

4. 経皮吸収

経皮吸収は、皮膚から物質が体内に吸収されることをいう。経皮吸収は、強固なバリア膜である角層を透過する表皮経路と毛包脂腺から吸収される毛包脂腺系経路がある。表皮経路には、角層細胞を通過していくtranscellular routeと細胞間脂質の部分を通すintercellular routeがあり、親水性の物質は前者の経路もあり得るが、主体は親油性の物質と同様に後者の経路で経皮吸収がなされる。角層は分子量1,000以上の物質は容易に通すできないが、不完全な構造で機能の低下した角層であるとき、それよりも大きな分子量のペプチドなどの物質が通過してしまう。角層を含む表皮には血管がないため、物質の吸収は、拡散によってなされる。

毛包脂腺系経路は、表皮角層を経由しないでなされる速やかな経皮吸収であるが、毛包脂腺上皮は、表皮角層のようなよいバリアではないので、蛋白のような比較的大きな分子量の物質も体内に速く吸収される。後に述べるアトピー性皮膚炎患者の場合、ダニなどの環境抗原が吸収されると、量的にはわずかであってもアレルギー反応が起きうる。経皮吸収は身体の部位により変化する。角層の層数は、身体の部位により違いがあり、体幹部や腕の角層が14~15層であるのに対し、顔の頬部は約10層、顔の頬や外陰部は6層前後である⁴⁾。角層の層数が少ないほど、経皮吸収が高まるので、顔や外陰部の皮膚では物質の吸収がその他の部位よりもよい。また、顔面の皮膚は、脂腺が発達した大きな毛包が密度も多くあり、より物質が吸収されやすい。皮膚に薬剤のヒドロコルチゾン外用した場合、前腕屈側(肘から手首までの腕のうしがわの部分)の薬剤の吸収量を1とすると、陰囊は42倍、額は6倍吸収される⁵⁾。

5. 表皮における炎症・免疫担当細胞と炎症・免疫反応

ランゲルハンス細胞は、細胞質の突起を樹枝状に伸ばしているため樹状細胞といわれる。表皮内の基底層よりもやや上方に位置し、皮膚を上から眺めるとおのの突起をのぼして、皮膚のなかで網を張っているように見える。後に述べるアレルギー性接触皮膚炎の起こる機序は以下の通りである。外界からの抗原は、通常は分子量1,000以下の化学物質でハプテンと呼ばれる。ハプテンが角層を通過して角化細胞の蛋白と結合すると、ハプテン蛋白結合物を形成する。ハプテン蛋白結合物をランゲルハンス細胞が捕獲し、その後ランゲルハンス細胞はリンパ節に行き、Tリンパ球に抗

原情報を伝え、「感作」が成立する。感作が成立した個体に、再び同じハプテンが接触すると、ランゲルハンス細胞が抗原提示を行い、その抗原情報をもつTリンパ球が皮膚に集まり、炎症が引き起こされ、これを「惹起」という。惹起相では、皮膚に集められたTリンパ球が種々のサイトカインを放出し、それらのサイトカインにより皮膚の傷害が起こる一方、新たな細胞傷害性リンパ球が局所に誘導されることや角化細胞から放出されるサイトカインにより炎症が増強される。

また、表皮角化細胞も炎症や免疫反応によって生じたサイトカインの中で、炎症惹起サイトカインと呼ばれるIFN- γ とTNF α の影響を受けると補体成分であるC3を多量に産生し、補体の活性化が起きやすい環境が作られ、外敵からの防御能が増強される。

6. 角層の起炎症作用

角層は生体にとって重要なバリアとして機能しているが、外的刺激物質により角層の傷害が起こると、生きた表皮細胞層から、補体成分を含んだ組織液が角層に至ると、角層は補体の傍回路を活性化させる。その結果生じた補体成分の断片は炎症や免疫反応を増強させ、最終的に表皮細胞の増殖を介して微生物の排除を促進する。好中球をはじめとする炎症細胞を遊走させ、局所に炎症を惹起して、その結果表皮の増殖が高まり、痂皮や鱗屑と一緒に外的刺激物を排除しようとする⁶⁾。

また、角層細胞中にはIL-1 α などの炎症性サイトカインが含まれ、何らかの理由で角層が傷害されると、サイトカインが放出され炎症の惹起やTリンパ球の活性化が起こる。

7. 表皮におけるメラノサイトの役割

メラノサイトは表皮基底層に角化細胞約10個に対して1個の割合で存在し、メラニンを生産する。メラニン色素はメラノサイト中のメラノソーム内で合成される。メラノサイトが樹枝状の細胞質の突起を伸ばして近傍のケラチノサイトに受け渡していく形で、メラニン顆粒は表皮内に拡散していく。メラニンは光を吸収するクロモフォアとして機能し、光、特に紫外線傷害から生体を守る。

8. 真皮

真皮は膠原線維や弾性線維などの線維成分、基質からなる。表皮に近い浅層の部分から、乳頭層、乳頭下層、網状層の3層構造から成る。真皮内には細胞成分として、膠原線維、弾力線維とムコ多糖からなる基質を生産する線維芽細胞、マクロファージ(組織球)、肥

満細胞、形質細胞などが存在する。また、真皮には、血管やリンパ管があり、知覚神経と自律神経が分布している。知覚神経の神経終末は、真皮上層・乳頭層に分布し、知覚神経のうち無髄のC線維は表皮内にも分布している。痒覚、痛覚、触覚を知覚し、外界刺激物質などから生体を防御するのに機能している。

B. 外的刺激によりどのような生体防御反応が起こるのか

皮膚は常に外界にさらされている臓器であるため、私たちを取り巻く環境に存在するさまざまな化学・物理的物質や細菌や真菌などの微生物が外的刺激物質となりうる。

1. 日光・紫外線

生体に対する紫外線傷害が最小になるように、波長の短い紫外線は、皮膚表面の角層で散乱された後、メラニンを中心とする皮膚のクロモフォアで吸収されてエネルギーが減弱される。エネルギーの強い波長の短い紫外線であるUVBによる急性の皮膚傷害は、サンバーンsunburn、いわゆる日焼けである。また、長期間の慢性の紫外線曝露により、メラノサイトの数や機能が変化し、いわゆるしみが形成され、真皮の膠原線維や弾性繊維、基質が変性してしわが形成されるなどの変化が起こり、これらを光老化という。光は角化細胞などの皮膚の細胞のDNAを傷害して悪性腫瘍の発生の母地となる。

2. 接触皮膚炎

いわゆる「かぶれ」の反応で、外界の刺激物による皮膚組織の破壊でおこる一次刺激性接触皮膚炎と、抗原への細胞性免疫反応で起こるアレルギー性接触皮膚炎がある。その他、紫外線が関与する光接触皮膚炎と、抗原が全身性に入ったときに発症するsystemic contact dermatitisがある。

(1)一次刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎

接触皮膚炎には、一次刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎があり、前者は刺激閾値を超えた化学物質に触れると誰にでも初回接触でも起こり得るが、後者はある抗原に感作が成立した個体が再び同じ抗原に接触した場合にTリンパ球中心のⅣ型(遅延型)アレルギーの機序で起こるものである。

自覚症状は一次刺激性の場合は灼熱感が強く、アレルギー性の場合にかゆみが強い。基本的に、原因となる物質に触れた部位に限局して、紅斑、丘疹、漿液性

丘疹、水疱、膿疱、びらんなど多彩な皮膚症状が出現する。原因となりやすい物質には、化粧品、外用剤などの医薬品、洗剤、植物、食物、金属、ゴム、セメントなどがある。アレルギー性の場合、一次刺激性の場合に比べて、原因物質に接触した部位よりやや広い範囲に出現する傾向があり、皮膚症状が1週間程度と比較的長引く傾向がある。皮膚症状が重度な場合には、全身に散布疹が出現することがあり、これを自家感作性皮膚炎という。

(2)光接触皮膚炎

接触皮膚炎の中には、主に長波長の紫外線であるUVAが関係した光接触皮膚炎がある。そのうち、光毒性接触皮膚炎は、刺激閾値を超えた化学物質と光エネルギーがあれば誰にでも起こり得るが、光アレルギー性接触皮膚炎は、光的作用により抗原性を獲得した抗原により発症するアレルギー性接触皮膚炎である。

(3)Systemic contact dermatitis

経皮的に感作の成立した抗原が、再び経口、経気道(吸入)、注射などで全身性に入ったときに、全身の皮膚に紅斑、丘疹、漿液性丘疹などの皮膚症状を引き起こすものをいう。水銀の入った消毒液を使用した後に、水銀に感作された個体が水銀の体温計を破損の際に水銀の蒸気を吸入して起こる水銀皮膚炎が有名である。

3. 蕁麻疹

蕁麻疹にはアレルギーの機序で起こるものと、非アレルギー性の機序で起こるものがある。皮膚の症状は皮膚色からピンク色、淡紅色のやや盛り上がりのある膨疹で、出現から数時間で跡を残さずに消退する。浮腫が皮下組織に生じた場合は血管浮腫といい、通常の蕁麻疹と比べて消退までの時間が長いことが特徴である。抗原が経口や吸入で体内に入る場合は、全身性に膨疹を生じるが、経皮的に限局した範囲に抗原が入る場合はその部分だけに膨疹を生じ、これを接触蕁麻疹という。

Ⅰ型(即時型)アレルギーが蕁麻疹の発症機序として最も有名である。肥満細胞に付着したIgE抗体に抗原が付着すると、肥満細胞からヒスタミンなどの活性物質が放出され、これが、血管内皮細胞のヒスタミン受容体に結合して血管透過性が亢進するため、その部分に局所的限局性の真皮の浮腫が形成される。その他、IgEの高親和性受容体であるFcεRIのα鎖に対する、あるいはIgEそのものに対する自己抗体を有する自己免疫性蕁麻疹が知られている。

非アレルギー性機序で生じる蕁麻疹の方がアレルギー性機序で生じる蕁麻疹よりもむしろ多いが、詳細な機序が解明されていないものも多い。ウイルスや細菌の感染で起こる感染性蕁麻疹、温熱や精神的緊張のようなストレスで生じるコリン性蕁麻疹、圧迫で生じる人工(機械的)蕁麻疹、仮性アレルギーによる蕁麻疹(ヒスタミン含有物質あるいはヒスタミンをIgE抗体が関与しない形で肥満細胞からヒスタミンを遊離させる物質によるもの)、アスピリン不耐症によるものなどが知られているが、原因や機序が不明な蕁麻疹は多い。

4. 過剰な生体防御反応が起こる病態

以下に述べるアトピー性皮膚炎患者皮膚のように、角層機能の低下した皮膚では、健全な皮膚よりも物質の透過性が増すため、接触皮膚炎や接触蕁麻疹の発症頻度が高まる。

(1)アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は、かゆみの強い湿疹性変化で、寛解増悪を繰り返して慢性に経過する疾患で、患者の多くは家族歴や既往歴に気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎やアトピー性皮膚炎などがあり、IgE抗体を生じやすいというアトピー素因を持つ。近年患者数が増加している理由の1つには、私たちを取り巻く環境(大気、住環境、食生活などの嗜好、衣類、清潔さなど)の変化があるとされる。アトピー性皮膚炎の発症には、特徴的なアレルギー性炎症というアレルギー性側面と、角層機能の低下という非アレルギー性側面が関与している。皮膚症状は、基本的に湿疹性変化であり、急性期では、紅斑、丘疹、漿液性丘疹、水疱などがまざった状態であるが、慢性化すると、皮膚がごわごわとして厚く、皮野が目立つ「苔癬化」という状態になってくる。あるいは、直径1cmくらいの結節をつくる場合もある。また、アトピー性皮膚炎患者皮膚では、皮疹部のみならず皮疹部以外の部分の皮膚も乾燥した状態であることが多い。

1)角層機能の低下

角層は、生体と外界を隔てるバリアとして機能し、また、角層には適度な水分を含有して柔軟な性状を保つという機能があることを先に述べた。バリア機能は、体内からわずかに蒸散してくる水分量(経表皮水分喪失量transepidermal water loss; TEWL)を、角層水分含有量は水分を多く含んだ角層はより電流が流れやすいという電気的性質を利用して、その抵抗値の逆数であるコンダクタンスを測定することで、短時間に非

侵襲的に評価することができ、アトピー性皮膚炎患者皮膚の角層機能について調べることができる。アトピー性皮膚炎患者皮膚では、皮疹部のみならず非皮疹部の乾燥皮膚においても、健全対照と比較してTEWLが高値で、バリア機能が低下しており、また、コンダクタンスが低下し角層水分量、保湿能が低下していることがわかっている。この乾燥が主として見られる皮膚でも、皮膚を切り取って調べると「錯角化」といって、角層内に通常は見られない核が残っている細胞が存在し、軽微な皮膚炎が起こっている。バリア機能の低下には、角層細胞間脂質の主たる構成脂質であるセラミドが低下していること、保湿能の低下には天然保湿因子の成分である角層中遊離アミノ酸量が低下していることが報告されている⁷⁾。

2)免疫学的異常

アトピー性皮膚炎患者の多くは、血清中の総IgE量が増加し、抗原特異的IgE抗体が見出され、そして末梢血中の好酸球が増加している。また、皮膚テストでは遅延型反応が低下していること、Th2サイトカインであるIL-4、IL-5、IL-13が増加し、Th1サイトカインであるIFN- γ の低下が知られている。

(2)いわゆる敏感肌の特徴について

化粧品などにかぶれやすい、あるいは使用時にびりびり感やかゆみを感じやすい皮膚をもつ一群がある。「敏感肌」とは、このような皮膚の特徴をもつ人たちのことを指し、化粧品業界やマスコミの業界から発生し、一般人に波及した言葉であると認識している。アトピー性皮膚炎患者では、このような特徴をもつことが多いが、アトピー性患者以外の人においても、特に皮膚の透過性が他の部分の皮膚と比較して亢進している顔の皮膚では、このような皮膚の特徴を示す人たちがいる。これらの人たちは、乳酸水溶液に対して感じるびりびり感をより強く感じ、血管拡張剤を外用した場合により強く反応することから、毛包脂腺系経路や角層の皮膚バリア機能がやや低下している人たちであるといえる。機器計測においても統計学的有意差はでなかったもののTEWLが対照群と比べて低下している傾向にあった⁸⁾。

(3)健全人皮膚機能の季節変動について

アトピー性皮膚炎などの敏感肌ではない、健全な日本人女性を対象に、同一人物を夏期と冬期に機器計測し皮膚角層機能について調べた。試験は仙台市で行い、腕の皮膚と顔の頬部の皮膚で計測した。冬期に夏期よりも角層水分量が低下し、TEWLが増加し、皮膚バリ

ア能が低下することがわかった。これは若者ほど、そして常に外界に露出している顔の皮膚ほど顕著であった。冬期は、屋外室温が低下する一方で、室内では暖房により相対湿度が20~50%ほどに低下している。低湿度環境下では空気中に含まれる水分量が低下するため角層水分含有量もまた低下する。また、動物実験では、低湿度環境で、皮膚の外界の刺激による表皮角化細胞の増殖能が高まることが報告されている⁹⁾。このことは、皮膚疾患を持たない健常の人であっても、乾燥環境のもとでは、より外界の刺激物質への反応性が高まるという可能性を示している。その結果、軽微な外的刺激で軽度な皮膚炎が起こった結果、TEWLが増加したと考えられる¹⁰⁾。

C. まとめ

外的刺激や抗原、あるいは病原体から生体を守るという皮膚の防御機構には、①角層を主体とする物理的バリア機能、②表皮角化細胞、ランゲルハンス細胞など免疫担当細胞の働きによる免疫、炎症のバリア、③その後角化細胞が増殖しターンオーバーが亢進することによる排除という数段階の機構があることを述べた。アトピー性皮膚炎患者や美容師の職業的手湿疹などのように、慢性に皮膚炎が続くことによって皮膚のバリア機能が低下している人は、皮膚の外界物質に対して易刺激性があると言える。さらにアトピー性皮膚炎患者は、アトピー素因を持つことにより、皮膚の刺激性、感受性が高まるばかりでなく、皮膚炎が遷延しやすい。洗剤を使った水仕事をするなど一時刺激性皮膚炎を起こしやすい環境にいる人、環境に金属、ほこりなどハプテンや抗原となりうる物質が多い環境にいる人は、そうでない環境にいる人に比べて、いうまでもなく皮膚炎を起こす危険が高まる。

D. 参考文献

- 1) Elias PM, Friend DS : The permeability barrier in mammalian epidermis. *Journal of Cell Biology*. 1975 ; 65 : 180-191.
- 2) Hara M, Kikuchi K, Watanabe M, Denda M, Koyama J, Nomura J, Horii I, Tagami H : Senile xerosis : functional, morphological, and biochemical studies. *J Geriatr Dermatol* 1993 ; 1 : 111-120.
- 3) Aoyama H, Tanaka M, Hara M, Tabata N, Tagami H : Nummular eczema : an addition of senile xerosis and unique cutaneous reactivities to environmental aeroallergens. *dermatology* 1999 ; 199 : 135-139.
- 4) Zhen Y-X, Suetake T, Tagami H : Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin- relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters. *Archives of Dermatological Research* 1999 ; 291 : 555-559.
- 5) Feldmann RJ, Maibach HI : Percutaneous penetration of ¹⁴C hydrocortisone in man. II. Effect of certain bases and pretreatments. *Arch Dermatol* 1966 ; 94 : 649-651.
- 6) Terui T, Kato T, Tagami H : Stratum corneum activation of complement through the antibody-independent alternative pathway. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 593-597.
- 7) Watanabe M, Tagami H, Horii I, Takahashi M, Kligman AM : Functional analyses of the superficial stratum corneum in atopic xerosis. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 1689-1692.
- 8) 沼上克子, 小林弘実, 田上八朗 : 敏感肌を特徴づける試み. *日本化粧品科学会誌* 2000 ; 24 : 270-274.
- 9) Denda M, Sato J, Tsuchiya T, Elias P, Feingold K : Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption : Implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 873-878.
- 10) Kikuchi K, Kobayashi H, Le Fur I, Tschachler E, Tagami H : Winter season affects more severely the facial skin than the forearm skin : comparative biophysical studies conducted in the same Japanese females in later summer and winter. *Exo Dermatol* 2002 ; 1 : 32-38.

職業性アレルギー・金属アレルギーなど

佐藤一博、日下幸則

福井医科大学 環境保健 助教授・教授

研究要旨

職業に関係したある特定の物質が抗原となってアレルギー機序により誘起される気管支喘息、接触皮膚炎、鼻炎などを職業性アレルギーという。職業性アレルギーは職業に関係した特定の物質が抗原となってアレルギー機序により誘起される点が、シックハウス症候群とは異なる。同時に職業性という意味で予防可能な数少ないアレルギー疾患のほずである。職業性アレルギーの成因・原因物質・診断・管理と予防について述べる。また、2003年7月に国際連合より勧告された、化学物質の有害性を分類しラベルや安全性データシート(MSDS, SDS)という形で情報提供するための国際調和システム(GHS)の呼吸器皮膚感作性の分類基準に準拠した感作性化学物質57種類を提案する。

A. はじめに

職業とアレルギー疾患の関係に注目した記載は古く、イタリアのBernardino Ramazzini(1633-1714)¹⁾はその著書「De Morbis Artificum Diatriba」(働く人々の病気, 1700年初版)の中でいろいろな職業に見られる健康障害、ことに接触皮膚炎、鼻炎、気管支炎、気管支喘息など52種類に及ぶ職業病の発生を興味深く報告している。下って1975年、CoombsとGel²⁾は、生体に見られる抗原抗体反応をI型からIV型に分け、免疫学は確立した。近年の分子遺伝学の発展は目覚しく、免疫学・アレルギー学もそれに伴い進歩している。職業性アレルギーは、単一抗原によるアレルギー疾患のモデルと理解され、種々のアレルギーの本態の究明や治療の開発に寄与する有用な事例と位置付けられてきた³⁾。

生体への過剰な刺激に対してその強さに相応した通常の炎症反応の起こる場合を一次炎症といい、逆に刺激は強くなく尋常であるのに、異常に激しく炎症反応を呈する場合を二次炎症というが、アレルギー性炎症はこの後者に該当している⁴⁾。そして、一次炎症を起こすような物質を一次刺激物質(primary irritant)といい、二次(感作性)炎症をきたす物質を感作性物質(sensitizer)あるいはアレルゲン(allergen)とっている。アレルギーも免疫も抗原抗体反応であるが、抗原となるのは、動植物や菌体成分のような高分子のものだけでなく、分子量の小さい単純な化学物質でもキャリア蛋白と結合すれば抗原性をもつことを、ABO式血液型の発見者であるオーストリアの医学者Landsteinerが実証した(hapten theory)⁵⁾。

世界には2,000万種以上の化学物質が存在する。世界中で移送・取引されていることを考えれば、健康障害の予防や環境汚染の防止のため化学物質の容器に適

切なラベル表示が行われるとともに、添付される安全性データシート(material safety data sheet: MSDS, safety data sheet: SDS)に国際的な統一された基準が求められている。2003年7月国際連合より、有害性に基づく化学物質の国際調和分類基準(GHS: globally harmonized hazard classification and compatible labelling system) (<http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/officialtext.html>)が勧告出版された⁶⁾。ただし、GHSにはラベリングする物質は特定されていない。

ここでは、最近のヘルパーT細胞におけるTh1/Th2応答の理解の深まり^{7,8)}を踏まえ、主な職業性アレルギーである職業性喘息、職業性接触皮膚炎の病因・原因物質・診断・管理と予防について述べる。日常生活で遭遇する化学物質によって起こるアレルギーについても述べる。また有害性に基づく化学物質の国際調和分類基準(GHS)⁶⁾の呼吸器皮膚感作性の分類基準に準拠した感作性化学物質を提案する。

B. 職業性アレルギーの病因

1. 自然免疫と獲得免疫

免疫応答は二つのカテゴリーに属する反応群に分類できる。自然(非獲得)免疫反応と適応(獲得)免疫である⁹⁾。獲得免疫において重要となるのは特異性と記憶であるが、自然免疫にはそれらではなく、多核白血球・単球/マクロファージ・NK細胞などの食細胞及び補体などが関与する。C反応性蛋白(CRP)や補体によって抗原(異物)が修飾されて食作用されやすくなることをオプソニン化という。一方、末梢リンパ球中の15%を占めるNK細胞は前もって感作されなくてもある種の腫瘍細胞やウイルス細胞を殺すことができる^{9,10)}。

抗原の侵入により、生体の第一線の防御機構である自然(非獲得)免疫が突破されると適応(獲得)免疫が作動し活性化する。関与する細胞はT, B細胞・マクロファージ・抗体・サイトカインなどである。職業性アレルギーは、適応(獲得)免疫である。

2. T細胞による抗原の認識

マクロファージなどの抗原提示細胞 (antigen presenting cell : APC) においてMHC(主要組織適合性抗原)とともに抗原が処理されてできたペプチドをCD4またはCD8陽性のT細胞(Th1, Th2, Tc)のTCR(T細胞抗原レセプター)が認識することが抗原抗体反応の原点である(図1)。職業性喘息や職業性接触皮膚炎では、APCにおいてMHC class IIとペプチドをCD4陽性のヘルパーT細胞(Th1, Th2)のTCRが認識する^{9, 10}。職業性アレルギーの場合、抗原となる化学物質は分子量が小さい場合が多く、その場合ハプテンとしてヒト血清アルブミン(HSA)などのキャリアー蛋白と結合して抗原として認識される⁹。MHC(ヒトではHLA)抗原を豊富に持ちTH細胞へと抗原を提示するAPCには、マクロファージや皮膚のランゲルハンス細胞・樹状細胞・指状突起細胞・B細胞などがある。

T細胞であれB細胞であれ、それぞれのリンパ球はたった一つの抗原を認識する能力しか持たないのに、ただか数日の間に有効な免疫応答が起こってくるの

は、侵入した抗原が結合するごく一部のクローンを選択し急速に増殖させるためである(クローンの選択)⁹。

Th2タイプのCD4⁺T細胞がAPC上のHLA class IIとペプチドを認識した場合、種々のサイトカイン(IL-4, IL-10, IL-13……)を放出し、選択されたB細胞のクローンを急速に増殖させ特異的IgE抗体を作らせる(I型、即時型、図2)。B細胞の一部は二次免疫応答に関与する寿命の長い記憶B細胞となる。できたIgEは粘膜下で肥満細胞と結合する。再び抗原が侵入してきた際には、IgEと結合し肥満細胞から脱顆粒を起し肥満細胞からヒスタミン・ロイコトリエン・血小板活性化因子などを遊離する¹¹。一方、Th1タイプのCD4⁺T細胞がAPC上のHLA class IIとペプチドを認識した場合には、IL-2、IFN- γ 、TNF- β などのサイトカインを放出しマクロファージが活性化する(IV型、遅延型、図3)。T細胞は抗原特異的記憶T細胞となる^{9, 10}。抗原との接触後24~72時間で皮膚の紅斑と硬結が見られるので遅延型と呼ぶ。同じくIV型に分類される肉芽腫形成性過敏症は病像が異なる。肉芽腫形成性アレルギーは、臨床的に最も重要なIV型アレルギー反応である。マクロファージ系細胞が分解できない細胞内増殖菌体やその他の抗原粒子の残存が21~28日間かかって肉芽腫形成を引き起こす。免疫学的肉芽腫形成は、ペリリウムに対するアレルギー反応によって起される⁹。

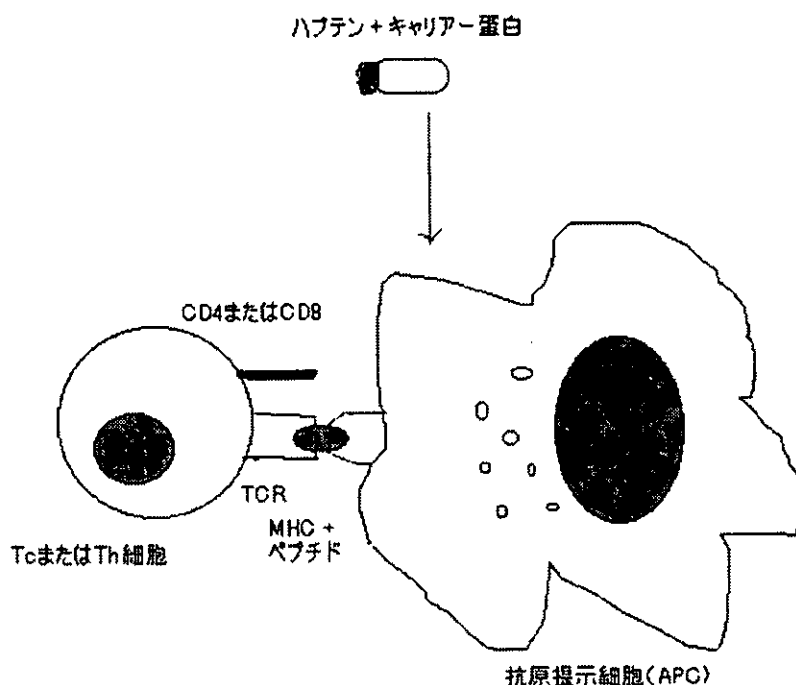


図1 T細胞による抗原の認識

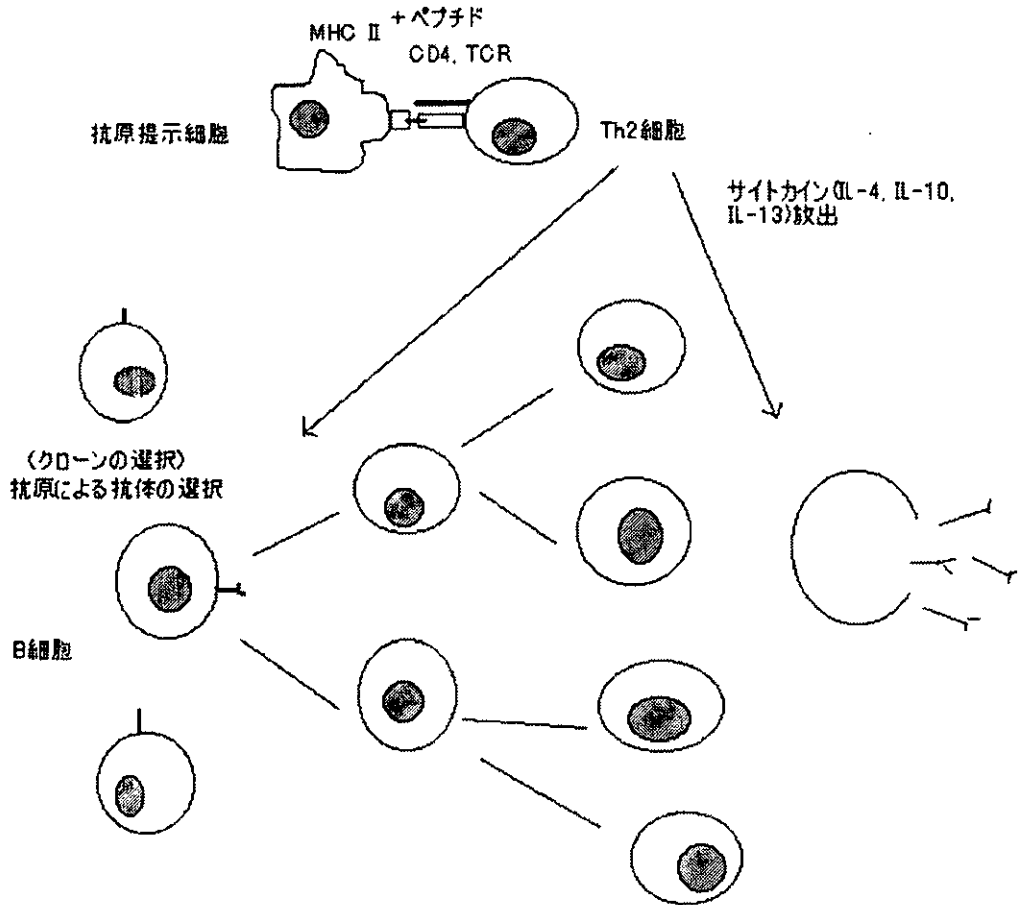


図2 B細胞のクローンの選択

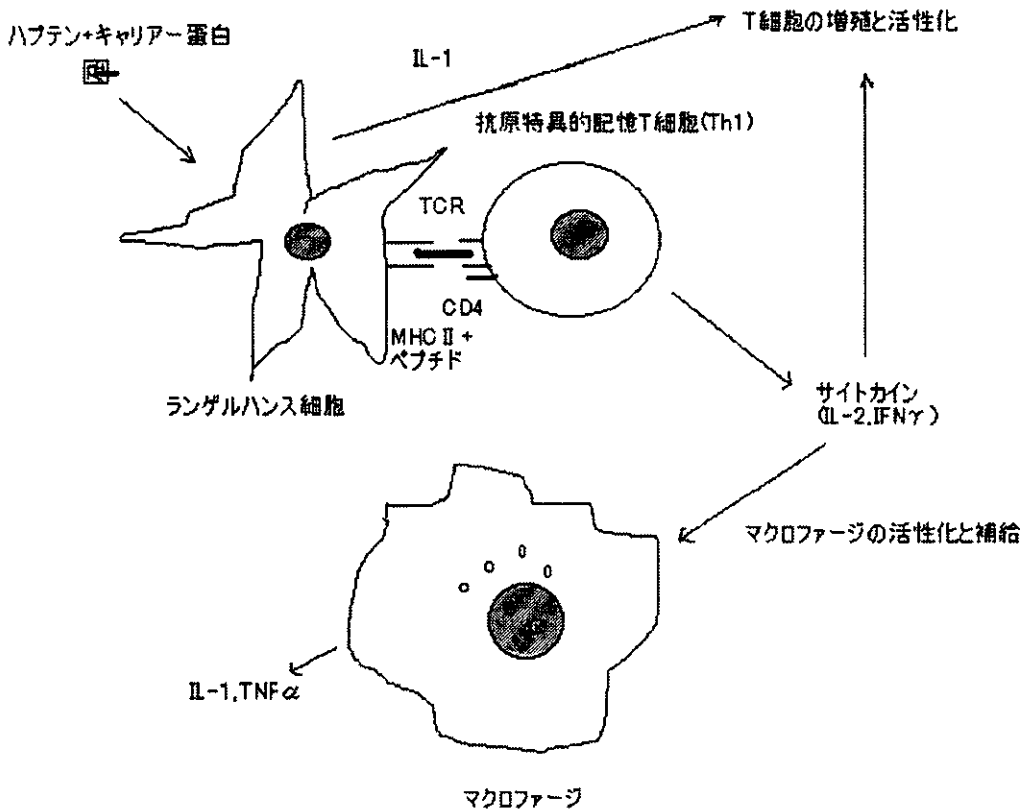


図3 IV型アレルギー

3. II型・III型過敏症

職業性アレルギーの病因としては、いま挙げたI型アレルギー(職業性喘息)とIV型アレルギー(職業性接触皮膚炎)が多くを占めるが、II型・III型・自己免疫疾患による職業性アレルギーもある。

血中のIgGまたはIgM抗体が細胞の表面の細胞膜抗原と反応し、補体が活性化され標的細胞がオプソニン化され、食細胞により貪食される(II型)。輸血後の溶血、新生児溶血性疾患がその例である⁶⁾。慢性関節リウマチの治療に用いる金製剤の副作用として現れる血小板減少症、顆粒球減少症はこの機序によると考えられている¹²⁾。ただし、金への職業曝露によりこれらの障害が起こされたとの報告はない。

糸球体基底膜に対する抗体が産生された場合、基底膜に沿って複合体の沈着が見られる(III型、自己免疫疾患)。金や水銀の投与で作られた糸球体腎炎のマウスやラットでは、抗核抗体¹³⁾、尿細管基底膜に対する自己抗体¹⁴⁾が認められている。金製剤を投与されている慢性関節リウマチ患者で糸球体腎炎が見られる¹⁵⁾。水銀に曝露する作業者の一部で抗基底膜抗体が見られ、この型のアレルギー性反応の関与を示唆する所見が見られている¹⁶⁾。

C. 職業性アレルギーの原因物質

先程述べた様に、過剰な刺激に対してその強さに相応した炎症反応の起こる場合を一次炎症、刺激は強くないのに異常に激しく炎症反応を呈する場合は二次炎症で、アレルギー性炎症はこの後者に該当している¹⁾。最近ではアレルギー機序の関与の有無に拘らず炎症反応に伴う気道過敏症があれば気管支喘息とする考えがある¹⁷⁾¹⁸⁾。したがって、アレルギー・非アレルギーを問わず2002年NHLBI/WHOが喘息管理の治療指針として出版したGlobal Initiative for Asthma, Global Strategy Asthma Management and Prevention (GINA)²⁰⁾では、発症に関わる環境因子として361種類の職業性原因物質をあげている(ホームページで随時更新されている<http://asmanet.com/asmapro/asma-work.htm>。2003年6月19日現在403種類)。職業性感作性化学物質は通常高分子物質と低分子物質に分類される。高分子物質はおそらく有機物性アレルゲンと同一の機序によって感作を成立させ、喘息増悪を引き起こすと考えられる。一方、低分子感作物質(多くはハプテンとして作用⁵⁾)は抗原の種類によって異なり、特異的IgE抗体の検出率も低く詳細は不明な点が多い²⁰⁾。ここでは、職業性アレルギーの定義を、職業に関係した特定の物質が抗原となってアレルギー機序により誘

起される気管支喘息・接触皮膚炎・鼻炎とする。

わが国の職業性喘息の原因物質として、中村²¹⁾はA群(植物性の微細粉塵を抗原とするもの)、B群(動物の体成分あるいは排泄物を抗原とするもの)、C群(花粉・孢子・菌糸を抗原とするもの)、D群(薬剤・化学物質粉塵を抗原とするもの)の4群に分け135種類を挙げている。我々は、さらに2例加えて2002年12月31日現在として137種類を報告した²²⁾。ここでは、職業性アレルギーの原因物質と主にD群による職業性アレルギーの診断、管理と予防について述べる。日常生活で遭遇する化学物質によって起こるアレルギーについても述べる。また2003年7月に国連勧告として出版された、有害性に基づく化学物質の国際調和分類基準(GHS: globally harmonized hazard classification and compatible labelling system) (<http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/officialtext.html>)⁶⁾の呼吸器皮膚感作性の分類基準に準拠した感作性化学物質を提案する。

1. 植物性の微細粉塵

わが国の最初の職業性アレルギーの記載は1926年、関²³⁾の米杉喘息に関する報告である。1923年の関東大震災の復興に米杉材が使用され、建具職人が喘息症状を起した。米杉の使用は中止となり、米杉喘息は見られなくなった。しかし、1950年代後半の建築ブームに再び安価で使いやすい米杉が大量に輸入されるようになると、米杉喘息が多発した。特に小規模事業場での発生が多く作業環境管理の悪さが指摘された²⁴⁾。小松²⁵⁾は、米杉の抗原活性成分は米杉に含まれる蛋白よりはむしろ他にあるとした(プリカット酸²⁶⁾)。1951年七條ら²⁷⁾は群馬県南西部下仁田地方の名産のこんにやく製造に際し作業環境内に飛散するこんにやく舞粉によるアレルギー性気管支喘息をこんにやく喘息とした。1970年中村ら²⁸⁾はそば屋の調理師として勤務し、経気道吸入のみならず経口摂取によっても症状の発現するソバアレルギーの本邦第1例を報告し、その後11例が追加された²⁹⁾³⁰⁾。

2. 動物の体成分または排泄物

養蚕業者が蚕に繭を作らせる容器(まぶし)を取り扱いこれに付着する塾蚕尿粉塵を吸入して起こすまぶし喘息³¹⁾³²⁾、養鯉会社員が鯉の飼料に蛹(さなぎ)を使用して起す蛹喘息³³⁾、ひよこ孵化場勤務者にみられるひよこ羽毛細片によるひよこ喘息³⁴⁾がある。1964年、城ら³⁵⁾は瀬戸内海沿岸で盛んなかきの養殖でかき殻に付着しているほやに感作され発症するほや喘息を報告した。

3. 花粉・孢子・菌糸

荒木³⁶⁾によるぶたくさ花粉症の報告が本邦第1例である。ひかげのかずら孢子喘息は1924年Peshkin³⁷⁾の報告が最初である。わが国でも中村ら³⁸⁾による鋳型による義歯作成に用いられた石松子による歯科技工士の症例のほか、指紋検出の際にアルミニウム粉末と共に用いる石松子による鑑識課の警察官の報告がある³⁹⁾。

4. 薬剤・化学物質粉塵

職業的に曝露する金属・有機化合物・粉塵などの化学物質は、高濃度に曝露すれば多かれ少なかれ免疫抑制をきたす。ただし、化学物質の微量曝露によって早期に比較的特異的に免疫系に異常の起こることがわかり、この免疫系の異常を免疫毒性としてとらえるようになった。微量に金属・薬剤・有機化合物に曝露した場合、物質によってはまた宿主要因も重なって皮膚アレルギー・鼻アレルギー・気管支喘息および自己免疫疾患をきたす場合がある(表1)⁴⁰⁾。職業性喘息の感作には高濃度に短期間曝露する方が低濃度で長期間曝露するよりも重要である、との報告⁴¹⁾がある。いくつかの化学物質においては許容濃度とともに最大許容濃度(**印)が日本産業衛生学会許容濃度等委員会より勧告されている。

ここでは主に金属及び金属化合物による職業性喘息について述べる。職業性喘息を起こしたと報告されている無機工業化学物質をその曝露が起こる産業・職業と共にあげると、アルミニウム(製錬)・クロム(セメント製造、メッキ工、溶接工)・コバルト(超硬合金製造、酵素剤製造、顔料製造)・ニッケル(メッキ工、酵素材製造、研磨工、超硬合金製造)・プラチナ(製錬、白金センサー製造)・ロジウム(メッキ工)・ベリリウム(合金、原子炉の材料)・ステンレススチール(溶接工)・バナジウム(五酸化バナジウム製造、ボイラー清掃)などの金属とフッ素・硫黄酸化物・窒素酸化物・オキシダント等の物質がある¹¹⁾。知られている限りでは職業性喘息を起こす無機工業化学物質の多くを占めるのは金属である。プラチナ⁴²⁻⁴⁶⁾・ロジウム⁴⁷⁾・ニッケル⁴⁸⁾・クロム⁴⁹⁾・コバルト⁵⁰⁾・ベリリウム⁵¹⁾は明かにアレルギー性機序により喘息を起こし得る感作性金属である。それに対して、アルミニウム⁵³⁾・バナジウム⁵⁴⁾などの金属はアレルギーを介して喘息を起こすとの確証は未だなく、これらによる喘息の機序はむしろ非アレルギー性(刺激性)と思われる⁴³⁾。金属による肺疾患の詳細は総説⁵⁰⁾を参考して頂きたい。

D. 感作性化学物質による職業性アレルギーの診断

1. 病歴

既往歴、家族歴にアレルギー性疾患がないかを聞き取る。あればアトピー性素因があり、感作性化学物質に対して感受性がある可能性がある。職歴聴取の必須性は強調しすぎることはない。職種のみでなく、曝露されている物質名を聞き取るべきである。喘息、接触性皮膚炎の症状と曝露(仕事の有無、内容、曝露される化学物質)との時間的関連性(曝露—発作・皮膚炎関連性)が聴取されなければならない⁴⁰⁾。

2. 吸入試験

作業で扱われている物質の中で、職業性喘息の疑わしい物質が浮かべば、その物質を用いて吸入誘発試験することにより確定診断できる。インフォームド・コンセントを得たうえで、病院に入院させ医師が救急処置できるように待機しなければならない⁴⁰⁾。

3. 皮膚試験

職業性接触皮膚炎はもちろん、職業性喘息でも細胞性免疫または遅延型過敏症の関与があるので、皮内反応やパッチテストを実施すべきである。金属(塩)のパッチテストはわが国では鳥居薬品(株)による試薬がある⁵⁷⁾。

4. 血液学的・免疫学的検査

感作性金属・化学物質に対する特異的抗体の検出は重要である。しかし低分子感作物質(多くはハプテンとして作用⁵⁵⁾)は特異的IgE抗体の検出率も低い。より適切な完全抗原の調整が肝要である⁴⁰⁾。試験管内の抗原に対するリンパ球幼若化反応⁵⁸⁾、白血球遊走阻止試験⁵⁹⁾などの細胞免疫学的検索も有用である。

E. 感作性化学物質による職業性アレルギーの管理と予防

わが国では日本産業衛生学会が感作性、発がん性などを有する各有害物質について許容濃度等を提案・勧告している⁴¹⁾。また種々の感作性物質を反応の場として気道と皮膚に分けて、「人間に対して明かに感作性がある物質(第1群)」と「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質(第2群)」に分類している(表2)。ベリリウム、コバルト、白金の許容濃度は感作性を考慮したものである(表1)。ただし、コバルトの許容濃度は、今後更に厳しくなる可能性がある。許容濃度とは作業者の曝露程度の評価を目的とするもので、作業

表1 職業性アレルギーと感作性物質

アレルギー	感作性物質	用途、産業現場	許容濃度	
気道アレルギー	エチレンジアミン	染料、樹脂類の溶剤	25 mg/m ³	
	クロム	合金、メッキ	0.5 mg/m ³ *	
	コバルト	触媒、合成樹脂	0.05 mg/m ³	
	ジフェニルメタン-4,4'-			
	ジアソシアネート(MDI)	接着剤、塗料	0.05 mg/m ³	
	水溶性白金塩	触媒、宝石、医療用、白金精錬所	0.001 mg/m ³	
	トルエンジイソ			
	シアネート類(TDI)	ポリウレタン原料	0.035 mg/m ³	
	ニッケル	貨幣、合金、メッキ	1 mg/m ³	
	ベリリウム	合金、原子炉の材料	0.002 mg/m ³	
	ホルムアルデヒド	合成樹脂、界面活性剤	0.61 mg/m ³	
	無水トリメット酸	可塑剤、塗料、エポキシ樹脂	0.04(0.1**) mg/m ³	
	無水フタル酸	フタル酸系可塑剤	2 mg/m ³ **	
	無水マレイン酸	樹脂塗料、可塑剤、塩化ビニル安定剤	0.4(0.8**) mg/m ³	
	メチルテトラヒドロ			
	無水フタル酸(MTHPA)	樹脂原料、エポキシ樹脂硬化剤	0.05(0.1**) mg/m ³	
	グルタルアルデヒド	消毒剤		
	ピペラジン	検出試薬、触媒、駆虫剤		
	メタクリル酸メチル	建築材料、塗料、接着剤		
	皮膚アレルギー	エチレンオキシド	有機合成原料	1.8 mg/m ³
エチレンジアミン		染料、樹脂類の溶剤	25 mg/m ³	
コバルト		触媒、合金元素	0.05 mg/m ³	
水銀		電極、金・銀の抽出、アマルガム	0.0025 mg/m ³	
水溶性白金塩		触媒、宝石、医療用、白金精錬所	0.001 mg/m ³	
テレピン油		溶剤、医薬	280 mg/m ³	
トルエンジイソ				
シアネート類(TDI)		ポリウレタン原料	0.035 mg/m ³	
ニッケル		貨幣、合金、メッキ	1 mg/m ³	
o-フェニレンジアミン		染料の中間体、かび防止剤	0.1 mg/m ³	
m-フェニレンジアミン		染料の中間体、硬化剤	0.1 mg/m ³	
p-フェニレンジアミン		アゾ染料の製造、白髪染原料	0.1 mg/m ³	
フタル酸ジブチル		ラッカー、接着剤の製造	5 mg/m ³	
ベリリウム		合金、原子炉の材料	0.002 mg/m ³	
ホルムアルデヒド		合成樹脂、界面活性剤	0.61 mg/m ³	
無水マレイン酸		樹脂原料、可塑剤、塩化ビニル安定剤	0.4(0.8**) mg/m ³	
ヨウ素		医薬、殺菌剤	1 mg/m ³	
過酸化ジベンゾイル		小麦粉・油脂・ロウなどの漂白剤		
グルタルアルデヒド		消毒剤		
ジクロロベンゼン		溶剤、合成中間体		
銅		合金		
ヒドラジン		ジェット燃料(無水)、発泡剤(水添加)		
ヒドロキノン		写真現像		
レゾルシノール		爆薬、色素、染料の製造		
メタクリル酸メチル		建築材料、形成用ペレット		
自己免疫疾患		水銀	電極、金・銀の抽出、アマルガム	0.025 mg/m ³
		金	通貨、装身具、合金、メッキ	
	エポキシ樹脂	合成樹脂		

*金属クロム

**最大許容濃度

表2 日本産業衛生学会許容濃度等委員会の勧告による感作性物質

	第1群	第2群
気道	グルタルアルデヒド コバルト コロホニウム (ロジン) ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート(MDI) トルエンジイソシアネート類(TDI) 水溶性白金塩 ヘキサシアン-1,6-ジイソシアネート ベリリウム 無水トリメット酸 無水フタル酸 メチルテトラヒドロ無水フタル酸(MTHPA)	エチレンジアミン クロム ニッケル ピペラジン ホルムアルデヒド メタクリル酸メチル 無水マレイン酸
皮膚	エチレンジアミン クロム グルタルアルデヒド コバルト コロホニウム (ロジン) 水銀 ニッケル 水溶性白金塩 o-フェニレンジアミン m-フェニレンジアミン p-フェニレンジアミン ホルムアルデヒド	アクリル酸ブチル エチレンオキシド 過酸化ジベンゾイル ジクロロプロパン テレピン油 トルエンジイソシアネート類(TDI) 銅 ヒドラジン ヒドロキノ フタル酸ジブチル ベリリウム ベンゾフラン ポリ塩化ビニル レジルシノール メタクリル酸メチル 無水マレイン酸 ヨウ素

者の呼吸域の空気を採取する。当該有害物質の平均曝露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての作業者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度である。

F. 日常生活で遭遇する化学物質によるアレルギー

職業性アレルギーを起こす感作性物質も日常生活で遭遇することがある。水銀は歯科治療で使うアマルガムや消毒薬であるアカチンにニッケルはピアスなどのアクセサリに含まれており、接触皮膚炎を起こし得る。自宅で、違法に手に入れたアマルガムから銀を抽出しようとして、4人家族全員水銀肺炎となり死亡した症例もある⁶⁰⁾。P-フェニレンジアミンは毛染剤に含まれおりこれも接触皮膚炎を起こす。

日曜大工をすれば、塗料に含まれるトルエンジイソシアネート(TDI)、1,5-ナフタレンジイソシアネート、HDI、MDIなどのイソシアネート類に触れ気道感作の症状が起こり得る。また輸入木材である米杉(プリカット酸⁶⁰⁾)やアユース⁶¹⁾を使った場合には喘息症状が起こり得る。

日常生活には、様々の感作性化学物質が入っており曝露量は職場に比べて少ないと思われるが、感作性化学物質に対して職場と同様の注意と管理が必要と思われる。

G. 国際調和システム(GHS)に準拠した感作性化学物質リスト(提案)

世界中には2,000万種以上の化学物質が存在する。国際化によって多くの化学物質が世界中で移送・取引

表3 職業性アレルギーの感作性化学物質とその用途、産業現場

感作性化学物質	用途、産業現場
アクリル酸ブチル [*]	アクリル繊維、接着剤製造
α-アミラーゼ [#]	パン製造、食品産業 (baker's asthma)
イソホロンジイソシアネート [#]	ポリウレタン製造
エチレンオキシド [*]	有機合成原料
エチレンジアミン	染料、樹脂類の溶剤
塩酸	研究スタッフ、製薬工場
カゼイン	食品産業、皮なめし工
過酸化ジベンゾイル [*]	小麦粉、油脂の漂白剤
グルタルアルデヒド	消毒薬
クロロヘキシジン	消毒剤
クロム	合金、メッキ
コバルト	触媒、合金元素
コロホニウム (ロジン)	接着剤、タイヤ産業
ジアゾメタン [#]	有機化学工業
2-シアノアクリル酸メチル	石油化学工業製品
4,4'-ジアミノジフェニールメタン [*]	接着剤、塗料
ジクロロプロパン [*]	溶剤、合成中間体
ジニトロクロロベンゼン (DNCB) [*]	染料、合成中間体、医薬品
水銀 [*]	電極、金銀の抽出、アマルガム
スチレン [#]	ポリスチレン樹脂、合成ゴムの原料
セファロスポリン [#]	製薬業界、医療スタッフ
テレピン油 [*]	溶剤、医薬
テトラサイクリン [#]	製薬業界、医療スタッフ
銅 [*]	各種合金
トルエンジイソシアネート (TDI) [#]	ポリウレタン原料、高級塗料、接着剤
ニッケル	貨幣、合金、メッキ
二硫化テトラメチルチオラム (TMTD) [#]	ゴム加硫促進剤、抗真菌剤
1,5-ナフタレンジイソシアネート [#]	接着剤、塗料
白金	触媒、宝石、白金精錬所
バニリン [#]	香料
ビスフェノールA型F型 [*]	エポキシ樹脂
ヒドラジン [*]	ジェット燃料、発砲剤
ヒドロキノン [*]	写真現像
ピペラジン	検出試薬、触媒、駆虫剤
2-ヒドロキシエチルメタクリネート [*]	建築材料・塗料・接着剤
o-フェニレンジアミン [*]	染料の中間体、かび防止剤
p-フェニレンジアミン [*]	染料の中間体、硬化剤
m-フェニレンジアミン [*]	アゾ染料の製造、白髪染原料
フタル酸ジブチル [*]	ラッカー、接着剤の製造
ブリカット酸 [#]	大工・林業従事者 (米杉喘息)
ヘキサメチレンジイソシアネート (HDI) [#]	接着剤、塗料
ペニシリン [#]	製薬業界、医療スタッフ
ヘパイン (ラテックス抗原)	医療用手袋
ベリリウム	合金、原子炉の材料
ベンゾフラン [*]	農薬、殺虫剤
ホルムアルデヒド	合成樹脂、防腐剤
ポリ塩化ビニル [*]	衣料用、インテリア、産業用
無水トリメット酸 (TMA) [#]	可塑剤、塗料、エポキシ樹脂
無水フタル酸 [#]	フタル酸系可塑剤、塗料
無水マレイン酸	樹脂原料、可塑剤、塩化ビニル安定剤
メタクリル酸メチル	建築材料、塗料、接着剤
メチルテトラヒドロ無水フタル酸 (MTHPA) [#]	樹脂原料、エポキシ樹脂硬化剤
ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート (MDI) [#]	接着剤、塗料
4-メトキシフェノール [*]	繊維潤滑油の安定剤、化学合成中間体
レゾルシノーール [*]	爆薬、色素、染料の製造
ロジウム [#]	メッキ工
ヨウ素 [*]	医薬、殺菌剤

#気道感作の報告のみがあるもの。

*皮膚感作の報告のみがあるもの。

されていることを考えれば、化学物質の適切な取扱・管理に必要な危険性・有害性の記述やラベル表示のための、危険性・有害性に基づいて化学物質を分類するための国際的に統一された基準が求められている。1992年の国連環境開発会議において、危険性・有害性の分類・表示のための国際調和システム(globally harmonized hazard classification and compatible labelling system : GHS)を作成することが行動計画に採択された。有害性に基づく化学物質の調和分類基準はOECD(経済協力開発機構)に設置された諮問会議が担当して作成作業が行われた。

化学物質の国際調和システム(GHS)とは、化学物質の有害性(発がん性、急性毒性、慢性毒性、感作性、生殖毒性など)を分類し、ラベルや安全性データシート(MSDS, SDS)による情報提供するため統一されたシステムであり、2003年7月国際連合勧告として出された(<http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/officialtext.html>)^{6, 62, 63}。呼吸器および皮膚に対する感作性に関しては、それぞれ当該作用に関するヒトにおける報告あるいは動物実験結果により、作用の有無を判定する。特異的呼吸器過敏症を引き起こし得るとのヒトでの証拠があること、接触皮膚炎を引き起こしたとのヒトでの報告がある程度の数なされていること、適切な動物実験で陽性結果が得られていること等を基準に分類される。

しかしGHSにはラベリングする物質を特定することは予定していない。そこで我々は、日本産業衛生学会許容濃度等委員会が勧告する許容濃度等の勧告⁶⁴、労働基準法75条/同施行規則35条に挙げられている感作性物質/作業⁶⁵、職業性喘息に関する総説²¹、我々の著書¹⁰及び産業中毒便覧¹⁰をレビューし、国際調和システム(GHS)の呼吸器皮膚感作性に準拠した職業性アレルギーの感作性化学物質57種類を特定した(表3)。今回特定した57種類の感作性化学物質をそれらの管理と予防のため政府や化学工業協会に提案するべきであると思われる。

H. まとめ

2003年7月国際連合より「化学物質の分類と表示に関する国際調和システム(GHS)」勧告された。職業性アレルギーを起こすGHSに準拠した化学物質57種類を特定した。これらを管理と予防のため政府や化学工業協会に提案するべきと思われる。

I. 文献

1) Ramazzini B(松藤 元) : De Morbis Artificum

Diatriba(働く人々の病気), 札幌, 北海道大学出版協会, 1980.

- 2) Coombs RRA, Gell PGH : Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In : Clinical Aspects of Immunology (ed. By Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ), 3rd ed, pp761-781, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
- 3) 上田 厚 : 12. 職業性アレルギーの発生のある職場. 産業医学実践ガイド, 和田 攻編 354-359. 東京, 文光堂, 1998.
- 4) 野村 茂 : 職業性アレルギー. 労働の化学 33 : 4-8, 1978.
- 5) Landsteiner K : In the specificity of serological reactions. 156-209. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1947 revised version.
- 6) Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS) (Official text). UNITED NATIONS, New York and Geneva, 2003.
- 7) Mosmann TR, Coffman RL : TH1 and TH2 cells : Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Ann Rev Immunol 7 : 145-173, 1989.
- 8) Clerici M, Shearer GM : The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection : new insights. Immunol Today 15 : 575-581, 1994.
- 9) Roitt I, Brostoff J, Male D (多田富雄監訳) : Immunology (免疫学イラストレーテッド), 南光堂, 東京, 2000.
- 10) 佐藤一博, 日下幸則 : 免疫毒性・アレルギー, 荒記俊一編, 中毒学—基礎・臨床・社会医学—, 74-79, 東京, 朝倉書店, 2002.
- 11) 日下幸則 : 感作性物質としての金属による健康障害. 産業医学 35 : 75-87, 1993.
- 12) Coblyn JS, Weinblatt M, Holdsworth D, Glass D : Gold-induced thrombocytopenia. A clinical and immunogenetic study of twenty-three patients. Ann Intern Med 95 : 178-181, 1981.
- 13) Weening JJ, Grond J, Van der Top D, Hoedemaeker PJ : Identification of the nuclear antigen involved in mercury-induced glomerulonephropathy in the rat. Invest Cell Pathol 3 : 129-134, 1980.
- 14) Ueda S, Wakashin M, Wakashin Y, et al. : Experimental gold nephropathy in guinea pigs :

- detection of autoantibodies to renal tubular antigens. *Kidney Int* 29, 539-538, 1986.
- 15) Shaw CF : The biochemistry and subcellular distribution of gold in kidney tissue : implications for chrysotherapy and nephrotoxicity. *Agents Actions* 8(Sup) : 509-528, 1981.
 - 16) Lauwerys R, Bernard A, Roels H, et al. : Antilaminin antibodies in workers exposed to mercury vapour. *Toxicol Lett* 17 : 113-116, 1983.
 - 17) Reed CE : New therapeutic approaches in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 77 : 537-543, 1986.
 - 18) Reed CE : Basic mechanisms of asthma, role of inflammation. *Chest* 94 : 175-177, 1988.
 - 19) Barns PJ : New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 83 : 1013-1026, 1989.
 - 20) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO workshop report, 27-48, 2002.
 - 21) 中村 晋 : 職業性喘息—研究の歴史(4)喘息13 no.4 : 115-120, 2000.
 - 22) 佐藤一博, 日下幸則, 中村 晋 : 職業性喘息 喘息16 no.3, 45-54, 2003.
 - 23) 関 覚二郎 : 米産杉材工作が因をなせる喘息発作. *日内会誌* 13 : 884-88, 1926.
 - 24) 光井庄太郎, 鹿内喜佐男, 小松道俊, 他 : 米杉喘息に関する研究, 第1報. *アレルギー* 19 : 182-187, 1970.
 - 25) 小松道俊 : 米杉喘息に関する研究—Western red cedarの抗原性について. *アレルギー* 21 : 693-703, 1972.
 - 26) Chang-Yeung M, Giclas PC, Henso PM : Activation of compliment by plicatic acid, the chemical compound responsible for asthma due to western red cedar(*Thujaaplicata*). *J Allergy Clin Immunol* 65 : 333-337, 1980.
 - 27) 七條小次郎, 齊藤 武, 田中 茂, 他 : こんにゃく喘息に関する研究(第一報). *北関東医学* 1 : 29-39, 1951.
 - 28) 中村 晋, 室久敏三郎 : 気管支喘息の研究. 第5報. そばアレルギーについて. *アレルギー* 19 : 702-717, 1970.
 - 29) 中村 晋, 山口道也, 本間誠一, 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.
 - 30) 中村 晋, 山口道也, 馬島 徹, 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.
 - 31) 七條小次郎, 宮下隆二, 中澤精二 : 気管支喘息の研究. *日本内分泌学会誌* 30 : 94, 1954.
 - 32) 中澤精二 : 気管支喘息に関する研究. 第1編 まぶしによる気管支喘息の研究. *北関東医学* 10 : 497-512, 1960.
 - 33) 小林節夫 : 養蚕に関係した喘息. *アレルギー* 20 : 616, 1971.
 - 34) 根本俊和, 林 しげよ, 山田 衛, 他 : ヒヨコ喘息の2例. *アレルギー* 20 : 686-693, 1971.
 - 35) 城 智彦, 勝谷 隆, 猪子嘉生, 他 : 広島県下のかきのむき身業者にみられる喘息様疾患(かきの打ち子喘息)に関する研究. 第1報. *アレルギー* 13 : 88-99, 1964.
 - 36) 荒木英齊 : 花粉症の研究. II 花粉による感作について. *アレルギー* 10 : 354-370, 1961.
 - 37) Peshkin MM : Bronchial asthma and other allergic manifestations in pharmacists. *JAMA* 82 : 1854-1855, 1924.
 - 38) 中村 晋, 平井得夫, 上野実朗 : 気管支喘息の研究. 第4報ひかげのかずら胞子によると考えられる職業性喘息の症例について. *アレルギー* 18 : 258-262, 1969.
 - 39) 多田慎也, 木村五郎 : ヒカゲノカズラ胞子による気管支喘息. *アレルギーの臨床* 19 : 788-791, 1999.
 - 40) 後藤 稠, 池田正之, 原 一郎(編) : 産業中毒便覧(増補版), 医歯薬出版, 東京, 1986.
 - 41) 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 : 許容濃度等の勧告(2002). *産衛誌* 44 : 140-164, 2002.
 - 42) Venables KM : Epidemiology and the prevention of occupational asthma. *Br J Ind Med* 44 : 73-75, 1987.
 - 43) 日下幸則 : 2.無機工業化学物質による職業性喘息. *アレルギー産業現場からのアプローチ*. 田中健一編 172-184, 京都, 金芳堂, 1993.
 - 44) Hunter D, Milton R, Perry KMA. Asthma caused by the complex salts of platinum. *Br J Ind Med* 2 : 92-98, 1945.
 - 45) Merget R, Schulte A, Gelber A, et al. : Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low-exposure areas. *Int Arch Occup Environ Health* 72, 33-39, 1999.
 - 46) 島 正吾, 吉田 勉, 立川壮一, 他 : 白金化合物吸入による急性毒性. *産業医学* 26 : 500-509, 1984.

- 47) 今井 民, 中山秀夫: ロジウム・アレルギーによる気道症状を伴う職業性皮膚円について. 皮膚臨床 24 : 1033-1041, 1982.
- 48) Malo JL, Cartier A, Doepner M, et al. : Occupational asthma caused by nickel sulfate. J Allergy Clin Immunol 69 : 55-59, 1982.
- 49) Novey HS, Habib M, Wells ID : Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. J Allergy Clin Immunol 72 : 407-412, 1983.
- 50) Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura M, et al. : The existence of specific antibodies to cobalt in hard metal asthma. Clin Allergy 18 : 451-460, 1988.
- 51) Kusaka Y, Yokoyama K, Sera Y, et al. : Respiratory diseases in hard metal workers : an occupational hygiene study in a factory. Br J Ind Med 43 : 474-485.
- 52) Rom WN, Lockey JE, Bang KM, et al. : Reversible beryllium sensitization in a prospective study of beryllium workers. Arch Environ Health 38 : 302-307, 1983.
- 53) Field GB : Pulmonary function in aluminium smelters. Thorax 39 : 743-751, 1984.
- 54) Zenz C, Berg BA : Human responses to controlled vanadium exposure. Arch Environ Health 14 : 709-712, 1967.
- 55) Woodin MA, Liu Y, Neuberg D, et al. : Acute respiratory symptoms in workers exposed to vanadium-rich fuel oil ash. Am J Ind Med 37 : 353-363, 2000.
- 56) Kusaka Y, Sato K, Suganuma N, et al. : Metal-induced lung disease : Lessons from Japan's Experience. J Occup Health 43 : 1-23, 2001.
- 57) Sato K, Kusaka Y, Zhang Q, et al. : An epidemiological study of mercury sensitization. Allergol Int 46 : 201-206, 1997.
- 58) Kusaka Y, Nakano Y, Shirakawa T, et al. : Lymphocyte transformation with cobalt in hard metal asthma. Ind Health 27 : 155-163, 1989.
- 59) Moller DR, Brooks SM, Bernstein DI, et al. : Delayed anaphylactoid reaction in a worker exposed to chromium. J Allergy Clin Immunol 77 : 451-456, 1986.
- 60) Bowens B, Guerrero-Beancourt, Gottlieb C, et al. : Respiratory failure and death following acute inhalation of mercury vapor.-A clinical and histologic perspective- Chest 99 : 185-190, 1991.
- 61) 松元優子, 城戸優光, 岡部由紀子, 他 : 輸入木材「アユース」(*Ayous*, 学名 *Triplochiton scleroxylon*) による職業性喘息の一例. 日呼吸会誌 40 : 392-396, 2002.
- 62) 宮川宗之 : 化学品の有害性分類基準表示に関する国際調和システム. 安全工学 41 : 84-93, 2002.
- 63) 城内 博, 宮川宗之 : 化学物質管理に関する国際規格—危険有害性に関する分類と表示の調和—. 産業医学レビュー 14 : 87-117, 2001.

ホルムアルデヒドの動物実験における 気道過敏性およびアレルギー反応に対する影響

馬島 徹 日本大学医学部内科学講座内科一 講師

研究要旨

これまでにホルムアルデヒド(FA)吸入による呼吸機能の低下の機序を解明するために、FAの気道上皮イオントランスポートへの影響について検討した結果から、FAは気道上皮細胞のcAMPおよびProtein kinase A(PKA)の活性化し、Cl⁻チャンネルを活性化することを報告した。また、FA刺激による培養ヒト気道上皮細胞を用い、細胞内cAMP濃度の変化、PKAの活性化について検討した結果から、FAはその刺激により細胞内cAMPの増加、PKAを活性化することを報告した。以上の検討からFA吸入による気道収縮の機序として、FA刺激により細胞内cAMP増加、PKA活性化が見られ、それにより気道上皮粘膜側Cl⁻チャンネルが活性化され、電気生理学変化を来し気道収縮、ならびに神経原性気道炎症を惹起することが考えられた。

今回、我々はモルモット実験喘息モデルによるFAの気道収縮、気道過敏性および抗体産生に及ぼす機序と薬剤効果を検討した。ハートレー系雄モルモットを麻酔後、自発呼吸下に気管切開し、気管内にカニューレを挿管し人工呼吸器に装着し調節呼吸を行った。肺抵抗(RL)および動肺コンプライアンス(Cdyn)を算出した。FA 10ppm吸入にてRLは有意に増加した。Na channel blockerのAmiloride前処置ではRLの増加に影響を与えなかった。Cl channel blockerのDPC、DSCG前処置では有意にRLの増加を抑制した。FA吸入後の気管支肺胞洗浄液および血液細胞分画ではコントロールに対しMacrophage、WBC、Epithelial cell、thromboxane B2に有意な変化はみられなかった。気道過敏性はFA-卵白アルブミン(OA)吸入群でコントロール群に比べ有意に亢進した。FA及びOAの単独吸入でも気道過敏性が亢進する傾向を認めた。BALF中好中球はFA+OA群、OA吸入群でコントロール群に比べ有意に増加し、FA群でも増加傾向がみられ、好酸球は各群でコントロール群に比べ有意に増加し、FA+OA群はOA群に比べ有意に増加した。アレルギー反応ではFA+OA群ではOA群に比べ抗IgG抗体産生の有意な亢進が見られた。

気管支喘息モデルによるFAおよびOA吸入では、気道過敏性はFA+OAにより亢進し、BALF中の好中球および好酸球の増多が見られたことは、FAによる好中球性気道炎症ならびにOAによる好酸球性気道炎症が引き起こされることが示唆された。また、抗体産生はFA+OAにより有意な産生亢進が見られ、FA吸入はアレルギー反応の増悪に関与することが示唆された。

以上の結果から、FAは細胞内cAMP、PKAの活性化を来し、Cl channelを活性化することにより電気生理学的変化による気道irritant受容体を刺激し、Ach、SP、NKAなどの神経伝達物質を介する反応で気道を収縮させ、好中球および好酸球性気道炎症を引き起こし、アレルギー反応も増悪させることが示唆された。

分担研究者

山口 賢二、服部 知洋、伊藤 玲子、
福田 理子、木邨 英里、野村 奈津子
日本大学医学部内科学講座内科一 助手
堀江 孝至
日本大学医学部内科学講座内科一 教授

全総合研究事業)「シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究」分担研究報告書においてFA吸入による呼吸機能・気道過敏性への影響について、6週間の解剖実習におけるFA吸入の呼吸機能に及ぼす影響について検討した。解剖実習日のFA曝露により健常人群、喘息の既往を有する群のピークフロー(Peak Flow: PEF)は入室時と退出時で有意な低下をみとめた。喘息の既往のある群では実習期間中にPEFが有意に低下し、気道過敏性は実習期間の前後で8例中4例に亢進が見られた。

A. 研究目的

我々は昨年までに、厚生科学研究費補助金(生活安

基礎的検討ではFA吸入による呼吸機能の低下の機序を解明するために、FAの気道上皮イオントランスポートへの影響について検討した。FA粘膜側投与でShort Circuit Current (Isc)は有意に増加した。Cl⁻チャンネルブロッカー、Na-K ATPase阻害薬、DSCG前投与によりIscの増加を有意に抑制した。細胞内Protein Kinase A (PKA)阻害薬にてIscの増加を抑制した。以上の結果からFAはcAMPおよびPKAの活性化し、Cl⁻チャンネルを活性化することを報告した。また、FA刺激による培養ヒト気道上皮細胞を用い、細胞内cAMP濃度の変化、PKAの活性化について検討した。cAMPはFA刺激により60分をピークとする上昇を認めた。FA刺激によるPKA substrateバンド発現は、PKA阻害剤であるH-89の投与にて抑制された。以上の結果からFAはその刺激により細胞内cAMPの増加、PKAを活性化することが認められた。

FA吸入により気道収縮および気道過敏性が亢進することが考えられ、気道収縮の機序として、FA刺激により細胞内cAMP増加、PKA活性化が見られ、それにより気道上皮粘膜側Cl⁻チャンネルが活性化され、電気生理学変化を来し気道収縮、ならびに神経原性気道炎症を惹起することが考えられた。以上の結果からモルモット実験喘息モデルによるFAの気道収縮ならびに気道過敏性亢進に及ぼす機序と薬剤効果を検討した。

B. 研究方法

1. 実験装置および実験方法

(1) 動物

ハートレー系雄モルモットを用いた。モルモットは以下の4群に分けた。

- I 群：コントロール群；生理食塩水を1日10分間、5日間連続で吸入した。
- II 群：FA吸入群；FA1ppmを1日10分間、5日間連続で吸入した。
- III 群：OA吸入群；卵白アルブミン(OA)10mg/mlを1日15分5日間連続で吸入した。
- IV 群：FA + OA群；FA1ppm、OA10mg/mlを1日15分5日間連続で吸入した。

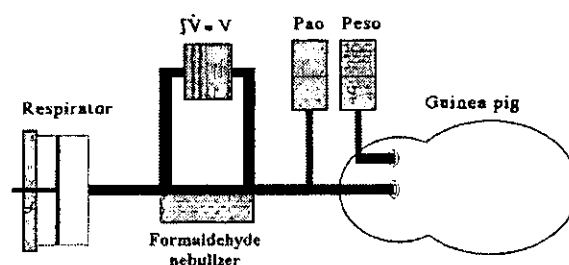
各群共に最終吸入から7日目に実験に用いた。

(2) 呼吸抵抗測定

ハートレー系雄モルモットをウレタン(1.5mg/kg)腹腔内投与にて麻酔後、頸静脈を確保し、自発呼吸下に気管切開し、気管内にカニューレを挿管し人工呼吸器に装着し調節呼吸を行った。たま、蒸留水を満たし

たカテーテルを食道内に挿入し、圧トランスデューサー(日本光電、LPU-01-350-0-11)に接続して、食道内圧(Pes)を測定した。同時に頸静脈にベニユーラを挿入し生食水を1ml/hrの速度で点滴静注した。プロプラノロール2mg/kg、ミオブロック2mg/kgを静脈内投与し自発呼吸を抑制し、動物用レスピレーター(Harvard apparatus, 655DE)を気管カニューレに接続し、1回換気量6ml/kg、60回/分で人工換気を行った。気管カニューレの一端はニューモタコグラフ(日本光電、TV-241)に直結し、換気量ユニット(日本光電、AQ-600G、AR-600G)で気流速度と換気量を測定した。また、気管カニューレの他端は圧トランスデューサー(日本光電、TP-603T)に接続して気管内圧(PaO)を測定した。得られた気流速度、換気量、気管内圧、食道内圧のシグナルをMac Laboに入力し、Amudur-Meadの方法¹⁾で肺抵抗(RL)および動肺コンプライアンス(Cdyn)を算出した。

Experimental apparatus



(3) FA吸入による呼吸抵抗測定

回路中にホルムアルデヒド発生させるため、1%ホルマリンを入れたネブライザーを装着した。1%ホルマリンから発生したFA濃度は Draeger社製FAガス検知管にてFA濃度を測定し、挿管チューブ気管直前濃度は10ppmであった。

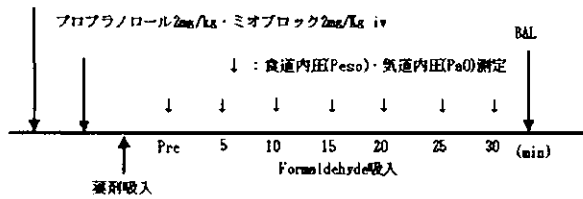
FA吸入前値を測定後、FAを連続吸入し、肺抵抗(RL)および動肺コンプライアンス(Cdyn)を5分、10分、15分、20分、30分後に測定した。その後、1回5mlで3回気管支洗浄を行い、細胞分画を測定した。気管支肺胞洗浄液はTXB₂、LTsを測定した。

(4) 薬剤の抑制効果の検討

FAの気道収縮作用に対する効果を検討するために、プロプラノロール、ミオブロック投与後に下記の各薬剤を前投与した。①Naチャンネルブロッカー Amiloride；(1×10⁻⁴M)、②Cl⁻チャンネルブロッカー Diphenylamine-2-carboxylate (DPC)；(1×10⁻³M)、

薬剤の抑制効果の検討

ウレタン1.5/kg ip、頸静脈確保、気道確保人工換気
換気条件：Room Air：8ml/kg、60回/min



- ①Amiloride (Na⁺ channel blocker) ; (1×10⁻⁶M)
- ②Diphenylamine-2-carboxylate (DPC) Cl⁻ (channel blocker) ; (1×10⁻³M)
- ③Protein Kinase A inhibitor (H-89) ; 30M
- ④Disodium Cromoglycate (DSCG : IntalTM) ; 10⁻³M

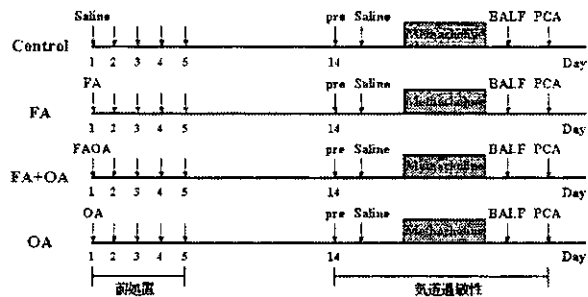
③Protein Kinase A inhibitor(H-89) ; 30 μM、④抗アレルギー薬でありCl-チャンネルブロッカーとしての働きのあるDisodium Cromoglycate(DSCG : IntalTM) ; 10-3Mの前処置を行った。

(5) 気道過敏性試験

control群、FA群、FA-OA群、OA群共に最終吸入の1週間後、ウレタン麻酔下に人工換気を行い血清を採取した。倍々に濃度を増したMetacholine (Mch)を順次1分間ずつ吸入させ肺抵抗(RL)、肺動コンプライアンス(Cdyn)を測定した。RL,Cdynが前値の2倍または50%となるMch吸入濃度を閾値(PC)とし吸入を中止した。気道過敏性測定終了後、1回10mlで3回気管支肺胞洗浄を行い、細胞分画を測定した。

Protocol

前処置 FA : 0.1ppm 10min OA : 10mg/ml 15min
気道過敏性 倍々に濃度を増したMetacholine (0.003~0.781mg/ml)を順次1分間ずつ吸引させ肺抵抗(RL)、動肺コンプライアンス(Cdyn)が前値の2倍または50%となるMetacholine吸入濃度で吸入を中止した。



(6) 抗IgG抗体測定

抗体価測定にはpassive cutaneous anaphylaxis reaction (PCA反応)を用いて測定した。血清を2~1.028倍まで倍々希釈し、ウレタン麻酔したモルモットの背部に0.1mlずつ皮下注射した。5時間後に麻酔下

にOA 10mg/ml 0.5ml+1%Evansblue 0.5mlを静注し、30分後皮膚の内面より色素斑を測定し、直径5mm以上の反応が見られる濃度を抗体価とした。

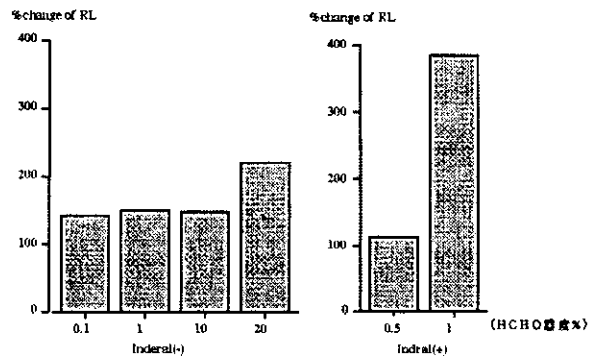
C. 結果

1. FA吸入による呼吸抵抗測定

(1)FA各濃度吸入による呼吸抵抗測定

FA発生にはホルマリンをネブライザーにて攪拌し酸化させ、挿管チューブ内のFA濃度を測定した。0.1%ホルマリンからのFA濃度はほぼ1ppmであり、1%ホルマリンはFA10ppmであった。無処置モルモットではFA1ppm、5ppm、10ppm吸入では気道収縮は約130%のRLの増加が見られ、各濃度に差は見られなかった。β遮断薬であるプロプラノロール前投与によりFA5ppm吸入で約20%の呼吸抵抗の増加が見られ、10ppm吸入では約400%の呼吸抵抗の増加が見られた。

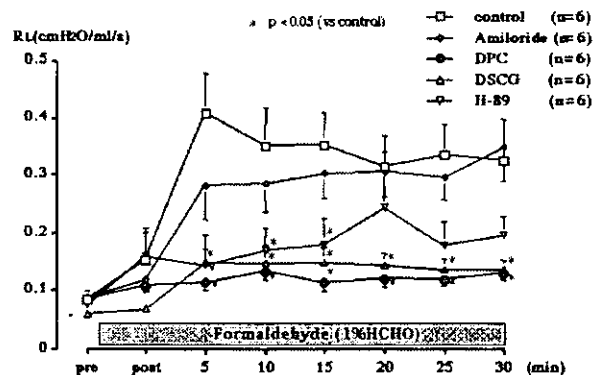
ホルムアルデヒド吸入によるRLの変化



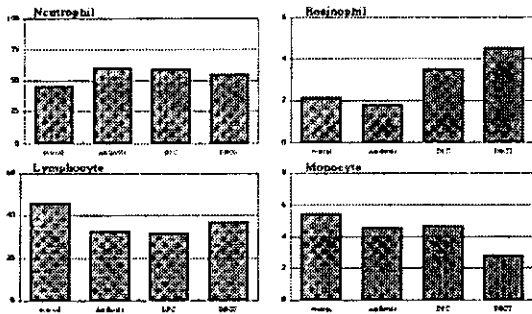
(2)FA 10ppm吸入における気道収縮と各薬剤の抑制効果

FA 10ppm吸入にてRLは有意に増加した。Na channel blockerのAmiloride前処置ではRLの増加に影響を与えなかった。Cl channel blockerのDPC、DSCG前処置では有意にRLの増加を抑制した。

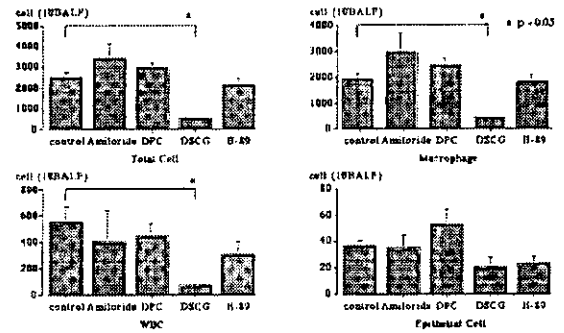
Effects of Formaldehyde on Lung Resistance (R_L) in Guinea Pigs



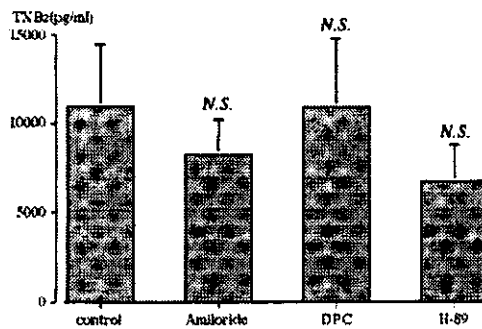
BLOOD分画 (%)



Effects of Formaldehyde on Cell Population in Bronchial-Alveolar Lavage Fluid



Effects of Formaldehyde on Thromboxane B2 in Bronchial-Alveolar Lavage Fluid



(3) FA吸入後の血液細胞分画および気管支肺胞洗浄液の変化

血液細胞分画ではコントロールに対しMacrophage、WBC、Epithelial cellに有意な変化は見られなかった。気管支肺胞洗浄液ではコントロール群に対しDSCG前投与にて総細胞数、マクロファージ、白血球は有意な低下が見られた。

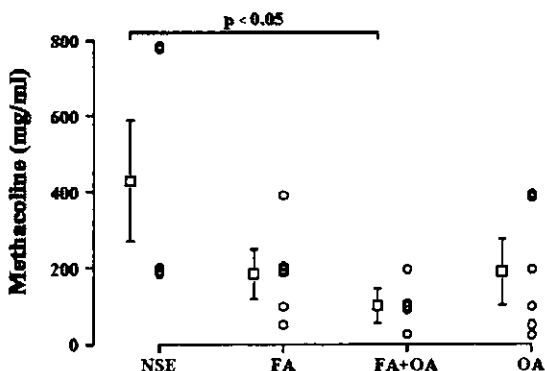
(2) FAおよびOA吸入によるの気管支肺胞洗浄液の変化
総細胞数はFA吸入群、FA+OA群でコントロール群に比べ有意に増加した。好中球はFA+OA群、OA吸入群でコントロール群に比べ有意に増加し、FA群でも増加傾向が見られた。好酸球は各群でコントロール群に比べ有意に増加し、FA+OA群はOA群に比べ有意に増加した。

2.

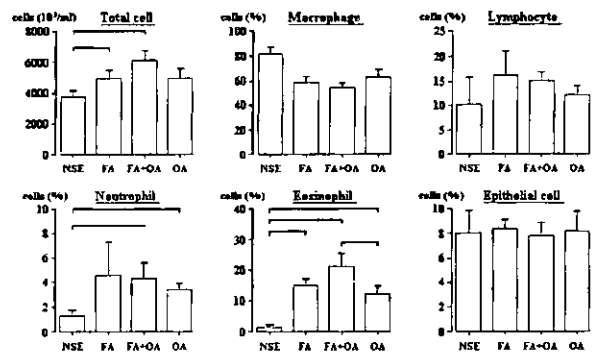
(1) FA吸入による気道過敏性試験への影響

気道過敏性はFA-OA吸入群でコントロール群に比べ有意に亢進した。FA及びOAの単独吸入でも気道過敏性が亢進する傾向を認めた。

Effects of Formaldehyde on Bronchial Hyperreactivity



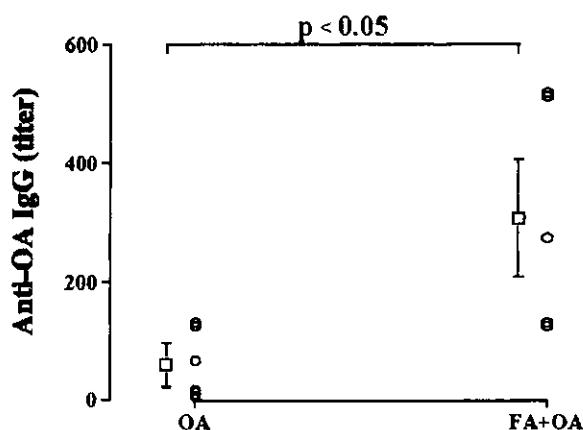
Differential cell count of BALF



(3) FA吸入による抗IgG抗体産生への影響

FA+OA群ではOA群に比べ抗IgG抗体産生の有意な亢進が見られた。

Effects of Formaldehyde on Anti-IgG Antibody Titer



D. 考察

FA吸入は健常人の肺機能にも影響を及ぼすことが知られている。Franklinら²⁾は6歳から13歳の小児を対象にFA曝露と呼気中NO濃度を測定し、家庭でのFA濃度と相関し気道炎症を起こすことを報告している。Alexanderssonら³⁾は職場でFAに被曝しても喘息症状を示さない労働者にFA0.36ppmを数時間吸入させたところ、1秒量が有意に2%の減少を示し、FA曝露を回避すると速やかに回復したことを報告している。これらの報告から、FA吸入は気道収縮をきたすことが多くの報告で見られている。しかし、FA吸入による気道収縮のメカニズムに関する報告は見られていない。FAの気道傷害に関する動物実験として、Itoら⁴⁾は全身麻酔、人工換気下のラット下気道にFAガスを直接吸入させると、FAが強力に気道壁の血管透過性を亢進させることを報告している。機序として、FAが気道知覚神経末端からサブスタンスP、ニューロキニンAなどの神経ペプチドを遊離し、これらの物質が血管内皮細胞に分布するタキキニンNK1受容体を刺激して血漿漏出が惹起されたと考察、また、FAによる気道内腔への好中球浸潤と血漿漏出も知覚神経刺激を介して惹起されること、及びFAは非特異的に気道上皮を剝離、傷害することを報告した。加えて、FAの反復曝露はFAによる気道反応を有意に亢進させたことも実験の上確認し、FAの反復曝露の危険性を指摘している。Swiecichowskiら⁵⁾はモルモットに3ppmのFAを2時間吸入させると気道収縮が起き、また、1ppm以下のFAを数時間吸入させると気道収縮が惹起されると述べている。今回我々の実験ではFA 0.1ppm、1ppm、10ppmいずれの吸入にても気道収縮は認められた。 β 遮断薬のpropranolol前処置により気道収縮は増強された。FA 10ppm吸入による気道収縮はCl channel blockerであるDPCの前処置により有意に抑

制され、Na channel blockerのAmiloride前処置ではRLの増加に影響を与えなかった。このことは、我々が以前に報告したが、FAが気道上皮イオントランスポートに対してClチャンネルを活性化することによる電気生理学的変化を惹起させる結果を支持するものであった。また、抗アレルギー薬であるDSCG(インターール[®])の前処置によってDPCと同等の抑制効果が見られた。DSCGには気道上皮細胞におけるCl channel blockerの作用があることが報告されている⁶⁾。本実験に用いたモルモットは非感作モルモットであり、DSCGの抗アレルギー薬作用は関与していないものと考えられる。したがって、FA吸入による気道収縮をDSCGが抑制したメカニズムについてはCl channel blockerとしての作用によるものと考えられた。気管支肺胞洗浄液の細胞分画はコントロールと比べ有意な変化は見られず、今回のFA吸入では気道上皮傷害は見られないものと考えられた。したがって、FA吸入による気道収縮は気道上皮細胞のイオントランスポートを介する反応であることが示唆された。

気管支喘息モデルによるFAおよびOA吸入では、気道過敏性はFA+OAにより亢進し、BALF中の好中球および好酸球の増多が見られたことは、FAによる好中球性気道炎症ならびにOAによる好酸球性気道炎症が引き起こされることが示唆された。また、抗体産生はFA+OAにより有意な産生亢進がみられ、FA吸入はアレルギー反応の増悪に関与することが示唆された。

以上の結果から、FAは細胞内cAMP, PKAの活性化を来し、Cl channelを活性化することにより電気生理学的変化による気道irritant受容体を刺激し、Ach, SP, NKAなどの神経伝達物質を介する反応で気道を収縮させ、好中球および好酸球性気道炎症を引き起こし、アレルギー反応も増悪させることが示唆された。

E. 文献

- 1) Amudur MO and Mead AJ : Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs. *Am. J. Physiol.* 192 : 364-368, 1958.
- 2) Franklin P, Dingle P, Stick S : Raised exhaled nitric oxide in healthy children is associated with domestic formaldehyde levels. *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 161 : 1757-1759, 2000.
- 3) Alexandersson R, Hedenstierna G, Kolmodin-Hedman B : Exposure to formaldehyde : effects on pulmonary function. *Arch. Environ. Health* 37 : 279-283, 1982.