H/HeN	3 mg/m ³ for 5 weeks	Ag-specific IgE & IgG ₁ ↑	r

↑, Enhancement ↓, Suppression →, No difference

呼吸性アレルゲンと接触性アレルゲンについてその免疫グロブリン産生の誘導を調べると表2に示すように、呼吸性アレルゲンに含まれるTMA、PA、MDIはIgE産生を誘導する作用が強く、接触性アレルゲンに含まれるDNCBやOXはIgG2a産生を誘導する作用が強いことが明らかとなった¹³⁻¹⁵。IgE産生が誘導されるか、IgG2a産生が誘導されるかは、接触性アレルゲンを吸入感作してもIgE産生は誘導されにくいことから、感作経路よりも化学物質のアレルゲン性そのものの問題と考えられる。このように感作性の強い化学物質は、ハプテンとして直接取り込まれた生体のたんぱく質と複合体をつくることにより異物と認識され抗原提示細胞に取り込まれて情報が免疫グロブリン産生へと繋がっていくものと考えられている。また、化学物質の中にはプロハプテンとして生体に取り込まれた後に解毒機構などで代謝され、その代謝産物が生体内の蛋白質と複合体を形成し抗原提示細胞に異物として認識される可能性も指摘されている。しかしながら、抗原情報伝達系におけるTh1/Th2誘導の区分けには抗原ペプチドのMHC分子との結合強度、あるいは、MHC-ペプチド-TCR分子との結合強度が作用することが示唆されており、呼吸性アレルゲンと接触性アレルゲンとの抗原情報伝達がどのように異なることがTh1タイプとTh2タイプを規定するのか不明である。

4. ダイオキシンと免疫グロブリン

史上最強の毒物として、また環境中での内分泌攪乱物質として社会的な問題となっているダイオキシンと免疫応答については、すでに数多くの研究が行われ、表3に示すように胸腺の萎縮、脾臓における抗体産生細胞数の減少、CD4⁺CD8⁻リンパ球の減少、細胞傷害活性の抑制などが報告されている¹⁶⁻²⁰。TCDD投与の方法は、腹腔内(ip)投与か消化管内(ig)投与で行われており、量-反応関係を調べたTCDD投与量のうち下線が引いてあるのが影響がみられた量である。しかしながら、これまでの報告ではアレルギー反応についてどのような影響をうけるのか明らかでない。われわれは、conventionalな環境で飼育するとアトピー性皮膚炎様症状を示すNC/Ngaマウスを用いてダイオキシンの1回経口投与のアトピー性皮膚炎症状誘導・増悪、あるいはIgE産生への影響について検討した。ダイオキシンのみ、あるいはダイオキシンとOVA抗原の2回投与では、皮膚炎の症状は誘導されなかった。しかしながら、ダイオキシンをOVA抗原と同時に投与したときには、有意な抗OVA IgEと抗OVA IgG1産生の低下がみられた。また、Th1タイプの抗体であるIgG2a産生の抑制も認められ、Th1とTh2の両タイプの抗体産生の抑制が明らかとなった。ダイオキシンによるこのような免疫抑制が細胞内での受容体であるAh受容体に依存的

Table 2 Induction of Th1- and Th2- type immune responses

Th1 (IgG _{2a})	Th2 (IgE)
2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)	Trimellitic anhydride (TMA)
Oxazolone (OX)	Phthalic anhydride (PA)
	Diphenylmethane-4,4-diisocyanate (MDI)

Table 3 Immunosuppressive effects of TCDD in mice

Mouse strain	TCDD exposure	Doses ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Effects	Reports
C57BL/6 C3H/HeN DBA/2 AKR	ip	<u>1.2</u> , <u>6.0</u> , <u>30</u>	Thy wt ↓ PFC ↓ ↓ ↓ → → → →	Vecchi et al. (1983)
C57BL/6	ig	<u>0.2</u> , <u>1.0</u> , <u>2.0</u> , <u>5.0</u>	Thy wt → PFC ↓ CD4CD8* ↓	Kerkvliet & Brauner (1990)
B6C3F1	ip	<u>0.1</u> , <u>1.0</u> , <u>10.0</u>	NK → Anti-SRBC PFC ↓ Anti-TNP-Ficoll PFC ↓ Anti-TNP-LPS PFC →	Honse et al. (1990)
B6C3F1	ip	<u>0.1</u> , <u>0.3</u> , <u>1.0</u> , <u>3.0</u> , <u>10.0</u> , <u>30.0</u>	Anti-SRBC PFC ↓ CD4CD8* →	Smalowicz et al. (1994)
B6C3F1	ip	<u>1.0</u> , <u>3.0</u> , <u>10.0</u> , <u>30.0</u>	Thy wt ↓ Sp wt ↓ Anti-SRBC PFC ↓ Anti-TNP-LPS PFC ↓	Smalowicz et al. (1996)
C57BL/6	ig	15.0	CTL ↓ IFN- γ , IL-2 ↓ IL-4, IL-6 → IgG _{2a} ↓ IgG ₁ →	Kerkvliet et al. (1996)

↓, Suppression ; →, No difference

な反応であるか否かについては結論がでていない。

5. おわりに

環境因子の中でも化学的因子に焦点をあてて免疫グロブリンとの関わりについて最近の知見をまとめた。われわれのまわりには便利さを追求して数多くの化学物質が存在するにもかかわらず、それら化学物質の相加、相乗作用などについてはほとんど研究されていない。アレルギー疾患が増えている、化学物質に対する過敏症が増えているといわれているが化学物質がどの程度関与しているのかその実態は不明である。

参考文献

- 1) Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, et al. Adjuvant activity of diesel exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:616-23.
- 2) Fujimaki H, Hirano S, Takenaka S, et al. Enhanced IgE antibody production in mice injected with fly ash. *Int Archs Allergy appl Immunol* 1986;80:127-31.
- 3) Lambert A L, Dong W, Winsett D W, et al. Residual oil fly ash exposure enhances allergic sensitization to house dust mite. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;158:269-77.
- 4) Diaz-Sanchez D, Dotson A R, Takenaka H, et al. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE

- messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994;94:1417-25.
- 5) Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, et al. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhanced in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a TH2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-13.
 - 6) Diaz-Sanchez D, Penichet-Garcia M, Wang M, et al. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosal. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1183-8.
 - 7) Bice D E, Mauderly J L, Jones R K, et al. Effects of inhaled diesel exhaust on immune responses after lung immunization. *Fund Appl Toxicol* 1985;5:1075-86.
 - 8) Hahn N, Booth J A, Green F, et al. Influenza virus infection in mice after exposure to coal dust and diesel engine emissions. *Environ Res* 1985;37:44-60.
 - 9) Fujimaki H, Saneyoshi K, Shiraiishi F, et al. Inhalation of diesel exhaust enhances antigen-specific IgE antibody production in mice. *Toxicology* 1997;116:227-33.
 - 10) Takano H, Ichinose T, Miyabara Y, et al. Inhalation of diesel exhaust enhances allergen-related eosinophil recruitment and airway hyperresponsiveness in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;150:328-37.
 - 11) Miyabara Y, Ichinose T, Takano H, et al. Diesel exhaust inhalation enhances airway hyperresponsiveness in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:124-31.
 - 12) Miyabara Y, Takano H, Ichinose T, et al. Diesel exhaust enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1138-44.
 - 13) Dearman R J, Basketter D A, Kimber I. Variable effects of chemical allergens on serum IgE concentration in mice. Preliminary evaluation of a novel approach to the identification of respiratory sensitizers. *J Appl Toxicol* 1992;12:317-23.
 - 14) Dearman R J, Kimber I. Divergent immune responses to respiratory and contact chemical allergens: antibody elicited by phthalic anhydride and oxazolone. *Clin Exp Allergy* 1992;22:241-50.
 - 15) Kimber I, Dearman R J. Cell and molecular biology of chemical allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997;15:145-68.
 - 16) Vecchi A, Sironi M, Canegrati A, et al. Immunosuppressive effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in strains of mice with different susceptibility to induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *Toxic Appl Pharmacol* 1983;68:434-41.
 - 17) Kerkvliet N I, Brauner J A. Flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulations in the spleen and thymus of mice exposed to an acute immunosuppressive dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Environ Res* 1990;52:146-54.
 - 18) House R V, Lauer L D, Murray M J, et al. Examination of immune parameters and host resistance mechanisms in B6C3F1 mice following adult exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Toxicol Environ Health* 1990;31:203-15.
 - 19) Smialowicz R J, Riddle M M, Williams W C, et al. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on humoral immunity and lymphocyte subpopulations: differences between mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;124:248-56.
 - 20) Smialowicz R J, Williams W C, Riddle M M. Comparison of the T cell-independent antibody response of mice and rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fund Appl Toxicol* 1996;32:293-7.
 - 21) Kerkvliet N I, Baecher-Steppan L, Shepherd D M, et al. Inhibition of TC-1 cytokine production, effector cytotoxic T lymphocyte development and alloantibody production by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Immunol* 1996;157:2310-9.

Environmental factors and Immunoglobulins

Environmental chemicals and antibodies

Hidekazu Fujimaki

*Environmental Biodefense Research Section,
Environmental Health Sciences Division, National
Institute for Environmental Studies*

Environmental factors such as biological, chemical and physical agents modulate immune functions. Considerable interest has centered on the evaluation of environmental factors contributing to the imbalance of helper T cell function and immunoglobulin production. Diesel exhaust and its particles enhanced antigen-specific IgE antibody production. Chemical allergens that are critical for occupational health problem increased Th1- or Th2-type immunoglobulin concentrations. However, a single oral instillation of TCDD significantly suppressed antigen-specific IgE and IgG2a antibody production in mice.

These studies suggest that environmental chemicals may modulate the levels of immunoglobulins qualitatively and quantitatively.

環境因子とサイトカイン： ディーゼルエンジン由来微粒子の気道上皮細胞における サイトカイン発現誘導作用

滝沢 始

東京大学医学部附属病院検査部

はじめに

ディーゼルエンジン由来の微粒子(diesel exhaust particles, DEP)は最近都市部での一般環境汚染物質として注目されているが、バスやトラック運転や整備に携わる人の職業性疾患との関連も危惧される。DEPが接触ないし取り込まれる細胞として気道上皮細胞は重要なもののひとつである。

近年、気道上皮細胞はサイトカインをはじめとする種々の活性因子を産生することを通じて気道の炎症反応に能動的に作用しうることが知られてきており、慢性気道炎症とくに気管支喘息においてそのサイトカインやケモカインの発現増強が観察されている。

(1) 気道上皮細胞のサイトカイン発現へのDEPの影響

気道上皮細胞をホルモン・成長因子添加のHam's F12培養液で培養し、種々の濃度のけ

ん濁液としてDEPを加え、時間を追って培養上清中のサイトカインの濃度をELISA法にて測定した。その結果、IL-6, IL-8, GM-CSF (図1)、RANTES、eotaxinの濃度が増加した¹⁾。イギリスのJ. L. Devaliaら²⁾も上記の知見に加え、IL-6と可溶性intercellular adhesion molecule (ICAM)-1の遊離が増強されること、さらにDEPを有機溶媒で抽出すると、残渣には活性がなく、粒子に付着している物質に活性があることを示した。同じ時期に、オランダのグループも同様の作用を報告している³⁾。

また、Abeらはディーゼルエンジンから発生した排気を細胞に暴露する新システムで同様な影響を認めた⁴⁾。Bayramら⁵⁾は気管支喘息患者と非喘息者から気道上皮を採取して、DEPを添加し、その反応性を比較すると、喘息患者では非喘息者より低濃度(10 μ g/ml)でサイトカインの産生・遊離が増加した。

(2) DEPの細胞刺激機構

DEPなどの微粒子がいかにして気道上皮に作用するかは不明な点が多かった。Bolandら⁶⁾は、ヒト気管支上皮細胞株16HBE14o-と初代気管支上皮細胞を用いて、DEPが時間依存的、濃度依存的に細胞に取り込まれること、それに引き続いて、IL-6, IL-8, GM-CSFの産生が起こることを示した。また芳香族炭化水素を失活

〒113-8655

東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部附属病院検査部

連絡先：滝沢 始

TEL: 03-3815-5411 内線35057

FAX: 03-5689-0495

e-mail: TAKIZAWA-PHY@h.u-tokyo.ac.jp

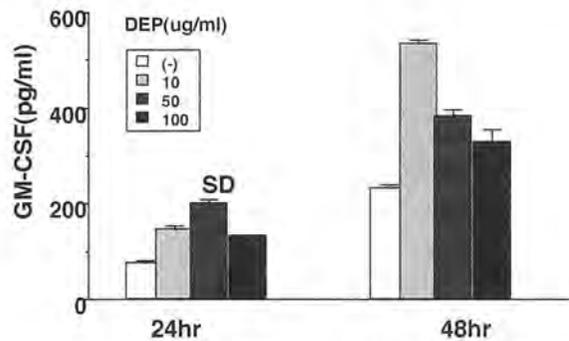


Fig.1 Stimulatory effect of DEP on the release of GM-CSF from human airway epithelial cells in vitro (Ohtoshi T et al. Reference #1)

する装置で排気を処理するとうしたサイトカイン産生刺激活性が大きく抑制されることも示した。我々は、各種有機溶媒により抽出したDEPの分画の中でベンゼン抽出分画が最もサイトカイン誘導能が強いことを見出した⁷⁾。

(3) DEPのサイトカイン遺伝子発現増強の機構
我々⁸⁾は、DEPのサイトカイン産生増強作用の細胞内機構を解明するために、ヒト気管支上皮細胞株BEAS-2Bを用いて、IL-8産生効果を

検討した。その結果、DEPは、用量依存的にIL-8遺伝子発現を増強し(図2)、それは転写スピードの上昇によるものであることをrun-on transcription assayによって明らかにした。さらに、IL-8遺伝子のプロモーター領域に存在して、転写に重要であるとされている転写調節因子NF κ BとAP-1の活性化について、electrophoretic mobility shift assay (EMSA)によって検討した。その結果、AP-1の活性化は起きなかったが、NF κ Bは、DEPにより明ら

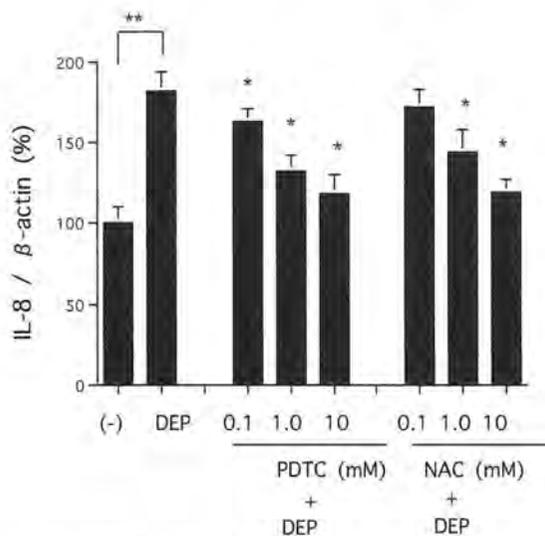


Fig.2 Stimulatory effect of DEP on IL-8 mRNA levels and attenuation by anti-oxidant agents (N-acetylcysteine, NAC and PDTC) (Takizawa H et al. Reference #8)

かな活性化が認められた。さらに、気道上皮細胞にIL-8プロモーター領域を一過性にトランスフェクトし、ルシフェラーゼ・レポーターアッセイによって、IL-8の遺伝子発現にNF κ Bの活性化が必須であることを示した。また、抗オキシダント剤であるN-acetyl cysteine (NAC)やpyrrolidine dithiocarbamate (PDTC)の前処理によりIL-8遺伝子発現が抑制されたことから、DEPのIL-8遺伝子発現誘導作用には、オキシダントが関与していると推定された。

Hashimotoら⁹⁾は、ストレス応答性プロテインキナーゼであるp38-mitogen activated protein kinase (MAPK)の活性化について検討し、DEPを添加すると用量依存的にp38MAPKが活性化されること、またその特異的阻害剤であるSB203580によりサイトカイン(IL-8, RANTES)の産生が抑制されることを示して、DEPのサイトカイン産生増強におけるp38MAPK系の重要性を明らかにした。

おわりに

DEPがヒト上皮細胞に及ぼす細胞生物学的影響をまとめると、1) 気道上皮細胞に直接作用して、IL-6, IL-8, GM-CSFなどのサイトカイン・ケモカインの産生を増強させる、2) その分子機構として、オキシダントを介したNF κ B活性化作用が重要である可能性が示唆された。今後は気道上皮細胞の解剖学的状態も考慮した曝露システム下に、実際に生体内で起こりうる条件での生物学的影響を評価することと、DEPの吸入による動物実験で以上述べた変化が起こっているか否かを検証する必要がある。

謝 辞

今回の成果は以下の共同研究者の協力のもと遂行されたものである。改めて感謝する。

大利隆行、河崎 伸、岡崎 仁、出崎真志、幸山 正、竹内直信、小林和夫、笠間 毅、大田 健、伊藤幸治、山本一彦、中原一彦、松島

網治、橋本 修、権 寧博、久次米公誠、丸岡秀一郎、吾妻安良太、高橋卓夫、阿部信二、斉藤好信、嵯峨井 勝、工藤翔二、菅原 勇。

本研究の一部は公害健康被害補償予防協会からの支援をうけたものである。

引用文献

- 1) Ohtoshi T, Takizawa H, Okazaki H et al. Diesel exhaust particles (DEP) stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:778-785.
- 2) Bayram H, Devalia JL, Sapsford RJ, et al. The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:441-448.
- 3) Steerenberg PA, Zonnenberg JAJ, Dormans JAMA, et al. Diesel exhaust particles induced release of interleukin 6 and 8 by (primed) human bronchial epithelial cells (BEAS 2B) in vitro. *Exp Lung Res.* 1998;24:85-100.
- 4) Abe S, Takizawa H, Sugawara I, Kudoh S. Diesel exhausts (DE) induced cytokine expression in human bronchial epithelial cells: A study with a new cell exposure system to freshly generated diesel exhaust in vitro. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000;22:2960-303.
- 5) Bayram H, Devalia JL, Khair OA, et al. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:771-782.
- 6) Boland S, Baeza-Squiban A, Fournier T, et al. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production. *Am J physiol* 1999;276:L604-613.
- 7) Kawasaki S, Takizawa H, Takami K, et al. Benzene-extracted components are important for the major activity of diesel exhaust particles

(DEP): Effect on IL-8 gene expression in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* (in press)

- 8) Takizawa H, Ohtoshi T, Kawasaki S, et al. Diesel exhaust particles (DEP) induce nuclear factor- κ B (NF κ B) activation in human bronchial epithelial cells in vitro: importance in cytokine transcription. *J Immunol* 1999;162:4705-4711.
- 9) Hashimoto S, Gon Y, Takeshita I, et al. Diesel exhaust particles activate p38 MAP kinase to produce IL-8 and RANTES by human bronchial epithelial cells and N-acetyl cysteine attenuates p38 MAP kinase activation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:280-285.

鼻アレルギーと抗原暴露

石川 哮、五十川修司、宮副孝子、神原 武

九州アレルギー・免疫センター

序

鼻アレルギーの発症は抗原-IgE-mast cell反応軸による局所アナフィラキシーをトリガーとした鼻粘膜のアレルギー炎症である。その主な起原抗原は吸入性抗原であり、それによる気道感作が基本である。通年性鼻アレルギーの主アレルゲンは、ヒョウヒダニ、ペット、カビなどに由来する抗原物質であり、季節性鼻アレルギーの主アレルゲンは種々の花粉抗原である。又、熊本県は農業県であるがハウス栽培方式が普及し、従来の報告^{1), 2)}と同様に従事者の栽培作物によるアレルギー発症が目立ってきて、栽培作物の花粉や茎、実などに由来する抗原暴露が発症原因であり、職業アレルギーの一つと考えられている。「抗原暴露と発症の関連」を直接証明することは必ずしも容易ではないが、スギ花粉症、ヒョウヒダニアレルギー、ハウス栽培作物アレルギーの3つの項目について考察する。

観察対象と結果

1. スギ花粉症：スギ花粉飛散状況すなわち花粉暴露条件と、スギ花粉症発症及重症度の関連性についてはすでに我々が報告しているが³⁾、花粉飛散数と累積患者数、鼻、眼、咽喉頭の重

症度は高い相関がみられた。1995年熊本市におけるスギ花粉飛散パターンは図1の如く、開始日が2月14日、最大飛散数を示したピーク日は3月9日であった。診療所を訪れた患者数は明らかにスギ花粉飛散数と高い正の相関を示した。飛散開始日前の花粉初観測日1月4日には既に発症している例がみられ、花粉の飛散数の増加に従って発症患者数の増加が観察された。これは、それぞれ異なる個人の発症閾値の累積結果であり、抗原暴露と発症の密接な関連を現していると結論できる。

観察された花粉飛散数と症状の強さとの関連は、1回の抗原暴露量と症状の強さの関連と、抗原暴露頻度即ち短期間の連続的抗原暴露による炎症の重積が患者の感敏性を亢進した結果が考えられる。しかし、現在はまだ十分な証明はないと云えよう。

2. ヒョウヒダニアレルギー：ヒョウヒダニに対するIgE抗体陽性のアレルギー患者を対象とし、自宅の屋内ダニ抗原量と発症の関連を知る目的で枕、ふとん、床、などのダニ由来抗原Der f, Der pを定量した。本観察はまだ研究過程にあり、ここでは予備研究結果の一部を提示する。平成11年2月より12年1月までの1年間に自宅ダニ抗原定量に協力してくれた抗ダニIgE抗体陽性患者(RASTスコア2以上)は28名であった。採取された塵(dust)抽出液中のDer f1あるいはDer p1を酵素抗体法で定量し、その値をdust 1gramに相当する換算値をもつ

〒862-8005

熊本県熊本市龍田陣内4-4-12

石川 哮

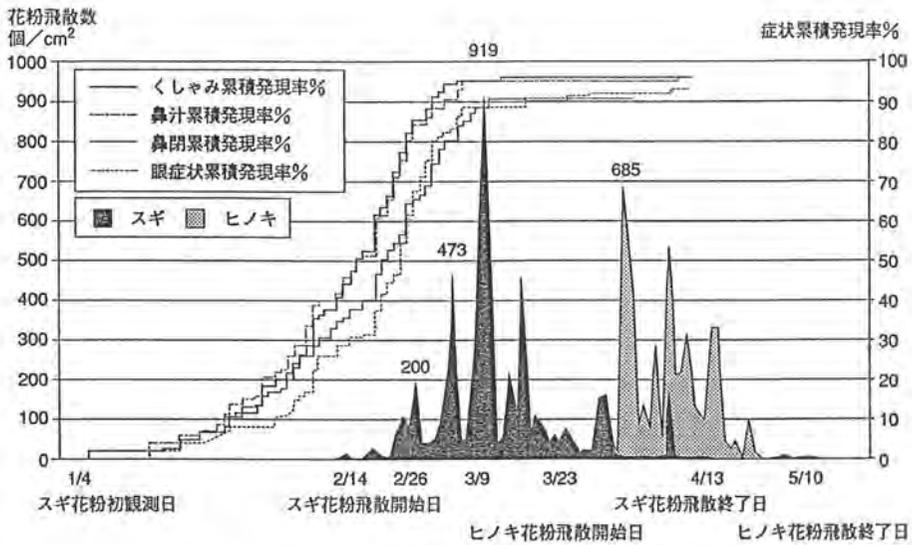


図1 1995年のスギ花粉飛散状況と花粉症症状の累積出現率

(文献2より)

で定量値とした³⁾。その定量値を患者への理解を容易にするため5段階(少ない、普通、やや多い、多い、極めて多い)に分けて記載した。今回の調査では、第一回の定量後、掃除、ダニ防止ふとんや敷布・肌掛けなどによるダニ回避指導を行って1-数ヶ月後の採取dustを再検査できたのは6例であり(図2)、回避指導効果のあって明らかにダニ定量値の減少した2例(症例1:鼻アレルギー症状、喘息症状、症例2:鼻アレルギー症状、アトピー性皮膚炎)は指導前に比し、症状の軽快を示した。この予備試験の結果は指導によって減少した抗原暴露の程度が各患者の発症閾値以下になった為と考えられ、抗原暴露と発症との関連を肯定する現象である。

3. ハウス栽培作物アレルギー:熊本県下のハウス栽培従事者の栽培作物に対するハウス内での症状発現状況のアンケート調査結果については第7回職業アレルギー学会において報告したが⁴⁾、調査を更に延長し、対象例数を追加して抗原暴露と発症の関連性を考察する。

アンケートに対する回答者数は460名で男性

198, 女性262名であった。この調査の対象となった地区では西瓜、メロン、なすの栽培者が多かった(表1)。ハウス内でなんらかの症状を発現する人は全体の62%に達し、鼻、咽喉頭の症状が最も多かった(表2)。しかし、栽培作物と発症者の間には特別な関連はなかった(表3)。その内、血清を提供された135例のIgE抗体検査でRASTスコア1以上を示した述べ人数は西瓜20名、メロン16名、トマト27名、ナス10名、であった。採血当時栽培していた作物に一致したIgE抗体が同定された人は表4に示した如く、西瓜21%、メロン11%、トマト18%、ナス10%であった。イチゴ栽培者で採血に応じてくれた人はいなかった。ハウス栽培非従事者のメロンに対するIgE抗体陽性者はボランティア37名中1名がRASTスコア1で、栽培者に比し有意の差を持って低く、ハウス栽培作物由来抗原暴露による感作が示唆された。しかし、ハウス内有症者数全体の数からみれば、栽培者数の50%を越え、IgE保有者がすべて発症しているとしても多くはハウス内の温度、湿度、肥料濃度、などの条件が重要な発症因子で

患者名	採取場所	指導前	指導後
S.H	布団	69.60	4.71
A.H	居間	2.64	0.31
	布団	10.49	1.11
M.T	居間	20.04	21.24
	寝室	5.75	1.64
F.A	自室	4.87	1.92
	居間	2.51	1.52
H.M	寝室	96.04	18.80
	敷布団	200.00	15.60
K.K	畳	48.40	70.80
	敷布団	7.44	31.87

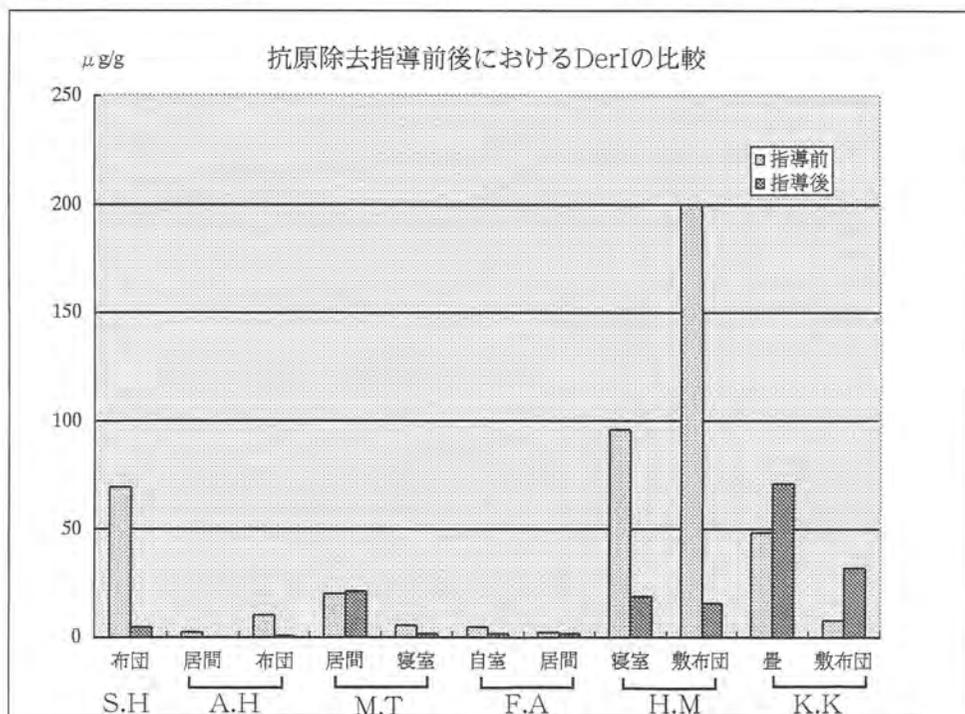


図2. 抗原除去指導前後におけるDerIの比較

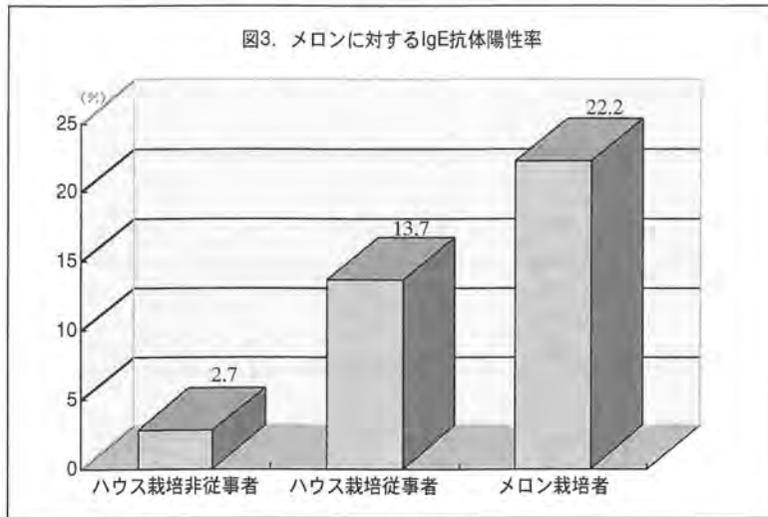


表1 アンケート回答者の栽培作物内訳

回答者：460名（男性：198 女性：262）

栽培作物：	トマト	スイカ	キュウリ	メロン	ナス	イチゴ	その他
延べ人数：	21	294	28	196	121	7	37

表2 ハウス内における症状発症部位

ハウス内で何らかの症状が発現する人：289/460（62.8%）

発症部位：	眼	鼻咽頭	下気道	皮膚	その他
延べ人数：	144	169	86	113	70

表3 栽培作物と発症者数

栽培作物：	トマト	スイカ	キュウリ	メロン	ナス	イチゴ	その他
発症者延べ人数：	17	164	16	111	97	4	22
発症者/栽培者(%)：	81	55.8	57.1	56.6	80.2	57.0	59.5

表4 栽培作物に対する血清IgE抗体陽性者のまとめ

IgE陽性者数/採血者数/ 有症者数/ 栽培者数

スイカ	9	42	168	294
メロン	6	52	114	196
トマト	2	11	17	21
ナス	2	20	97	121

ある可能性が高いと云えよう。RASTに用いた抗原は実からの抽出物で、今後、花粉、皮殻、茎などからの抗原検索により共通抗原の問題の検討が課題として残っている³⁾。

総括

序に述べた如く、鼻アレルギーは吸入性抗原に対するIgE抗体を介したアレルギー炎症であり、従って抗原暴露は発症の必要条件である。我々の観察したスギ花粉、ヒョウヒダニ、ハウス栽培作物の結果もそれを反映している。

鼻アレルギーの予防および治療には、抗原回避、抗原特異的減感作治療（免疫療法）、薬物治療、が主要な手段とされている。抗原回避、免疫療法を行うにはアレルゲンの同定が必要条件であり、診断に努力しなければならない。鼻アレルギー患者を対象に責任抗原（アレルゲン）の検索を行うと80-90%においてアレルゲンの確定は可能である。

抗原回避は医師と患者と両者の協同作業であり、それぞれの事情によって必ずしも徹底されないのが実状である。しかし、職業アレルギーの発症予防には暴露抗原の回避が第一の対策である。グループを対象に指導を行ってゆかねばならない。

免疫療法（抗原特異的減感作治療）は治療用抗原の限界と副作用の問題が大きく、将来の重要課題の一つである。

主要文献

1. 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
2. 増山敬祐、鮫島靖裕、五十川修司、緒方憲久、浅井栄敏、荻 浩二郎：アレルギー・免疫2(6):223-229, 1999
3. Yasueda, H., et al. : Measurement of allergens associated with dust mite allergy. I. development of sensitive radioimmunoassays for the two groups of Dermatophagoides mite allergens. Der

J and Der II.Int.Arch.Allergy Appl.Immunol., 90: 182-189,1989

4. 宮副孝子、石川 喺、五十川修司、神原 武：熊本県ハウス栽培従事者のアレルギー調査、職業アレルギー誌 7(2), 2000
5. 登坂 薫、増山敬祐、石川 喺：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

Relationship between allergen-exposure and
manifestation of allergic rhinitis

Takeru Ishikawa, Shuji Ikagawa,
Takako Miyazoe and Takeshi Kambara
*Allergy & Immunology Center of
Kyushu, Japan*

Aim

Allergic rhinitis is defined as allergic inflammation of nasal mucosa triggered by local anaphylaxis. Major allergens inducing an activation of allergen-IgE-mast cell reaction axis are mostly inhaled aeroallergens, derived from dermatophagoides, pets and molds as perennial, and from variable pollens of trees, grasses and weeds as seasonal. To observe relation between antigen-exposure and manifestation of allergic rhinitis, the report has subjected as the allergens ; Japanese cedar pollen (JCP), dermatophagoides (DP) and crops-derived substances cultivated in the green-house.

Objects and results

1. Japanese cedar pollenosis : We have observed that pollen count well correlated to sum of the patient' s number in one JCP season and also to severity of the symptoms appeared on the nose, eye, pharynx and larynx. The results supported that expression of symptoms is closely related to individual threshold reacting to a responsible allergen. Another important suggestion was obtained from this study that quite number of population, around more than 30% of the total patients subjected in this analysis, were so highly

sensitive to JCP that the symptoms were manifested before the beginning date academically prescribed. The first observed date of the pollen reflects more accurately on starting the JCP pollenosis than the beginning date.

2. Allergy to DP : Objects of this study were patients allergic to perennial allergen, house dust mite, suffering from either rhinitis, asthma or atopic eczema. Dust were collected from floor, futon-mat or pillow in individual house, followed by antigen extraction. DP proteins, Der f and Der p, were estimated by means of enzyme immunoassay. Although the study has still been incomplete but 6 patients, whose house dust contained higher Der f and Der p antigens, were educated how to evade from the allergen exposure, Two of them put actively into practice to remove the dust, were relieved clearly from the symptoms ; one with rhinitis and asthma and another with rhinitis and atopic eczema. The result suggests also that there are close relation between allergen exposure and manifestation of allergic symptoms.

3. Crops-derived substances cultivated in the green-house : There are many farmers working in green house in Kumamoto prefecture locating at southern island Kyushu Japan. The crops cultivated are mostly water melon, prince melon, tomato, egg plant, strawberry and cucumbar. We have tried to see through a questionnaire whether worker in the closed space of the green house does suffer from symptoms suspiciously allergic. Objects, who gave answer to the questionnaire, were

460. About half of them complained of some symptoms in the green house appearing at either organ ; nose, pharynx, eye, lower respiratory tract or skin. Among them, 135 individuals contributed to test serum IgE antibody detection. IgE antibody positive individuals against water melon were 21%, prince melon 11%, tomato 18% and egg plant 10% of tested cases. Of 31 volunteers, who has had no experience ever to have worked in the green house, only 1 case was positive to water melon RAST, so that results supported antigen exposure could also be related to symptom manifestation in this particular case, although there are several questions, which has to be discussed. Used antigen in RAST was an extract of fruit or eating substance of the crop, however, the responsible allergens to the symptoms of the observed cases can not be specified where they are derived ; from pollen, hair of skin of substance, substance itself or hair of stem. Another important fact was that major population with some symptoms in this particular condition were IgE antibody negative and not to be able to clarify the cause, although temperature, moisture, agricultural chemicals or molds may be candidate inducing symptoms.

Conclusion

The results obtained in these studies support positively that there are close correlation between antigen exposure and symptom manifestation. As well established the fact strongly suggests again importance of antigen avoidance as one of major

strategies for allergy treatment.

養鶏業従事者にみられた職業アレルギーの一例

高本 公

高本医院

はじめに

近年、一定の職業に従事することにより発症する職業アレルギーが注目され、職業との関連を重視したアレルゲンの検索が広く行われるようになり、その結果、種々の職業アレルギー疾患が報告されるに至っている。

筆者は約40年間実地医家として地域医療に携わっているうちに、真珠養殖作業員に発生したホヤ喘息の発見を契機として、職業性喘息に関心を持つようになり、これまで23種類を見出し報告した。

今回、養鶏業従業者の中に鶏の羽毛により惹起されたと考えられる接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、気管支喘息とアレルギー症状が出揃った症例を見出し、若干のアレルギー学的検索を行ったので報告する。

症 例

患者：50歳 女性

職業：養鶏業従業者

家族歴：特記すべき疾患なし

既往歴：食物アレルギー

主訴：皮膚掻痒発疹、くしゃみ、鼻水、流涙、

結膜充血、咳嗽を伴う呼吸困難発作

現病歴；患者は平成元年4月から鶏30万羽を飼育している大規模養鶏場に勤務した。鶏舎は10棟で5棟ずつ2列に縦列し、各鶏舎に3万羽ずつ収容されているとのことであった。

給餌、給水などの飼育や集卵も自動化されていて、職員が鶏舎に出入することは多くはなく、主として事務的な業務を鶏舎の中央の位置で行っていた。

鶏舎の内外周辺には鶏の羽毛によるものと考えられる白い細片が多数浮遊しているとのことであった。

就業後約3年たってから顔面、頭部、両前腰部に掻痒を伴う発疹が出現し始め、それから約2年後にくしゃみ、鼻水、鼻閉、流涙、眼結膜の充血や掻痒感を訴えはじめ、さらに1年後に咳嗽、喘息を伴う発作性呼吸困難が発症したので、近医にて治療を受けていた。

丁度その頃筆者の職業性喘息に関する記事が新聞に掲載され、患者はそれを読んで自分の病気が養鶏業に関係のあるものではないかと疑い、またこれまでに時々発症した食物アレルギーの抗原の診断を受けるために、平成8年11月20日に来院した。

来院時現症：全身に掻痒を伴う発疹、丘疹を認め特に顔面、頸部、両前腕部に著明であった。また、くしゃみ、鼻水鼻閉の鼻炎症状、流涙、眼結膜充血の結膜炎症状を認めた。理学的には胸部両側に乾性ラ音を聴取した以外、身体各部

高本 公

〒742-1111

山口県熊毛郡平生町佐賀1540-1

に異常所見は認められなかった。

一般検査成績：表1のごとく、末梢血好酸球14.6%、血中免疫グロブリンIgE値は658IU/mlと上昇を示した以外には、肝機能検査、血清電解質、血清蛋白分画、RA、CRP、赤沈はいずれも正常値で、心電図正常範囲、胸部X線像にも異常所見は認められなかった。

アレルギー学的検査成績

1 皮内反応

本症例における皮内反応は表2のごとく羽毛

表1 一般血液検査成績

血液検査	血清電解質
赤血球数 499×10 ⁴ /μℓ	Na 137mEq/ℓ
血色素量 14.5g/dℓ	K 4.6mEq/ℓ
ヘマトクリット 44.7%	Cl 98mEq/ℓ
白血球数 6630/μℓ	Ca 8.6mEq/ℓ
白血球分画 (%)	血清蛋白分画 (%)
好中球 47.6	アルブミン 61.2
好酸球 14.6	α1-グロブリン 3.5
好塩基球 1.0	α2-グロブリン 9.6
単球 4.9	β-グロブリン 8.9
リンパ球 31.9	γ-グロブリン 16.8
生化学検査	免疫グロブリン
血清総蛋白 7.2g/dℓ	IgG 1376mg/dℓ
総ビリルビン 0.7mg/dℓ	IgM 108mg/dℓ
総コレステロール 146mg/dℓ	IgA 221mg/dℓ
GOT 21U/ℓ	IgE 658IU/ml
GPT 26U/ℓ	その他
ALP 124U/ℓ	RA (-)
LDH 287U/ℓ	CRP (-)
γ-GPT 31U/ℓ	ASO 124U/ml
TTT 2.6M-U	赤沈 8mm/hr
ZTT 8.5K-U	心電図 異常なし
	胸部X線像 異常なし

表2 皮内反応

抗原	希釈倍数	発赤	膨疹
羽毛	1,000×	36×34	14×13
ハウスダスト	1,000×	10×8	6×4
スギ花粉	1,000×	8×6	4×3
カモガヤ花粉	1,000×	11×8	6×4
ブタクサ花粉	1,000×	10×8	6×4
カナムグラ花粉	1,000×	9×8	4×2
アルテルナリア	10,000×	14×12	6×4
カンジダ	10,000×	21×20	9×8
アスペルギルス	10,000×	15×13	8×6
クラドスポリウム	10,000×	10×9	6×6
ペニシリウム	10,000×	8×7	5×4

エキスに中等度陽性、カンジダで弱陽性を示したが、他のアレルゲンエキスではいずれも陰性であった。

2 羽毛エキスによる閾値検査

羽毛エキス1000倍より倍数希釈液を作り、各濃度について皮内反応を行い陽性閾値検査を実施したところ、表3のごとく100万倍であった。

3 IgE RAST

表4のごとくニワトリ羽毛でクラス4、カニ、エビでクラス3を示した以外は、ハウスダスト、ダニ、カンジダでは陰性であった。

以上の検査成績により本喘息がニワトリ羽毛により感作されて発症した職業アレルギーと判明したので、予防および治療の原則として抗原回避のために転職を勧めたのであるが、それにはかなりの日数が必要であるし、次善の治療としてのニワトリ羽毛エキスによる特異的減感作療法も遠距離にて通院困難で実施できなかったため、抗アレルギー剤と対症剤を投与した。また食物アレルギー（蕁麻疹）の原因抗原がカニとエビであることが判明したので、食物の中か

表3 羽毛エキスによる閾値検査

希釈倍数	発赤	膨疹
10,000×	28×26	12×11
100,000×	25×22	10×10
1,000,000×	20×18	9×8
10,000,000×	16×14	6×5

表4 IgE RAST

抗原	スコア
ニワトリ羽毛	4
コナヒョウダニ	0
ヤケヒョウダニ	0
ハウスダスト1	0
ハウスダスト2	0
カンジダ	0
カニ	3
エビ	3

らカニとエビを除去するよう指示した。

それから数ヶ月経って患者が来院し、約2か月後に転職したところ、アレルギーの諸症状も次第に寛解し、喘息発作も発症しなくなったとあった。

考 察

職業に従事することによって発症する職業アレルギー疾患の中で、養鶏業従事者の関するものはわが国においては根本¹⁾らの報告があり、養鶏場に4年間勤務し、成鶏を扱っている間は何の症状も呈しなかったが、孵化に従事するようになって2年後に咳嗽に続いて喘息が出現し、3年目に激しい呼吸困難発作をみるようになった職員の一例を見出し、またヒヨコ舎に隣接する物干場で仕事をすると喘息発作を来す主婦の症例に遭遇し、ヒヨコの羽毛抽出液による皮内反応、搔皮反応、眼反応、吸入誘発試験、P-K反応などがいずれも陽性を呈することによりこれらの症例がヒヨコ羽毛を起因抗原とするアレルギー性喘息と診断し、ヒヨコ喘息と命名した。彼らによればヒヨコ羽毛と成鶏の羽毛には中和試験で同一抗原性を有することが明らかにされたが、ヒヨコ羽毛の方が物理的的刺激で容易に細片化するため、吸入されて抗原になりやすいという。

福田²⁾は栃木県下の養鶏業従事者338名を対象に職業アレルギーに関するアンケート調査を試み、養鶏に従事して咳嗽、喘息をみるようになった76%、鶏舎に入ると目の掻痒感、鼻汁、くしゃみなどを呈するものが17%あり、その12例に皮膚反応を伴って養鶏に関連ある抗原物質の存在を指摘したが、その後血清にも強い反応を起こす喘息を報告し、にわとり喘息と命名した³⁾。筆者はかつて養鶏業従事者にみられたヒヨコ喘息⁴⁾を報告したが、これは育雛室で発生したヒヨコの細片に感作されて発症した喘息であった。

今回は成鶏飼育により発症した職業アレルギーであった。物理的的刺激により発生する成鶏の羽毛の細片はヒヨコより少ないといわれているが、本症例が従事していた養鶏場は成鶏30万羽を飼育する大規模養鶏場であったので、成鶏羽より大量の細片が発生し、患者は感作されてアレルギー症状が発症したものと考えられた。また、転職により諸症状の改善がみられたことは、本疾患が職業性であったことを示唆するものといえよう。

養鶏業従事者の職業アレルギーの報告はこれまであまり見られないようなので、興味ある症例と考え報告した。

おわりに

近年、食生活の向上にともなって、卵、鶏肉などの需要が急激に高まり、その結果鶏の飼育羽数は年々増加の傾向にあるといわれている。それにともなって養鶏場も大型化され、そこで勤務する従業者が鶏の羽毛細片に曝露される機会が多くなり、アレルギー疾患が発症すると考えられるので注意を喚起したい。

本論文の要旨は第8回日本職業アレルギー学会において発表した。

文 献

- 1) 根本俊和、他：ヒヨコ喘息の2例、アレルギー、20：686～693、1971
- 2) 根本俊和、他：ヒヨコ喘息、職業アレルギー研究会編：職業性喘息、230～240、朝倉書店、東京、1973
- 3) 福田 健、他：養鶏業に伴う職業アレルギーの疫学的調査、アレルギー、25：298、1976
- 4) 福田 健、他：ニワトリ血清で試発された養鶏業者における気管支喘息の一例、アレルギー、27：344、1978
- 5) 高本 公：養鶏業者にみられたヒヨコ喘息の1例：山口県医学会誌、25：52～55、1991

A case report of occupational
asthma caused by
chicken feathers in a chicken farm.

Tadashi Takamoto
Takamoto clinic

A patient engaged in a chicken farm who suffered from asthma, conjunctivitis, rhinitis, dermatitis with chicken feathers was found by some allergological investigations in this report.

The patient was a 49 years old female and had a history of food allergy. She has engaged in a large chicken farm since 1989. She developed asthma about 6 years after she engaged in the farm. She was inhaling a lot of chicken feathers while working. On allergological tests, her serum level of IgE was indicated to have raised to 658IU/ml and IgE RAST to chicken feathers (class 4), shrimp (class 3) and crab (class 3) were found be positive. The intracutaneous allergic reaction was demonstrated to be positive in respect of feather extract with the threshold value of 1,000,000 times. Therefore it was assumed that her attack of asthma could be caused by inhalation of small pieces of chicken feathers. She was prevailed on to change her job because it was difficult for her to avoid inhalation of antigen during work and to do the specific desensitization treatment because she lives in a distant town from the clinic. Her symptoms have improved after she changed her job.

The case is reported here as it assumed that patient who engaged in is a chicken farm had been sensitized with chicken feathers.

Contact dermatitis induced by antibacterial agents

*Hiroshi Hanai, *Shunichi Baba, *Hiroyuki Suzuki, **Masa-aki Kaniwa

**Department of Dermatology, Surugadai Nihon University Hospital,
**National Institute of Health Sciences.*

Abstract

We report two cases of contact dermatitis caused by antibacterial agents used in the processing and treatment of chef uniforms. Both patients were 42-year-old Japanese males who worked as cooks. The symptoms appeared when they wore their uniforms. We performed 48-hour closed-patch tests to screen for skin reactions to the chemical agents used in the processing and treatment of the uniforms. Antibacterial agents elicited a (+) reaction in case 1 and a (++) reaction in case 2. The eruptions disappeared soon after the patients stopped wearing the uniforms, and there were no recurrences. We concluded that the contact dermatitis in these cases may have resulted from residual antibacterial agents in the uniforms dissolved by sweat. The offending agents were trichlocarban in case 1 and a similar agent, benzalkonium chloride, in case 2.

key word: contact dermatitis, textiles, antibacterial agents

Introduction

Antibacterial agents are used for the prevention of bacterial infections not just in medical settings, but also in a diverse range of everyday products such as textiles, stationery and building materials. As the use of antibacterial agents increases, occasions for sensitization are also expected to increase. However, to

date there have been few reports of contact dermatitis induced by the antibacterial agents used with textiles. We report here two such cases. We confirmed the culpability of the antibacterial agents by performing 48-hour closed-patch tests.

Case reports

Case 1

The patient was a 42-year-old Japanese male working as a cook. After removing a new uniform, he noticed erythema and

H. Hanai

Department of Dermatology, Surugadai Nihon University Hospital, 1-8-13 Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8309, Japan

pruritus on portions of his neck and upper chest that had been in contact with the collar of the uniform. On the first examination, erythema was present on his neck and upper chest (Fig. 1). The textile of the collar differed from the textiles of the other parts of the uniform (Fig. 2). We performed patch tests to screen for skin reactions to a textile pre-shrinking agent, an antibacterial agent, two softeners, a reinforcing agent used to increase the strength of the textile, a dye fixative used with the textile, and the textile before (as

is) and after processing by the above mentioned agents.

Distilled water was used as a control. The patient showed (+) reactions to the antibacterial agent and processed textile on days 2 and 3 after application according to the criteria of the International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG), and (-) reactions to all of the others agents (Table.1). The patient stopped wearing the uniform, took an anti-allergic agent, and applied a steroid ointment. The lesions were cured four weeks later.



Figure 1 Erythema appears on portions of the patient's neck and upper chest that had been in contact with the collar of the uniform.



Figure 2 The uniform responsible for the contact dermatitis of case 1. (copy)

Table 1: Results of 48-hour closed-patch test

	48 hours	72 hours
Pre-shrinking agent	(-)	(-)
Antibacterial agent	(+)	(+)
Softener 1	(-)	(-)
Softener 2	(-)	(-)
Reinforcing agent to increase the strength of the textile	(-)	(-)
Dyestuff fixed agent	(-)	(-)
Textile before processing (as is)	(-)	(-)
Textile after processing (as is)	(+)	(+)
Distilled water (negative control)	(-)	(-)

Case 2

This patient was also a 42-year-old Japanese male working as a cook. Erythema and papules with pruritus appeared on his trunk and upper right extremities. The eruptions gradually became larger. His symptoms appeared whenever he wore his uniform at the

workplace. In the first medical examination, a 3×5cm lesion was found at the base of the left side of his neck adjoining the shoulder, and a 10×7cm erythematous lesion with a clear boundary was found on his right forearm (Fig. 3). We performed patch tests on the starch (corn starch), two detergents, one bleach diluted at the concentration that the patient used, an antibacterial agent also used for laundering the uniform and the

uniform itself (as is). Tap water was used as the control. The patient showed (++) reactions to the antibacterial agent on days 2 and 3 after application according to the ICDRG and (-) reactions to all of the other agents (Table 2). The patient stopped using the antibacterial agent with the uniform, took an anti-allergic agent, and applied a steroid ointment. The eruptions were completely cleared three weeks later and have not recurred since.



Figure 3 A 10×7 cm erythematous lesion with a clear boundary on the right forearm.

Discussion

In case 1, the antibacterial agent trichlocarban was used in processing the textiles of the uniform. In case 2, a similar antibacterial agent, benzalkonium chloride, was used at a dilution of 1:1000 when the uniform was laundered. We surmise that both cases developed contact dermatitis from the residual antibacterial agents in the garments dissolved by sweat.

The antibacterial agent used in case 1, trichlocarban, is very similar to that used in case 2, benzalkonium chloride, in all respects but the carbonic number of the side chain. Both antibacterial agents are widely used for many items. Many antibacterial agents are now used in everyday goods such as fiber products, paper products and building materials.

According to the National Institute of Health Sciences, chairs have been implicated in two reported cases of antibacterial-induced contact dermatitis and shoes have been implicated in one case. However, to our knowledge, there have been no reported cases directly

Table 2: Results of 48-hour closed-patch test

	48 hours	72 hours
Starch (corn starch)	(-)	(-)
Antibacterial agent	(++)	(++)
Detergent 1	(-)	(-)
Detergent 2	(-)	(-)
Bleach	(-)	(-)
Uniform (as is)	(-)	(-)
Tap water	(-)	(-)
(Negative control)		

linked to textiles. One paper reported a photocontact reaction caused by trichlocarban¹⁾ and another reported a case of contact dermatitis caused by an antiperspirant/deodorant that included trichlocarban as an ingredient²⁾. Benzalkonium chloride reportedly induced contact dermatitis when contained in an ophthalmic solution and a disinfectant for skin, respectively^{3,4)}.

Although there have been few reported cases of antibacterial-induced contact dermatitis involving textiles, this is probably because the possibility did not occur to the examining physicians. Antibacterial agents are now widely used in workplaces where it is important to maintain a sanitary environment. Particularly in healthcare and food preparation settings, antibacterial agents are readily used in large quantities to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection and food poisoning. It has been suggested that, as the use of antibacterial agents spreads, occasions for sensitization to these agents and contact dermatitis are likely to increase. Considerably more caution should be exercised in the use of antibacterial agents.

References

- 1) Jonsson, SV, Magnusson, B: Sensitization to propyltheline bromide, trichlorocarbanilide and propylene glycol in an antiperspirant. *Contact Dermatitis*; 1976;2:79-80
- 2) Hasan T, Jansen CT: Photopatch test reactivity: effect of photoallergen concentration and UVA dosaging. *Contact Dermatitis* 1996 Jun;34 (6):383-386
- 3) Henta T, Kawada A, Tajima S et al.: Contact dermatitis from benzalkonium chloride. *Environmental Dermatology*; 1998;5(2):118-120
- 4) Fujimoto K, Tamura Y, Hashimoto S: Result of patch testing in a patient with contact dermatitis due to topical preparations. *Environmental Dermatology*; 1995;2(2):94-99

抗菌剤による接触皮膚炎

花井博、馬場俊一、
鈴木啓之（駿河台日本大学病院皮膚科）、
鹿庭正昭（国立医薬品食品衛生研究所）

[症例1] 42歳男性 [職業] 調理師 [現病歴]
平成11年6月に白衣を着用したところ、頸囲にそう痒を伴う紅斑が出現。同月19日当科初診。[現症] 頸囲、前胸部に白衣の襟の部分の素材に一致して、浮腫性紅斑が出現。繊維の仕上げ剤6種と仕上げ前後の製品にてパッチテスト施行。抗菌防臭剤にて (+)。

[症例2] 42歳男性 [職業] 調理師 [現病歴]
平成6年の冬頃より体幹両上肢にそう痒を伴う紅斑が出現。職場の白衣着用時に症状出現。平成8年11月28日当科初診。

[現症] 左側頸部、左肩に丘疹が集族する鶏卵大局面が存在。右前腕には手拳大境界明瞭な紅斑局面を呈する。職場で使用している洗剤2種、白衣 (as is)、白衣に使用されている糊、抗菌剤、漂白剤でパッチテスト施行。抗菌剤のみがICDRG基準にて (++)。

[考按] 症例1では抗菌剤の主成分はトリクロカルバン、症例2では脂肪族系化合物（塩化ベンザルコニウム類似物質）であった。症例1, 2とも抗菌剤の残留成分が発汗により溶出し、接触皮膚炎を起こしたと考えられる。国立医薬品食品衛生研究所によれば、抗菌剤による接触皮膚炎は、これまで椅子が2例、靴が1例で、繊維では初の症例であるという。抗菌加工製品が増加する中で特に衛生管理を重要とする職場において、使用に注意する必要があると考えられた。

日本職業アレルギー学会雑誌 第8巻第2号
OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY
(Occup Environ Allergy)

編集委員

委員長 中澤 次夫

委員 宇佐神 篤 日下 幸則 須甲 松伸
高木 健三 早川 律子

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. 8 No. 2 May 2001

REVIEWS :

- Air pollution and bronchial asthma
K. Mano (1)
- Surveillance for occupational allergic diseases in Japan
M. Murakami (15)
- Environmental factors and immunoglobulins.
—Environmental chemicals and antibodies—
H. Fujimaki (21)
- Environmental factors and cytokines; Diesel exhaust particles
induce cytokine expression in airway epithelial cells
H. Takizawa (27)

ORIGINALS :

- Relationship between allergen exposure and manifestation of
allergic rhinitis
T. Ishikawa, et al. (31)
- A case of occupational asthma caused by chicken feathers
in chicken farm
A. Takamoto (39)
- Contact dermatitis induced by antibacterial agents
H. Hanai, et al. (43)