

環境と人体の関係分析と治療法 への道

群馬大学大学院保健学
土橋邦生

職業・環境の喘息に与える影響

我が国の職業性喘息

1926年 関ら: 米杉喘息、建具職人の喘息症状を報告。日内会誌。

我が国初めての症例報告。関東大震災直後の復興のための大量の輸入米杉による、建具職人の喘息。

その後、田川(1929)、清水(1929)、鈴木(1934)と同様の報告が続き、米杉の使用が中止され、その後は見られなくなった。

我が国の職業性喘息

1951年 コンニャク喘息

1953年 まぶし喘息

1967年 ホヤ喘息、家蚕リン毛喘息

1970年 そば喘息

1971年 サナギ喘息

1985年 しいたけ喘息

1989年 イソシアネート喘息

世界の動き

1966年 IgEの発見

1967年 RAST法の開発

抗原の変遷

—従来の職業性喘息の抗原—

- 植物や動物などの成分で、**高分子量のタンパク質**であった。
- 農業従事者などに多く、長く従事していて、**患者の移動が比較的少ない**。
- 原因物質に対し、**特異的IgE抗体が陽性**となりやすいので、皮内テストやRAST法で原因物質を絞れる。

抗原の変遷

—化学物質の職業性喘息における重要性—

1. 現在職業性喘息の原因物質の40%を占める。
2. 今まで報告された約250の種類の原因物質のうち、90は低分子量化学物質である。
3. Acid anhydridesのように特異的IgEを検出できる場合もあるが、通常は、検出されにくい。
4. 発症機序が通常IgEを介するアレルギーと異なるのか、詳細が不明。
5. 酸性・アルカリ性も含め刺激性物質が多い。

Jarvis et al. Occup Environ Med 62:243,2005

化学物質による職業性呼吸器疾患 の問題点

- 1) 化学物質による喘息は、農業などと異なり、工業性の抗原の場合、**転職や退職が比較的容易**であり、実際の病気の頻度は、大きいにもかかわらず、**把握されない場合が多い**と思われる。
- 2) **小分子抗原の場合、症状が多彩で、診断が難しい**。また、発症機序的にも単純な一つのアレルギー反応だけでは、説明できにくく、複合的要因が絡んでいると思われる。

職業性アレルギー喘息の割合

- ・ わが国では、気管支喘息患者のうち2-16%が職業性のものと想定されている。
- ・ 欧米における調査でもおよそ喘息患者の2-15%程度が職業性喘息という。(Am J Respir Crit Care Med Vol 172. pp 280-305, 2005)
- ・ ただ、原因物質の同定が難しく、職業性喘息とはわからず、通常の喘息として治療をされている場合もかなり認められるので実際の頻度はもっと高い可能性がある。

有病率

日本

- コンニャク喘息—製粉業者の5%
- 養蚕喘息—養蚕従事者の9%
- イチゴ喘息—ビニールハウス栽培者の4.6%

TABLE 2. ESTIMATED PREVALENCE OF WORK-RELATED ASTHMA FROM CROSS-SECTIONAL STUDIES

Type of Work*	No. Subjects	Prevalence (%)	Reference
Snow crab processors	303	15.6	87
Spiramycin	51	7.8	88
Guar gum	151	3.0	89
Psyllium and senna products	125	3.2	90
Eastern white cedar	31	10.0	91
Isocyanates, painters	730	7.1 [†]	92
Clam/shrimp	56	4.0/2.0	93
Poultry workers	134	11.0 [‡]	94
Poultry workers	15	14.3	95
Snow crab processors	107	9.0	96
Rat allergens	113	4.4	97
Natural rubber latex	196	7.1	98
Domestic cleaning	593	25.0	99
Florists	128	14.1	100
Supermarket bakery workers	66	9.0	101

* Type of work is organized chronologically, according to the year of publication.

[†] All subjects were nonsmokers.

[‡] In subjects with high exposure.

遺伝子との関係

遺伝子との関係

HLA

② **TDI喘息**: ヨーロッパ白人のTDI暴露喘息患者(67人)、TDI暴露非喘息患者(27人)において、**DQA1*0104とDQB1*0503**は、**有意に喘息患者に多く**、DQA1*0101とDQB1*0501は、**正常者に多い**

(Mapp et al. Clin Exp Allergy. 2000 May;30(5):651-6.)

遺伝子との関係

グルタチオン-S-トランスフェラーゼ

イソシアネート喘息: TDI暴露131人中92人が、TDI喘息。39人が、無症状。10年以上暴露歴がある労働者では、グルタチオン-S-トランスフェラーゼプロテイン1: (GSTP1)

Val/Val genotype の人は、喘息を持っている人に有意に少ない。(odds ratio, 0.23; P =.074). 同時に、気道過敏性の亢進している人も、著しく少ない。(P =.033).

(Mapp CE J Allergy Clin Immunol. 2002;109(5):867-72)

コンニャク喘息

コンニャク喘息

コンニャク喘息：コンニャク製粉工場従業員や工場付近住民の間に、**舞粉**によると思われる気管支喘息の存在が知られていた。

1951年、七條ら群馬大学第一内科のグループは、下仁田において詳細な現地調査をおこない、**舞粉を吸入することにより発症する喘息を確認し、これをコンニャク喘息と名付けて報告した。**

コンニャク喘息

- モルモットによるコンニャク喘息モデルの作成。(田中ら 1959)
- 抗原活性が、40%硫酸沈殿分画に存在する分子量2-4万の蛋白質であること。(中澤 1968)
- 従業員の16.6%が罹患していること。および、抗原が、周辺住民にも飛散し、こんにゃく喘息が工場周辺でも発症していること。(大沢ら 1973)

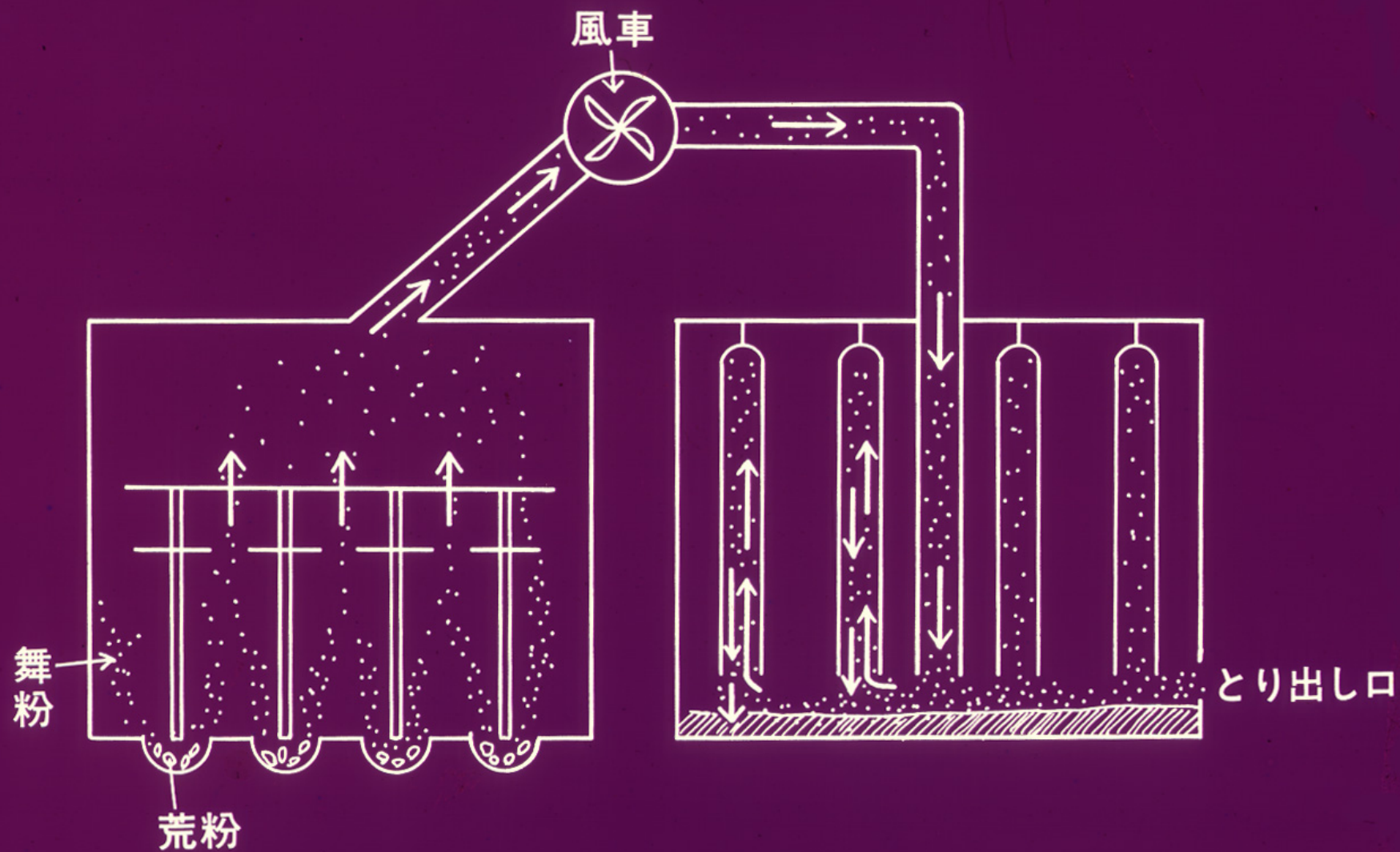
コンニャク喘息

- 日本におけるアレルギーを理論的に突き止めた初めての職業性喘息であった。

環境喘息

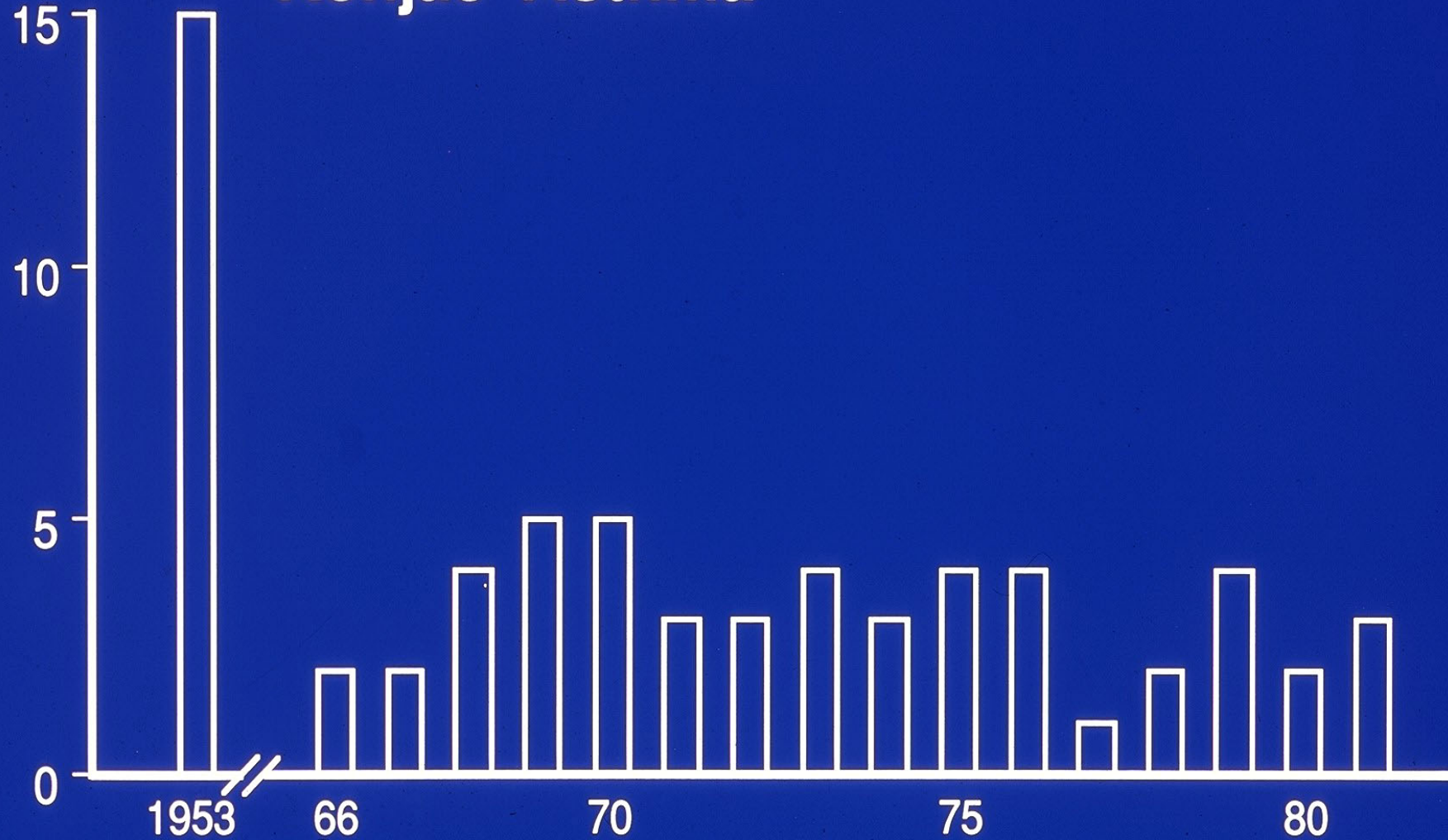
Distance From Factories	The Number of Patients of Konjac Asthma	Asthmatics (not related to Konjac)
within 300m	46	17
300 -- 1000m	4	13
more than 1000m	1	20

図6 舞粉集塵装置



Number of Diagnosed Cases of Konjac Asthma

number of cases.



特異的減感作度性の有効率

職業性喘息

職業性喘息  73.3%

1. こんにやく
喘息  64.7%

2. 養蚕喘息  93.3%

3. 小麦粉喘息  40.0%

4. その他  100%

(参) ホヤ喘息  87~91%

非職業性喘息

HD  77.7%

ホヤ喘息

ホヤ喘息

- ・ ホヤ喘息とは:ホヤ喘息は、**養殖カキやアコヤガイなどに付着する原索動物のホヤの体液**を吸入し、それに含まれる抗原成分に感作され発症する。⁵⁾ホヤ喘息の研究は、**三井、城らのグループ**により精力的に研究がおこなわれた。広島のカキの養殖は、400年前から行われており、カキのむき身作業に従事する従業員は「カキの打ち子」と呼ばれた。**戦前には報告がなかったが、1960年ころには、カキの打ち子の中で、作業に伴う喘息の発症に気づいていた。**
- ・ **1963年にカキの打ち子喘息**として、三井らにより日本アレルギー学会総会に報告され、さらに、詳細な研究のもとその原因がカキに付着するホヤの体成分を吸入しておこることが突き止められ、**1966年にホヤ喘息と命名された。**

ホヤ喘息

- 発症率は、当時の広島県におけるカキの打ち子の詳細な疫学調査から、1528人中443名と29%であり、高頻度の町では45.8%に達していた。
- 昭和27年ころから養殖法が改善され、より深い、より沖合で養殖がおこなわれるようになり、ホヤがカキに付着するようになったらしい。また、掘立小屋に寒さを避けるため室内をビニールで囲み風通しを悪くした劣悪な環境下で作業が行われたことによると考えられている。
- 現在は、作業環境や作業の工夫により著しく発症が低下している。

予後

- 発症後暴露から回避しても職業性喘息の70%の患者において、症状と気道過敏性はすぐによくならず、かなりの期間持続する。
- 1度感作されると気道の過敏性は2年以上続くとされており、少なくとも2年の経過観察が必要である。気道過敏性が正常化しても、再暴露により、症状の再燃のリスクは高い。
- 原因物質を吸入し続ける限り、症状は悪化し肺機能も低下する。
- 西洋杉の職業性喘息患者が離職した場合、半分は症状がなくなり残りの半分は離職後も症状が続いた。症状が続いた患者の特徴は、発症後の就業期間が長い、高齢者、肺機能の低下、気道過敏性の亢進であった。
- イソシアネートでは、離職後も数年症状が続き、気道のリモデリングが観察された。原因物質により離職後の経過も異なる。
- 職業性喘息から正常に回復する重要な決定因子は、暴露の期間、有症状の期間、診断時の重症度、肺機能、気道過敏性、診断後のフォローの期間であるとされている。

(Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(3): 280-305.)

黄砂の問題

- 日本に飛来する黄砂粒子の粒径の多くは1～10 μm で、分布のピークは4 μm 程度と報告されている。これはスギ花粉の粒径に比べても随分小さく、ダニの糞より少し大きい程度であり、日本に飛来する黄砂は、発生源に比べると濃度としては低くとも、下気道まで到達する細かいサイズのものが多いと考えられる。

- 日本に飛来する黄砂は発生地や輸送経路が異なることから黄砂イベントごとにその成分や付着物が異なっている。それゆえに健康への影響も黄砂イベントごとに異なるものと推測される。
- 飛来する黄砂は、粒径が4ミクロン前後で、一つ一つは石英、長石や雲母等の鉱物粒子でロック形状をしている。二酸化ケイ素(SiO_2)が主成分で約60%含まれている。また、ガス状大気汚染物質由来の硝酸イオン(NO_3^-)や硫酸イオン(SO_4^{2-})を含んでいる。更に化石燃料の燃焼過程から生じる多環芳香族炭化水素(PAHs)や炭粉等もわずかに含んでいる。その他に微生物由来のリポポリサッカライド(LPS)やb-グルカンも含まれており、日本に飛来した黄砂からは肺ノカルジア症(化膿性炎症)を引き起こす *Nocardiosis sp* やビルカンデラ慢性咳嗽を引き起こす *Bjerkandera sp* (真菌類)などが検出されている。

富山県における小児喘息患者を対象にした黄砂の小児喘息の入院リスクの研究

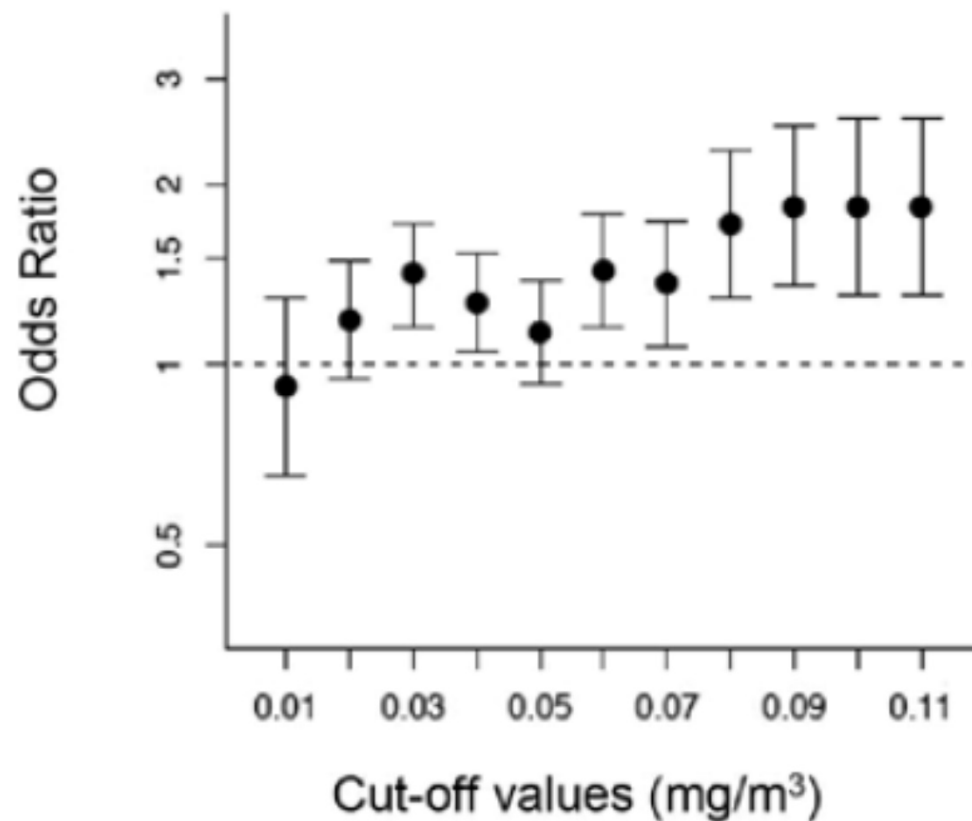


図5 黄砂濃度からみた喘息入院リスク

黄砂付着物の好酸球性炎症に与える影響

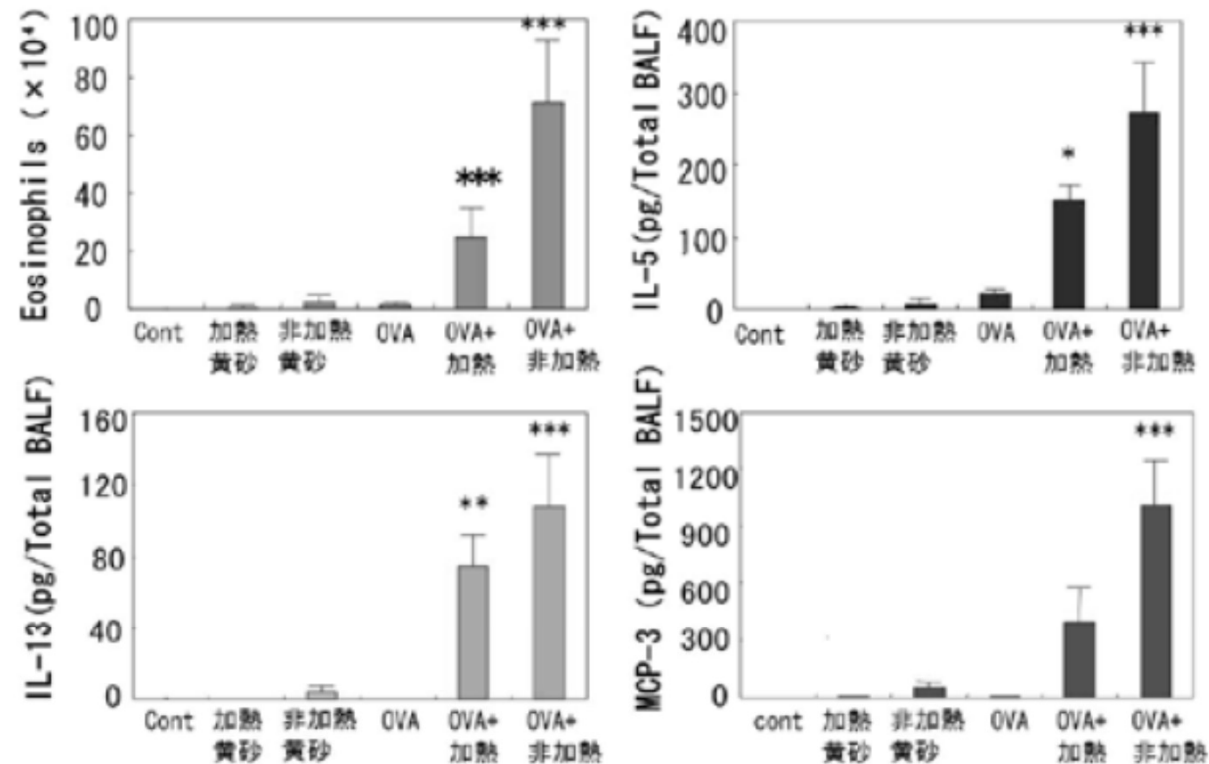


図1 卵白アルブミン (OVA) と黄砂を気管内投与したマウスの肺洗浄液中の好酸球数と炎症性サイトカイン・ケモカイン類の変化

値は平均値±SEMで示す。* : $p < 0.05$ vs OVA ; ** : $p < 0.01$ vs OVA ; *** $p < 0.001$ vs OVA

疑問

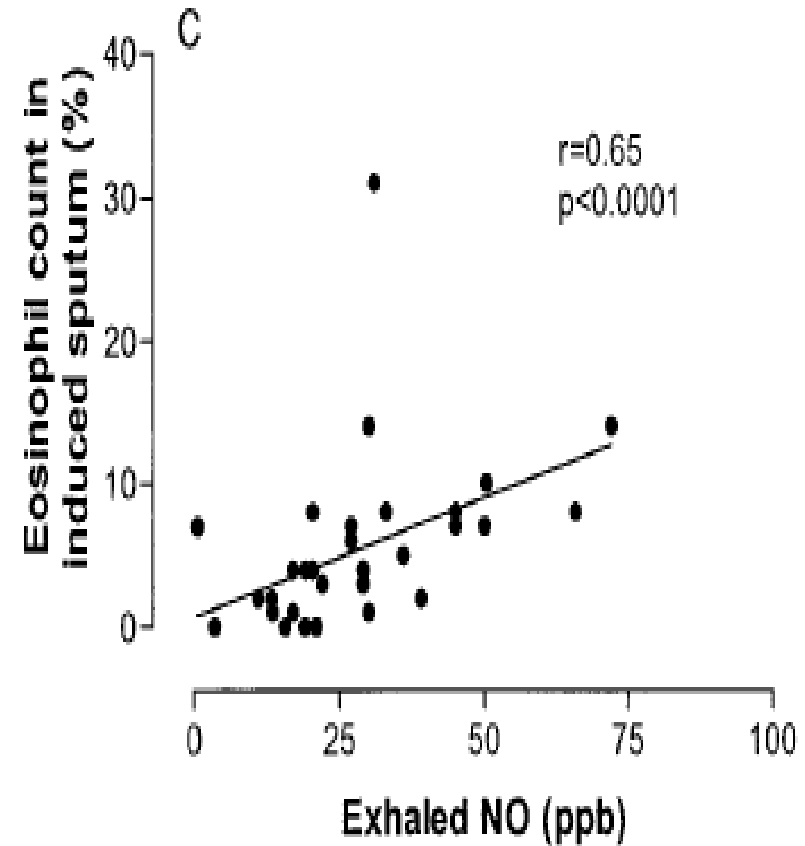
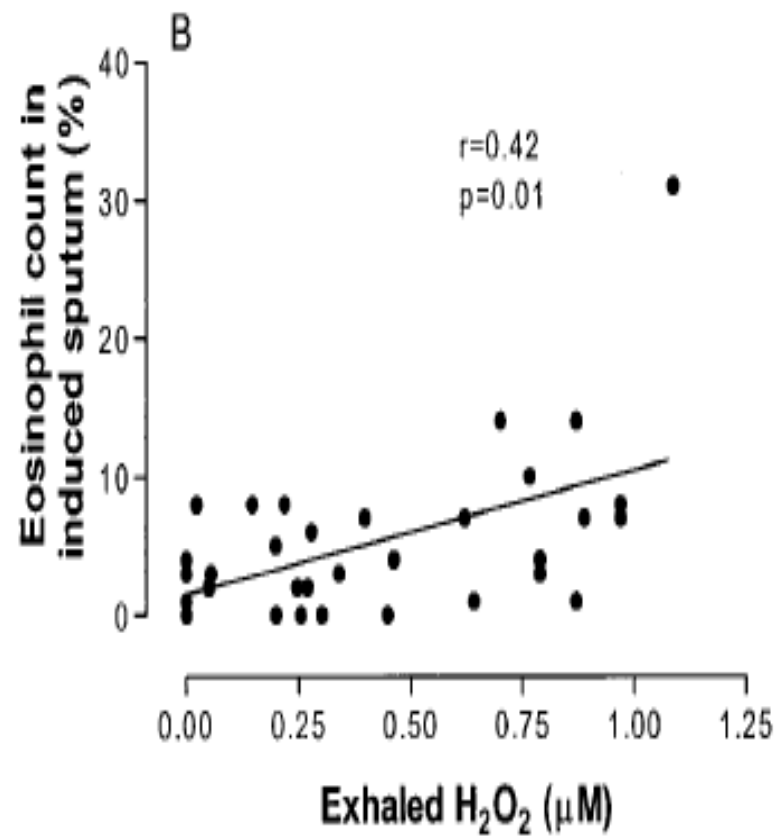
なぜ最近喘息の有病率は増えたのか？

パーティクルの影響

- 屋外、室内の大気汚染は、微小粒子、オゾン、窒素酸化物などにより、気道炎症を増悪させる。特に最近直径 $10\mu\text{m}$ 以下のパーティクル(PM10)の気道炎症増悪作用が報告されている。
- PM10は、フリーラディカルとしての作用し酸化ストレスを与える。血管透過性をあげ、好中球を浸潤させ、還元型グルタチオンレベルを下げ、肺の炎症と上皮障害を増悪させる。

(Li, X Y. *Environ Health Perspect* 1997)

Figure 3. (A) Relation between PC₂₀ methacholine and exhaled H₂O₂. (B) Eosinophil count in induced sputum and exhaled H₂O₂. (C) Eosinophil count in induced sputum and exhaled NO.



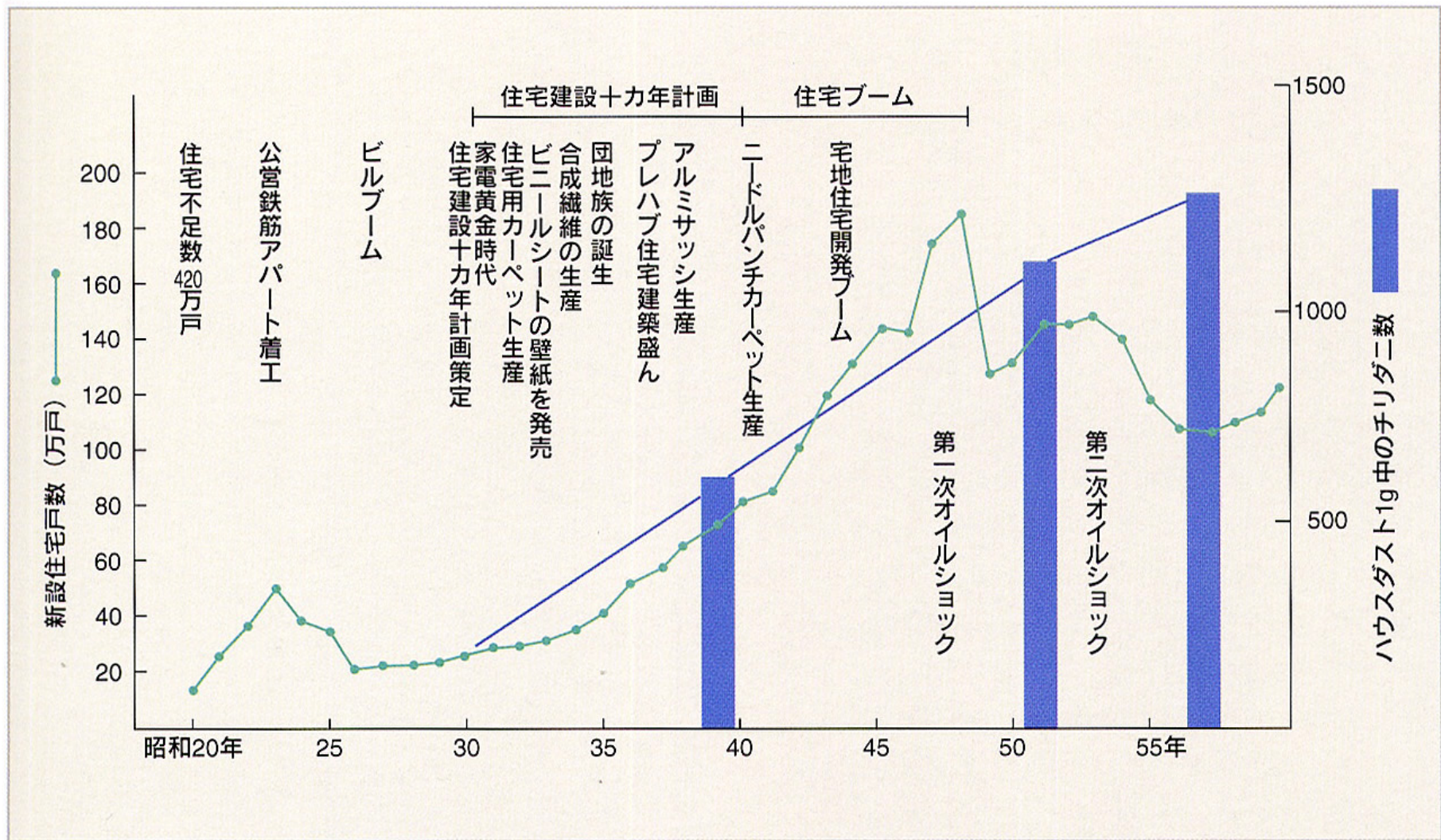
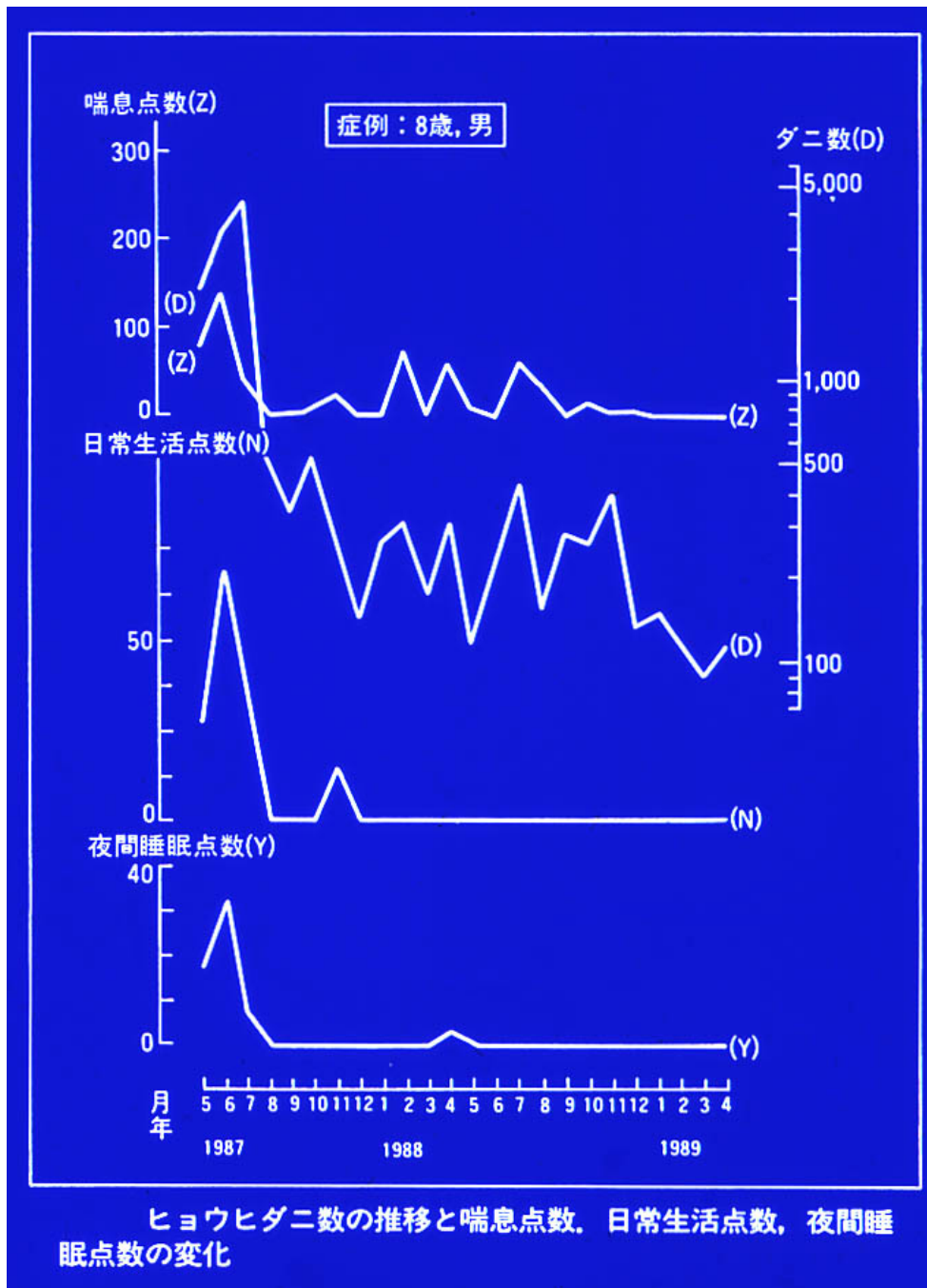
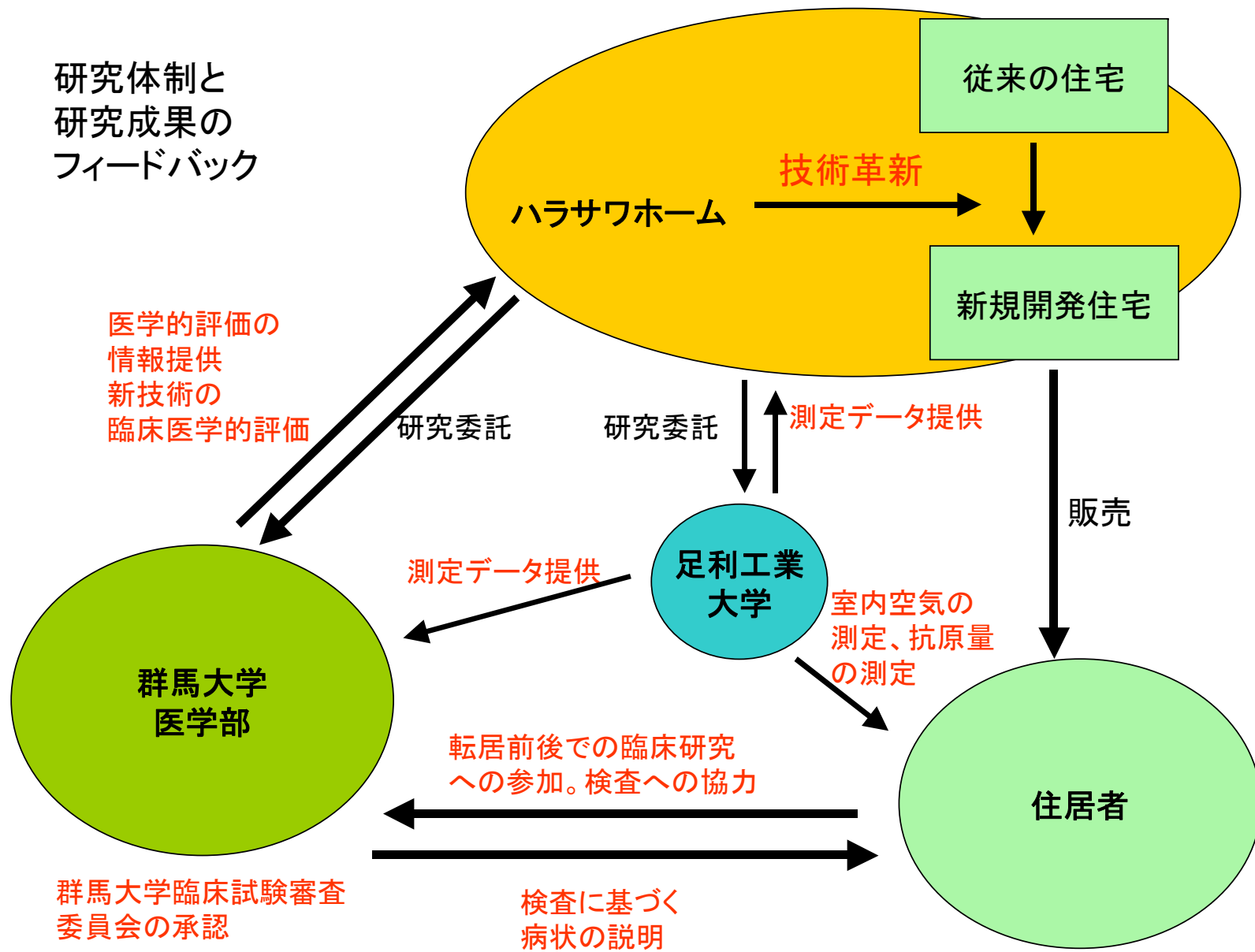


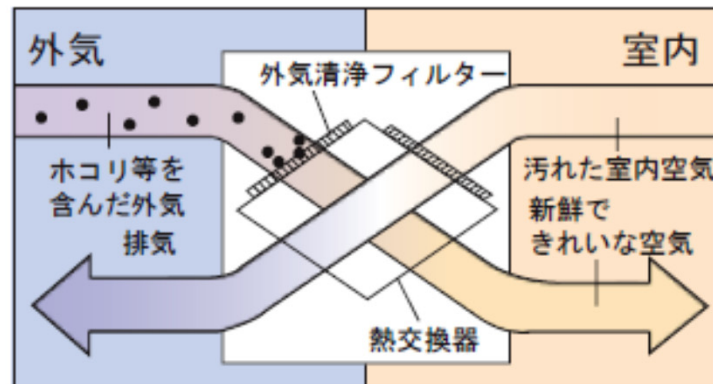
図3 新設住宅戸数とハウスダスト中のチリダニ数の推移



今回、群馬県のハウスメーカーと、住環境の変化が住む人の健康にどのような影響を与えるかにつき、科学的・客観的に解析を行い、今後の住宅建築の参考資料を作成し、住む人の健康に役立ちたいということで、共同研究を締結し、本研究を開始した。共同研究の組織図を以下に示す。

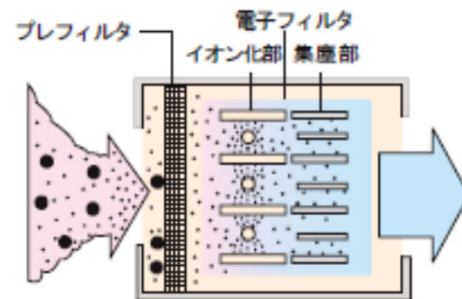


■ 熱交換システムのしくみ



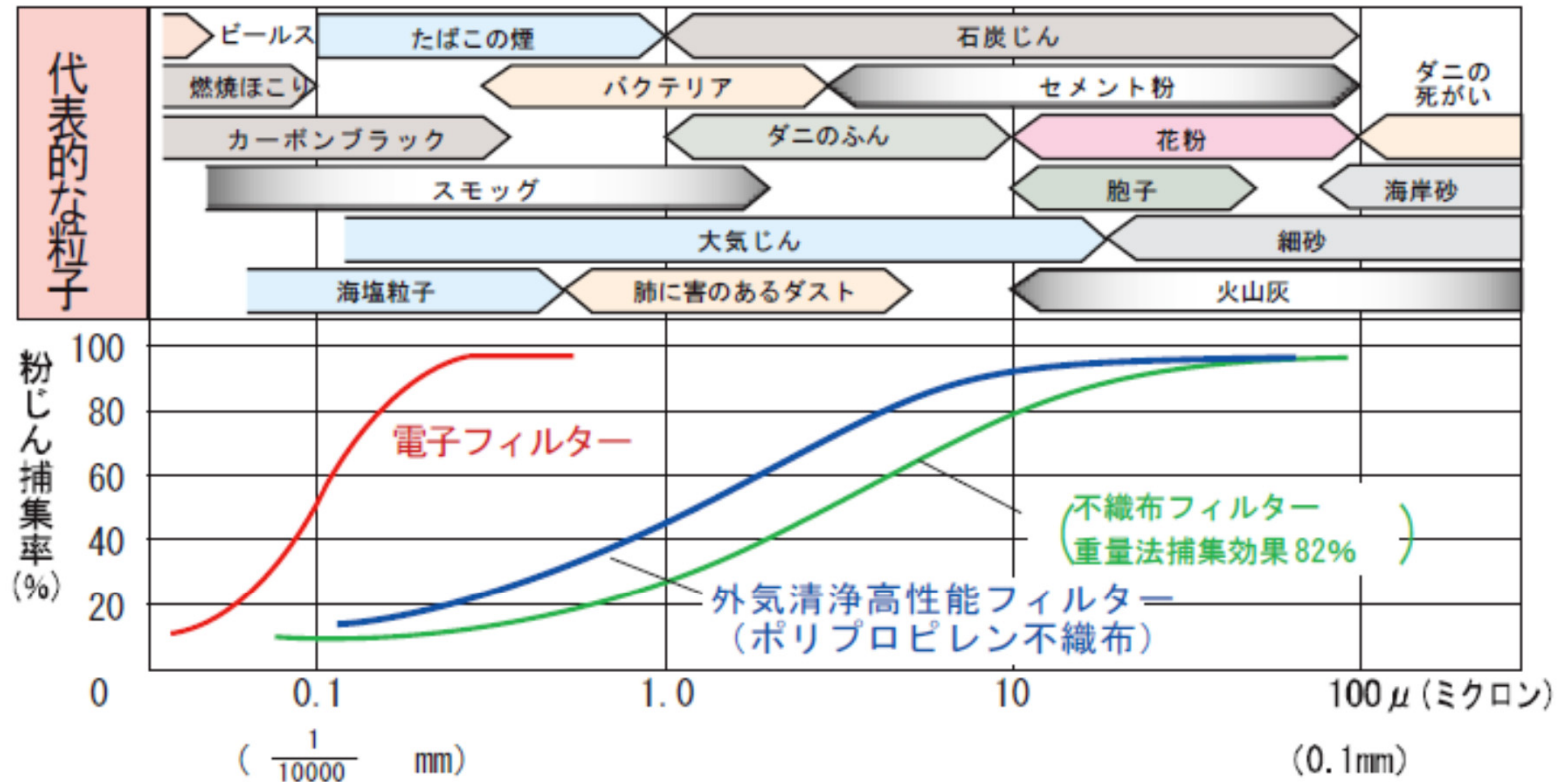
汚れた室内空気の熱を取り出し、新鮮な外気に熱を移して予熱した外気を各室に配ります。

■ 電子フィルターのしくみ



1. ダクトを通じて汚れた空気は、プレフィルタで、大きなホコリが取り除かれます。
2. つぎに、集塵セルのイオン化部で小さなホコリの粒子（タバコの煙など）を“+”、または、“-”にイオン化します。
3. イオン化部で“+”または、“-”に帯電したホコリの粒子は、集塵部で“+”に帯電したホコリは“-”の極の電極に、“-”に帯電したホコリは“+”の極の電極に、それぞれ吸着します。
4. このようにして、ダクトを通じて戻ってきた汚れた空気は、電子エアクリナーで浄化されます。

■外気清浄フィルターの捕集効果（重量法測定）



タバコやディーゼル粒子などのPM10以下の微粒子や抗原を除去することができる。

1) 対象

- ハラサワホームに転居する家族で、本研究に同意をした被検者。

2) 方法

項目	一4week	0	一ヶ月	三ヶ月	六ヶ月(終了時)	後観察期間 (必要に応じて)
受診日	前観察期間	登録日開始日	●	●	●	
患者の同意	●					
登録		●				
新居入居		入居				
自覚症状	●	●	●	●	●	
問診(喘息・COPD・花粉症・アレルギー性皮膚炎など)	●		●	●	●	
血圧測定	●	確認	確認	確認	確認	
ピークフローメーター(喘息日記)	●	確認	確認	確認	確認	
肺機能、採血、NO測定	●		●	●	●	
有害事象	●	●	●	●	●	

結果

1. 環境検査

(足利工業大学 工学部 建築学科 三田村輝明)

A. 測定項目

1. 室内温湿度
2. CO₂ 濃度変動,
3. 化学汚染物質濃度(カルボニル化合物)^{注1}
4. 気中カビ数 ^{注2},
5. 床面または布団のダニアレルゲン量 ^{注3)}

- 注1)24 時間アクティブサンプリングにて室内空気を捕集,
- 注2) PDA培地を使用し, エアーサンプラーにより室内空気を培地に吹き付け,
- 注3) 掃除機で1m² の面積を2 分間集塵

B. 測定期間は2 日間とし, 測定箇所は原則として居間及び寝室とする。

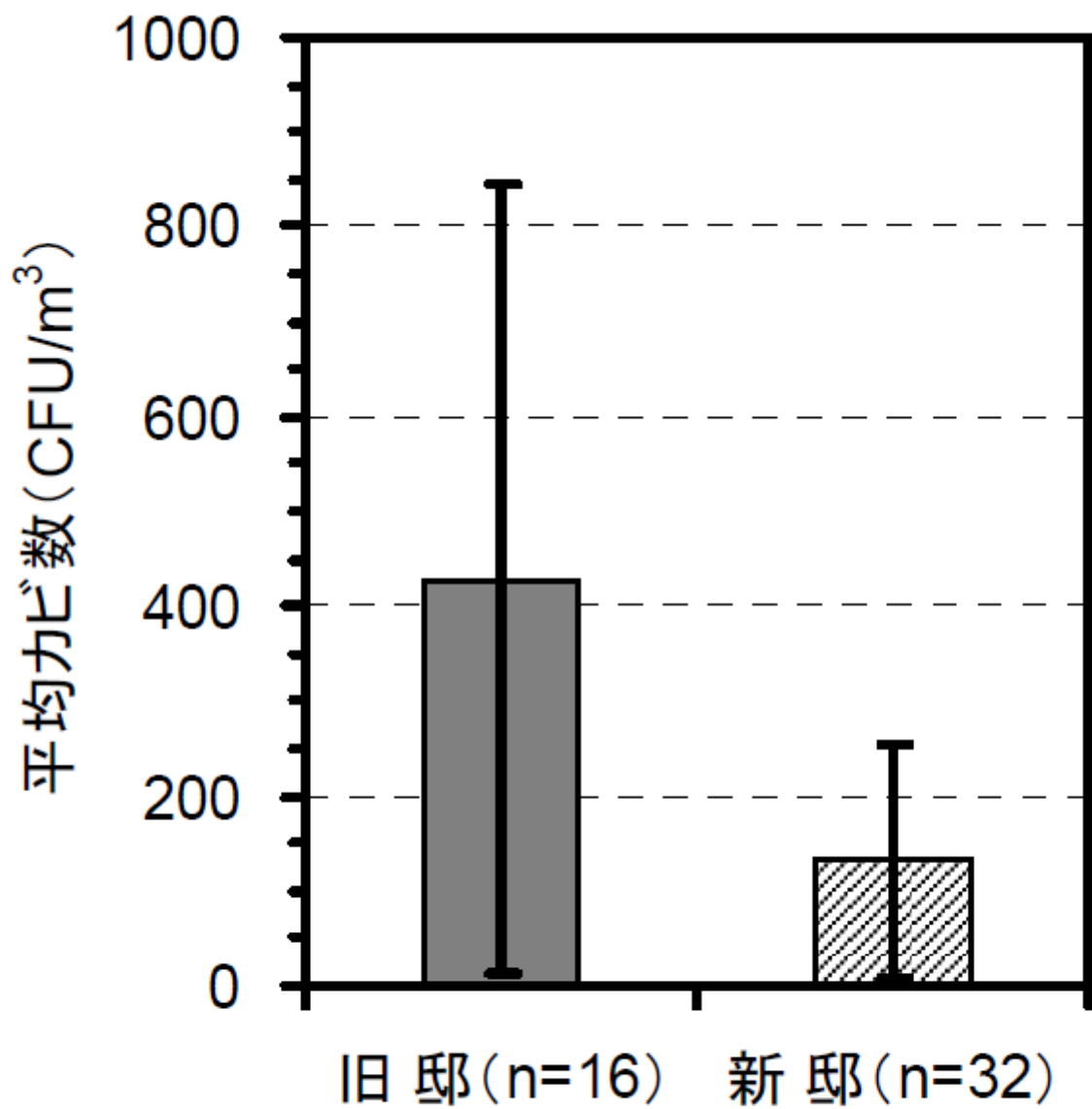


図3 気中カビ数の測定結果

絨毯中のダニ抗原量

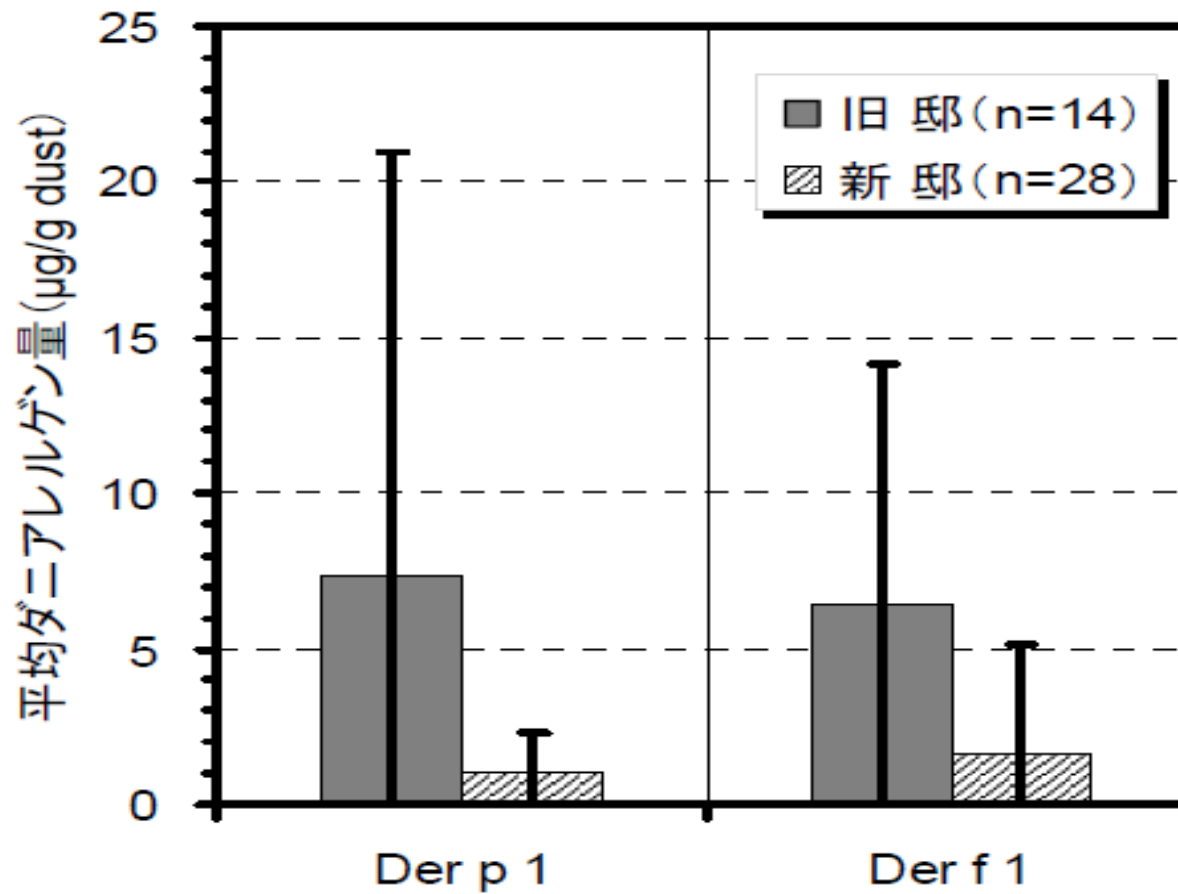
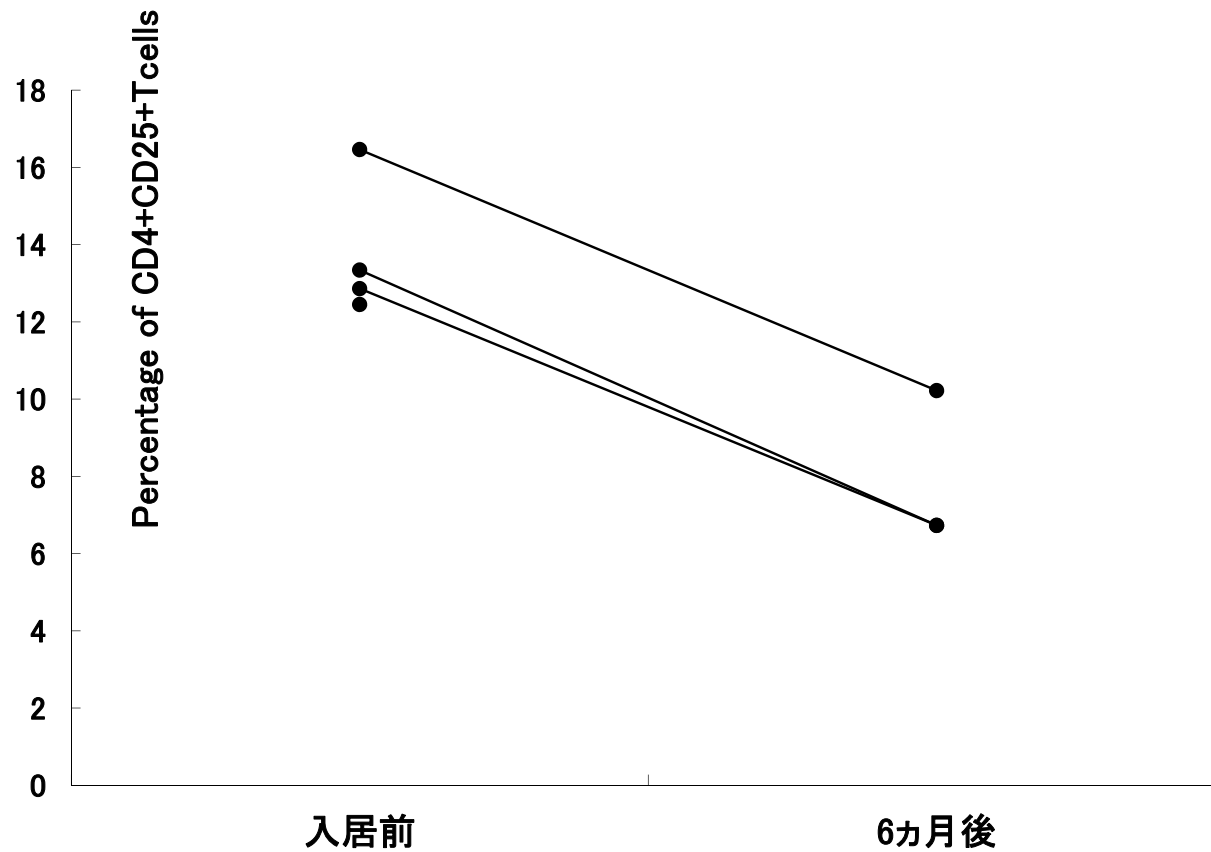


図4 ダニアレルゲン量の測定結果

アレルギー性鼻炎改善症例での転居前後の の活性化T細胞の変化



1. ダニ量の変化

ダニ量

ID	邸名	旧住居		検査日	新住居		検査日
		居間	寝室		居間	寝室	
1	H 邸	+-	+-	H18.7.1	-	-	H18.9.23
2	H 邸	+	+-	H18.8.19	-	-	H18.10.22
3	S 邸	+-	+	H18.8.21	-	-	H18.11.3
4	Y 邸	-	+-	H18.9.30	-	-	H19.3.2
5	F 邸	++	-	H18.10.13	-	-	H19.2.15
6	Y 邸	+-	+	H18.11.26	-	-	

++	濃く、太いハッキリとしたライン	>35 μg (>350匹)/ m^2	通常より多く、除去が必要です。
+	ラインであることがハッキリとわかる	10 μg (100匹)/ m^2	一般家庭の通常レベルです。
+-	うっすらと発色しているのがわかる	5 μg (50匹)/ m^2	良好なレベルです。
-	全く発色していない	<1 μg (<10匹)/ m^2	とても快適な状態です。

鼻汁中好酸球

アレルギー性鼻炎や花粉症があり、鼻にアレルギー反応が起こっていると鼻汁中に好酸球が増加する。
(－は陰性、＋は陽性、++++は強陽性)

性別	アレルギーの有無	前	1ヶ月後	3ヶ月後
1 Y男	なし	+	－	－
2 Y女	アレルギー性鼻炎	－	－	－
3 H男	花粉症	+	－	－
4 H女	アレルギー性鼻炎	++++	－	+
5 Y男	なし	+	－	－
6 Y女	アレルギー性鼻炎	+	－	－

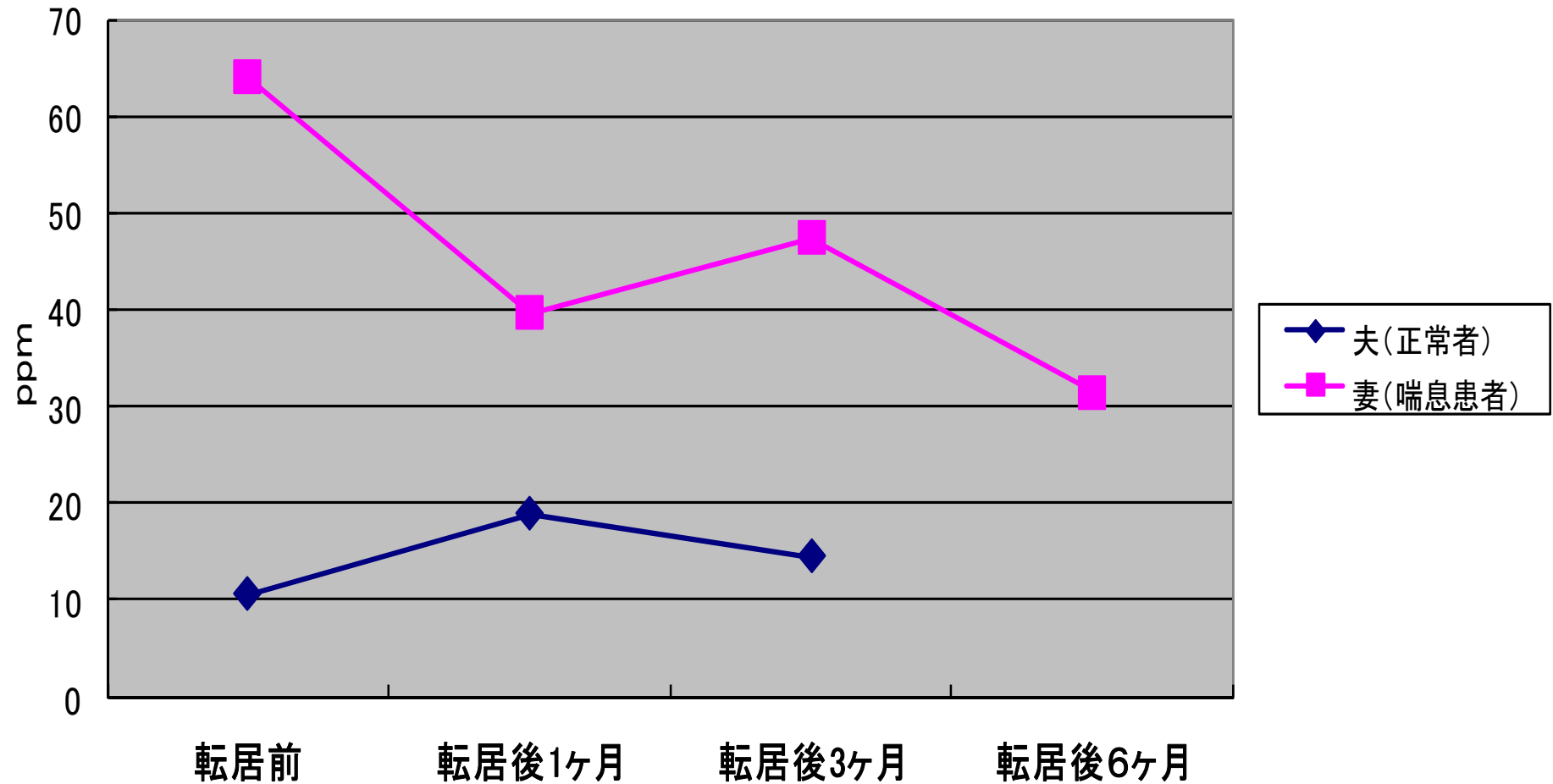
1と2、3と4、5と6が、夫婦である。

転居前に鼻汁中の好酸球が陽性であった、1、3、4、5、6とも転居により消失または軽快した。

以上より、転居により、鼻におけるアレルギー反応は、抑制されることが示唆された。

呼気中NO濃度の転居前後での 変化

呼気中のNO濃度の推移(Y邸)



妻: Del1 +1, 杉、カモガヤ、ハルガヤ、ブタクサアルテルナリア、カンジダ、アスペルギルス +2、
夫: RAST陰性。

Y邸 ダニ簡易検査

旧邸		新邸		新邸 (2回目)	
居間	寝室	居間	寝室	居間	寝室
じゅうたん	じゅうたん	じゅうたん	じゅうたん	畳	床面
-	+-	-	-	-	-

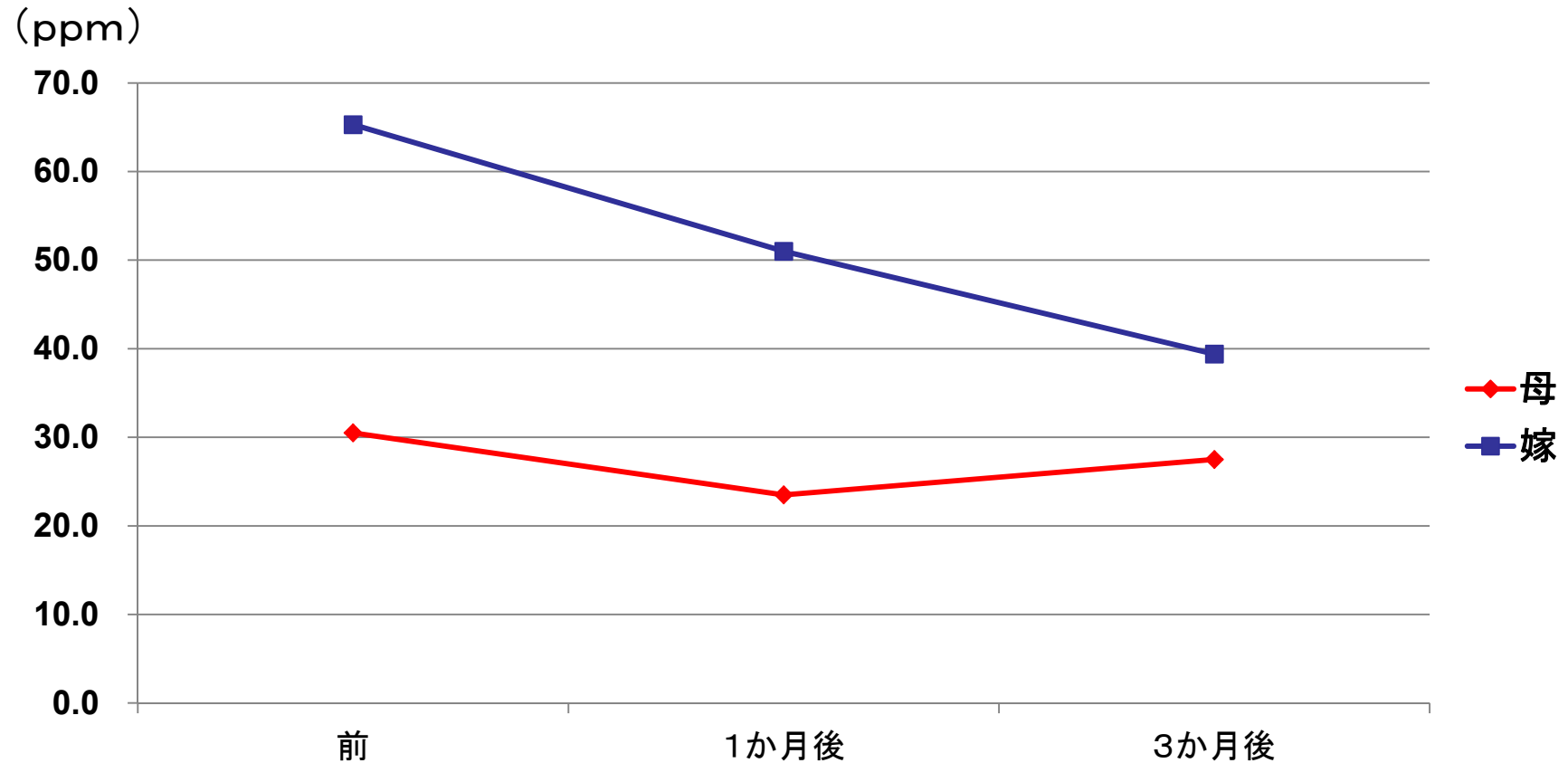
++ >35 μ g(>350匹)/m²

+ 10 μ g(100匹)/m²

+- 5 μ g(50匹)/m²

- <1 μ g/(10匹)m²

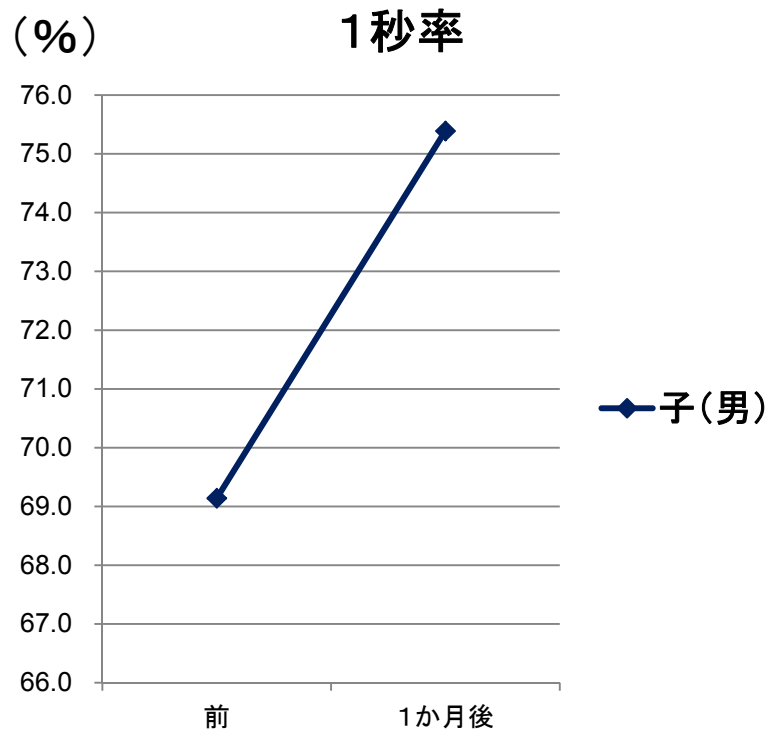
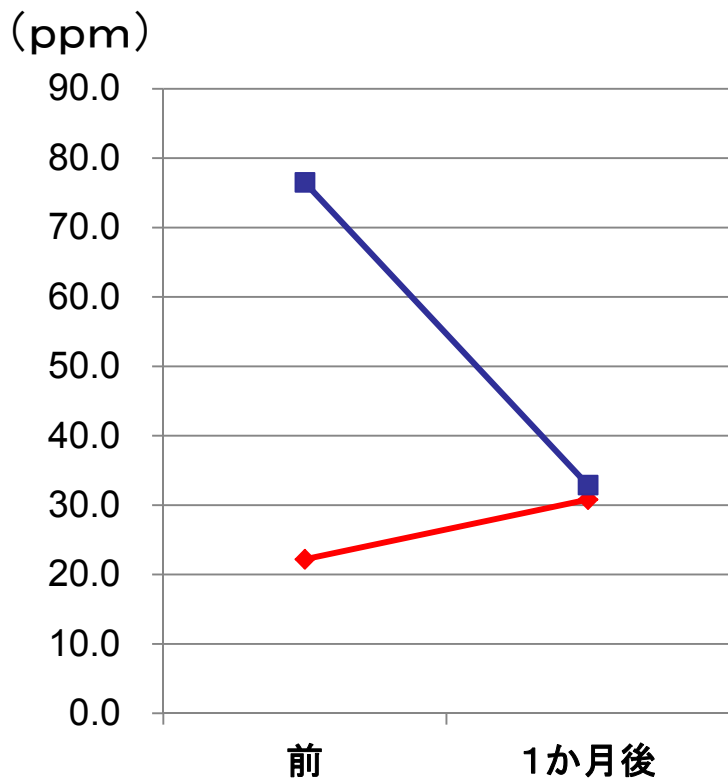
呼気中NO濃度の変化 (H邸)



母：花粉症、カモガヤ3+、スギ2+、ハルガヤ2+、

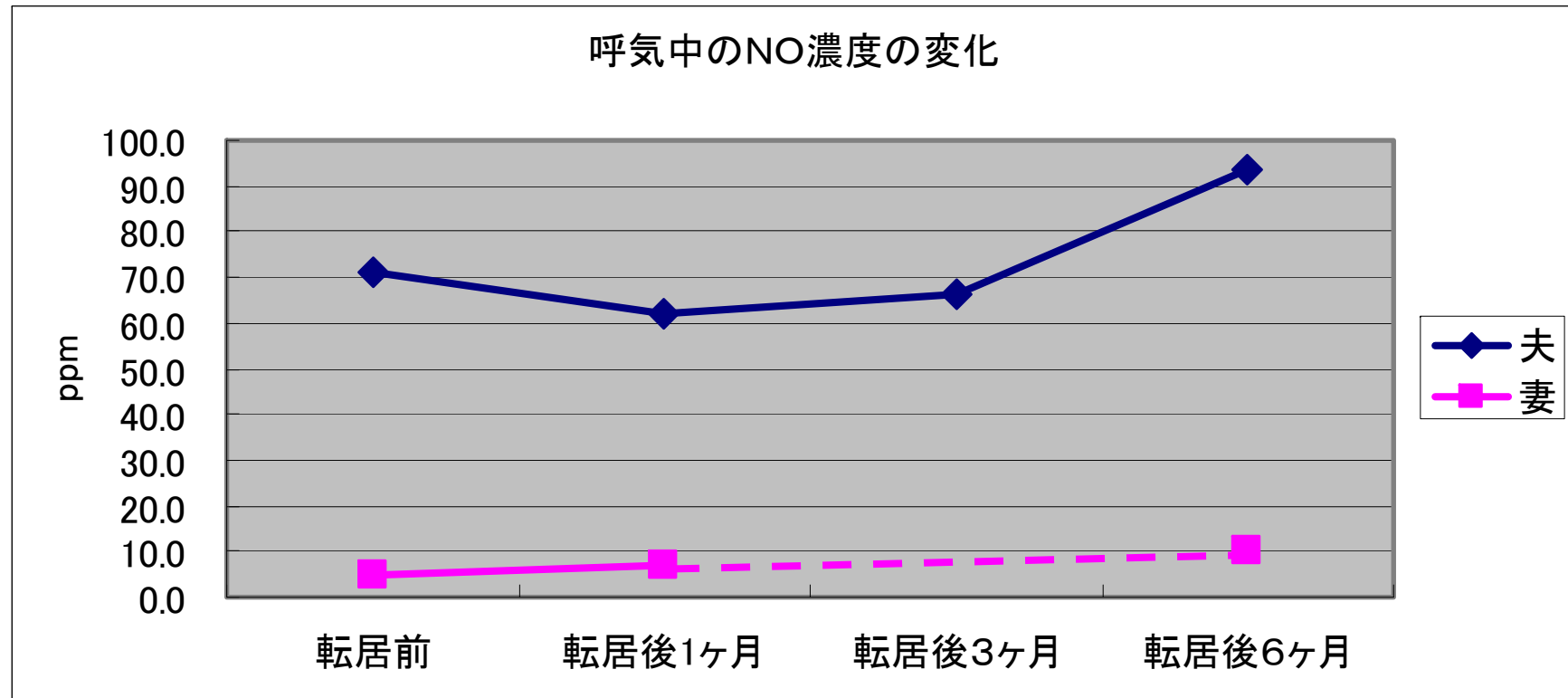
嫁：花粉症、**アトピー性皮膚炎** HD2+、ダニ2+、スギ5+、カモガヤ3+、ハルガヤ3+、
クラドスポリウム2+、ネコ2+、ガ2+、

呼気中NO濃度の変化 (S邸)



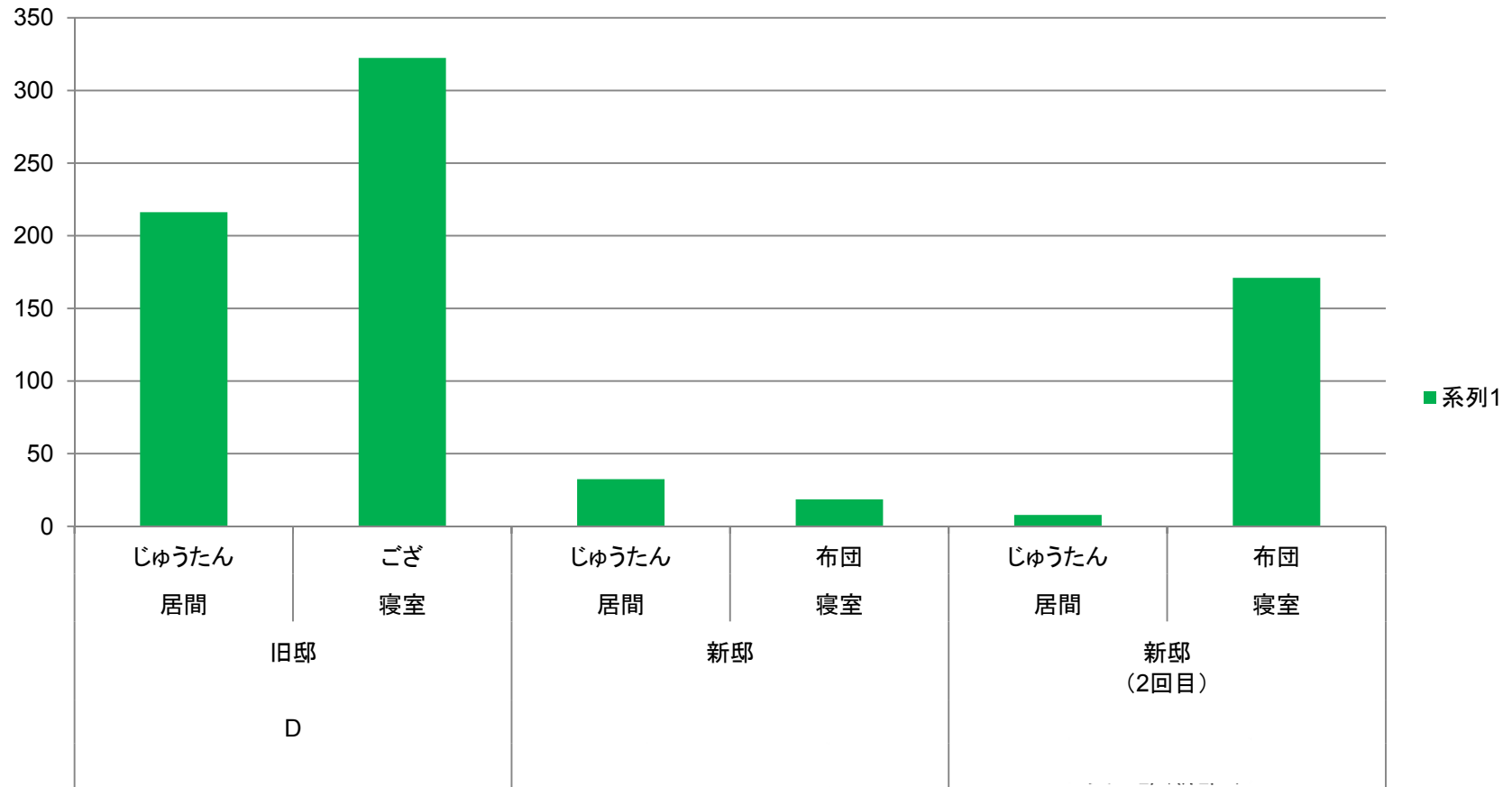
母:花粉症、HD2+,ダニ2+,スギ5+,ヒノキ3+,カモガヤ2+,ヨモギ2+,ネコ2+,イヌ2+
子:11歳、小児喘息(小2まで)、今は症状なし、無治療。HD 4+,ダニ4+,イヌ2+,ネコ2+,

A邸



夫: Del1 +2、,杉 +6、ヒノキ+3、カンジダ +2、 妻: RAST陰性。

A邸 Del1 ng/g dust



- A邸に転居した夫婦では、既往に小児喘息があった夫は、現在特に喘息の症状は訴えておらず、喘息の治療も行っていない。呼気中のNO濃度は転居前から高値であり、転居によっても低下はみられなかった。現喫煙者であり、14年間1日40本の喫煙歴がある。HD、ダニ、スギ、ヒノキ、カンジダのRASTが陽性であった。妻は、非喫煙者であり、RASTは陰性であった。

1. 群馬大学医学部保健学科
小河原はつ江

2. 群馬大学大学院 病態制御内科学、呼吸器・アレルギー内科
宇津木光克、久田剛志、小池陽子、小野昭浩、
清水泰生、石塚全、森昌朋

3. 前橋工業大学 建築学科
三田村輝明

4. ハラサワホーム株式会社
原沢浩毅