

機関番号：17401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590605

研究課題名 (和文) 職業関連アレルギーに関する国際症例収集システムの開発と展開

研究課題名 (英文) Development of international collecting system of work-related allergy cases

研究代表者

皆本 景子 (MINAMOTO KEIKO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：00381012

研究成果の概要 (和文)：

わが国では、業務上疾病として職業性皮膚障害として分類されている症例は限られていて行政による統計は存在しない。郵送による調査での症例収集は有効でなかった。職業関連アレルギーの発生の実態は、疫学的にも正確には把握されていないが、今のところ、医学雑誌で報告された症例報告の蓄積が、いまのところ確実に正確に利用できる情報源である。ドイツでは、皮膚科医と産業医が、行政の報告システムに組み込まれていて、職業性皮膚障害としての統計を基礎にした医学的根拠に基づいて、アレルギー性接触皮膚炎と刺激性接触皮膚炎ともに包括的な予防対策がとられている。

ハウスミョウガ栽培者のアレルギー性接触皮膚炎の原因物質は、脂肪酸であることが示唆されたが、確定はできなかった。揮発性成分のなかでは、 β -phellanderene の抗原性が高かった。接触蕁麻疹は、非免疫学的機序によるものである可能性が高い。

研究成果の概要 (英文)：

In Japan, there is no governmental statistical data of occupational skin disease as compensated cases with sick leave longer than 4days. Case collecting methods using mail to physicians was not effective. Situation of work-related allergy in Japan has not been evaluated epidemiologically. Case reports of occupational skin diseases published in academic journals are most reliable in current situation of Japan. In Germany, dermatologists and industrial physicians play a major role to report work related skin diseases to government. And comprehensive preventive measures for allergic contact dermatitis as well as irritant contact dermatitis are implemented on the basis of medical evidence found from those data.

Causative substance of allergic contact dermatitis from myoga was suggested to be a fatty acid but not determined clearly. β -phellanderene was evaluated to be the most strong sensitizer among evaporated components of myoga. CU due to myoga could be non-immunological.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：職業関連アレルギー、症例収集、感作性物質、予防医学、産業保健管理

1. 研究開始当初の背景

わが国では、業務上疾病として職業性皮膚障害として分類されている症例は限られていて行政による統計は存在しない。職業関連アレルギーの発生の実態は、学術的にも正確には把握されておらず、感作物質の予知、反応予測、量-反応関連の定量化、それに基づく、根本的な衛生学的対応と医学的対応の実施という系統的な対策システムは、いまだ構築されていない。

2. 研究の目的

すでに我々が開発した職業関連アレルギーの予知と予防管理のためのフローシステムに従ってのおおののステップにわたり、基礎的な資料を得るために、職業関連アレルギーの症例収集調査表の開発と症例収集、それぞれの症例の原因物質や機序の解明、海外で行われている先進的な職業性接触皮膚炎 (OCD) の予防システムを調査する。

(1) 職業性アレルギー症例の収集

(2) ミョウガのアレルギー性接触皮膚炎 (ACD) と接触蕁麻疹 (CU) のアレルゲンの検索とその発症機序の解明

(3) ドイツにおける OCD 対策の調査検討

3. 研究の方法

(1) 職業性アレルギー症例の収集

本邦の皮膚科の臨床系の論文で検索できた職業性アレルギー皮膚炎、とくにラテックスアレルギーなどの報告収集と、熊本県医師会の会員に、症例の報告を郵送により依頼した。自験例も含め、おおのの症例を開発した職業関連アレルギー症例報告フォーマットに従って記載、収集した。

(2) ミョウガアレルゲンとその発症機序の検討

① ミョウガの揮発成分 (α -pinene, β -pinene, limonene, limonene oxide, β -phellandrene) と myoga juice について GPMT (Guinea pig maximization test) と LLNA (Local lymphnode assay) (NIH Publication No. 09-7357) で、その抗原性の強さを比較検討した。

② ミョウガは ACD3 例と CU1 例をすでに診断、報告している。前者の発症原因物質を確定するために、ミョウガのエタノール抽出物をカラムクロマトグラフィーで、分離、精製を行った。さらに、抽出物そのもの、分離された分画と精製された単体と考えられる物質をプロペトにて希釈し、すでにミョウガの ACD の診断のついたハウスミョウガ従事者 1 名にパッチテストを行った。単体と考えられる物質のうち陽性を呈した物質を GCMS で構造の推定をおこなった。推定された物質を QSAR で抗原性の有無の検証を行った。

③ ミョウガ (as is) を正常コントロール 9 名にプリックテストを行った。

(3) ドイツにおける OCD 対策の検索
EU 諸国でも OCD 予防対策の最も整っているドイツのシステムの文献的検索とドイツに 5 ヶ所ある 3 次予防センターのひとつハイデルベルグの Prof. Dr. T.L. Diepgen (University Heidelberg, Dept. of Social Medicine, Occupational and Environmental Dermatology) を訪問し、実際の診療を視察し、ドイツの OCD 対策について討論を行った。

4. 研究成果

(1) 症例収集

計 65 例の職業のうちわけは、医療業 38 例、農業 8 例、製造業 6 例、食品取り扱い 4 例、土木建築 4 例、理美容業 2 例、事務職 2 例、旅館業 1 例であった。医師の郵送による調査では、返送率が著しく低く、この方法では収集は困難である。わが国では、業務上疾病のなかで皮膚障害として分類されている症例は限られていて、接触皮膚炎の診断で分類されている統計は存在しない。医学雑誌で報告された症例報告の蓄積が、いまのところ確実に利用できる情報源である。

(2) ミョウガアレルゲンとその機序の検討

① 表 1 に結果を示す。ミョウガそのものは LLNA では、抗原性はほとんどないとされたが、 β -phellandrene が GPMT と LLNA とも最も抗原性が強く、おおのの揮発成分の結果はほぼ一致した。

表 1 ミョウガとその揮発成分の抗原性の比較

	GPMT	LLNA
	Classification	EC3 (%)
α -pinene	weak	
β -pinene	weak	
limonene	moderate	35.80
limonene oxide	extreme	8.22
β -phellandrene	extreme	0.54
myoga juice	mild	

② 図 1 に抽出、分離、単離の過程を示す。パッチテストで、抽出物そのものと分画の一部、さらに MG-6 に陽性を示した。MG-6 は GCMS にて、図 2 のような脂肪酸 hexadecanoic acid (palmitic acid) そのものあるいは、2-hydroxyoctanoic acid の hexadecanoic acid ester と推定された。QSAR (Quantitative structure-activity relationships) にこれらの物質の抗原性の強さを検証したところ、前者は抗原性なしとされ、後者は弱い抗原性ありとされた。MG-6 の構造式を再検

討する必要がある。

図 1

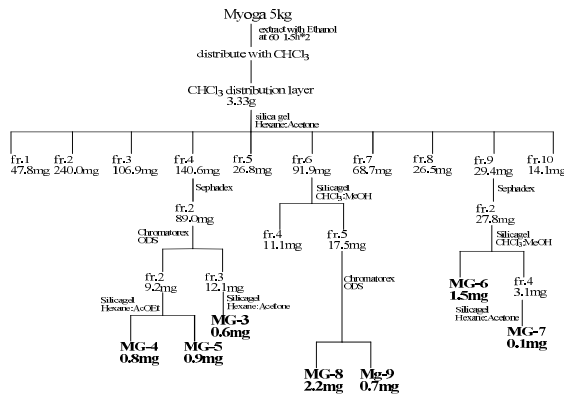
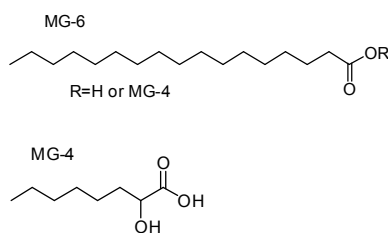


図 2



③CU の症例の病態の解明においては、本症例はプリックテストで陽性で、さらに急性の湿疹病変を認めたので protein contact dermatitis を疑ったが、9 名の正常コントロール者中 4 例がミョウガ (as is) で+あるいは++であったので、非免疫学的機序による可能性が高い。湿疹病変は、併発した強いニッケルアレルギーの関与を疑っているのて継続して検索を行っていく。

(3) ドイツにおける職業性接触皮膚炎 (OCD) 対策

ドイツの職業病分類を表 1 に示す。職業病として Skin diseases は、1930 年代に確立され、その後改変された。皮膚科医もしくは産業医が、OCD として疑った時点で notified case として、保健組合に報告され、その保障システムのなかで、従来の医療保険より高い質の加療と休業補償を受ける (図 3)。また、一部の業種の組合で行われている 2 次予防セミナーに参加できる。さらに、難治のものが、3 週間のセンターでの集中的な加療と教育、その後の 3 週間の患者の居住する地域での継続加療の計 6 週間からなる 3 次予防プログラムに移行する。当センターでは、年間約 150 名の患者を受け入れており、心理学、教育学など多分野の専門家も関わる EU 諸国においても先駆的で、ユニークなものである。3 次予防プログラム終了後、やはり快適就業が不可能であった患者は、registered case として、(1) 配置転換 (2) 再教育 (3) 感作性物質と症状の重篤さに基

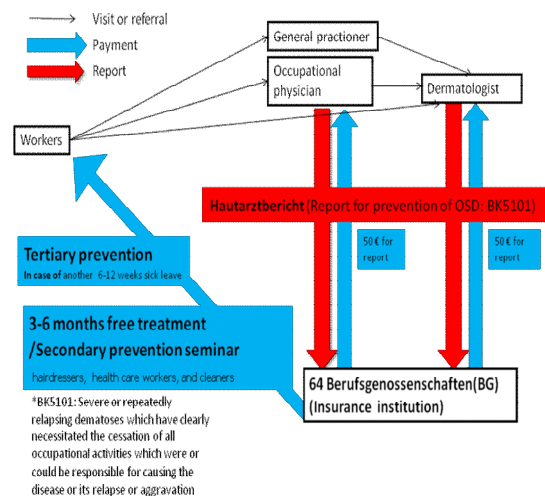
づいて算出される MdE (diminution of working ability) による年金のいずれかの保障を受けることになる。配置転換で生じた収入の不足分も保証される。

本邦では、OCD が業務上疾病とされることは稀で、それに関する一般的な知識や予防に対する施策が遅れている。ドイツでは、皮膚科医と産業医が、行政レベルでシステムの担い手として組み込まれていて、職業性皮膚病の症例の蓄積による医学的根拠に基づく予防対策が構築されている。本邦では職業性アレルギーを重視しているが、OCD の場合、半数以上がアレルギーではなく、刺激性皮膚炎であることも認識させられた。今後 OCD 全般の対策を考える際重要な観点と思われる。

表 2 Occupational diseases in Germany (last up-date June 2009)

No.	Diseases
1	Diseases caused by chemical agents
2	Diseases caused by physical impact
3	Diseases caused by infectious agents or parasites including tropical diseases
4	Diseases of the respiratory tract, lungs, pleura and peritoneum
5	Skin diseases
	5101 Severe or recurrent skin diseases which have forced the person to discontinue all activities that caused or could cause the development, worsening or recurrence of the disease
	5102 Skin cancer or skin alterations showing a cancerous tendency caused by soot, raw paraffin, tar, anthracene, pitch or similar substances
6	Diseases caused by other factors

図 3 Notification of occupational dermatitis in Germany



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

①皆本景子 化粧品、医薬部外品成分中の皮膚感作物質と接触皮膚炎 日本衛生学雑誌 2010 (査読あり) 65:20~29.

②Wei QJ, Wei CN, Harada K, Minamoto K, Okamoto Y, Otsuka M, Ueda A. Evaluation of allergenicity of constituents of myoga using the murine local lymph node assay. International Journal of Immunopathology & Pharmacology 2010 (査読あり): 23: 463-470

③浦川加奈子、野的千裕、皆本景子、魏長年、上田厚、原田幸一 ミョウガ栽培者に観察される接触性皮膚炎の発症メカニズム 卒業研究報告書、第三期生平成21年度版、p1-4、熊本大学医学部保健学科検査技術科学専攻(査読なし)

[学会発表] (計4件)

①Minamoto K, Harada K, Ueda A. Contact urticaria from Myoga (Zingiber mioga Roscoe) concomitant with delayed and immediate allergy to nickel in a myoga greenhouse cultivators. 10th Congress of the European Society of Contact Dermatitis 2010, Sep15-18. Palais de congrès de Strassburg, France.

② 皆本景子 職業性接触皮膚炎の現状 第83回産業衛生学会 2010年5月26日~28日 福井市 フェニックスプラザ

③皆本 景子 食品製造従事者のアレルギーに関する産業衛生学的アプローチ—パン製造業従事者の職業性アレルギーに関する調査方向をもとに— 日本衛生学会 2009年4月1日 東京、北里大学白金キャンパス

④Minamoto K, Harada K, Wei Q, Wei C, Ueda A. Occupational allergic contact dermatitis and contact urticaria from Myoga (Zingiber mioga Roscoe) in greenhouse cultivators. The 17th International Contact Dermatitis Symposium 2009, Nov5-8, Kyoto University Conference Center, Japan.

[その他] (計1件)

①熊本大学大学院生命科学研究部環境保健医学分野 職業関連アレルギー症例集 2011

6. 研究組織

(1)研究代表者

上田 厚 (UEDA ATSUSHI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・名誉教授

研究者番号: 10040198

(H20)

皆本 景子 (MINAMOTO KEIKO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号: 00381012

(H21~H22)

(2)研究分担者

①原田 幸一 (HARADA KOICHI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号: 00094029

②魏 長年 (WEI CHAN-NIAN)

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号: 00363523

③皆本 景子 (MINAMOTO KEIKO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号: 00381012

(H20)

(3)連携研究者

①上田 厚 (UEDA ATSUSHI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・名誉教授

研究者番号: 10040198

(H21~H22)