

動物飼育飼料による気管支喘息の1例

大阪医科大学第二内科教室 (主任: 岩田繁雄教授)

奥村悦之 山口信行 柳田友行 本多孝也

(受付: 2月26日, 1971)

緒言

近年, アレルゲンエキスの数々が精製されるに
および, それらによる皮内反応や誘発試験等の施行が
広く行なわれるようになった。このことにより, 特異
抗原をみいだすことが可能となり, アレルギー性機序
による喘息, なかんずく職業性アレルギー性喘息の
診断, そしてその特異抗原による減感作療法が行な
われていて, 各臨床方面の努力は枚挙にいとまがな
い。

元来, 穀粉類, 牧草類は本邦において古くより食
用に供せられたり, 実験用動物あるいは家畜の飼料
に用いられていて, われわれの日常生活には最も接
触の多いものである。穀粉類, 牧草類の製品を取
り扱ったり, 販売したりする職業にたずさわってい
る人々は, 日常しばしば遭遇するが, それらによ
る吸入性アレルギー性職業性喘息は未だその報告
をみない。われわれは最近, 偶然外来を訪れた気
管支喘息患者の中に動物飼育飼料によつて惹起さ
れたと考えられる吸入性アレルギー性喘息で, そ
の特異抗原による減感作療法の効果が著しかった
1例を経験したので, 若干の検討を加えて報告す
る。

症例

鹿○昭○郎, 43才, 男子, 会社員。

主訴: 発作性呼吸困難。

現病歴: 昭和32年畜産飼料の会社に入社し, 丸2
年を経る頃より気温の変化する時期や, 塵埃の多い
環境で軽度の気管支喘息様発作を起こすようになり,
開業医で対症的に治療を受けていた。しかし最近
の1~2年間はとくに動物飼育飼料の倉庫に入ると
必発し, 累積状態になることがしばしばという状
態になつてきた。取り扱う飼料は, Safflower Meal
(ベニバナ菊科, 学名 *Carthamus Tinctorius*), Alfalfa
(マメ科, 学名 *Medicago Sativa* L.), Milo (禾本科,
学名 *Sorghum Vulgare*), Coan (稲

科, 学名 *Zea Mays*)¹⁾²⁾³⁾の4者でさらにそれら
による dust が倉庫中に飛散しているのが特徴であ
る。とくに Alfalfa を取り扱う時や, dust の飛散
の甚だしいときに症状の悪化をきたすと訴え, 昭
和43年4月, 本院内科を受診した。

既往歴: 幼少時, 気管支炎によく罹患した。また,
昭和24年に肺浸潤に罹患している。

家族歴: 特記すべき事項なし。

来院時所見: 体格中等大, 栄養良好, 肺野に軽
度の乾性ラ音を聴取する他は, 心音清, 心濁音界も
正常でとくに異常所見を認めない。腹部はやや膨
隆, 肝, 脾は触れず。腱反射正常, 下肢の浮腫も
認めず。血圧 160~100 mmHg, 脈搏 92/分, 整,
緊張良。

来院時一般検査成績: 末梢血液像においては赤
血球数, 白血球数ともに異常なく, 白血球百分比
で好酸球増多

表1 来院時一般検査成績

〔血液一般検査〕		〔血清学的検査〕	
赤血球	484 × 10 ⁴	梅毒反応	
白血球	5500	補体結合反応	陰性
血色素	97%	ガラス板法	陰性
色素係数	1.00	A.S.L.O	12倍
白血球像 (百分比)		C.R.P	陰性
St.	1%	RA	陰性
Seg.	46	〔呼吸機能検査〕	
Eos.	1	FVC	3000ml
Bas	0	FEV _{1.0} /FVC	70%
Mon	6	〔動脈血ガス分析成績〕	
Ly	46	PO ₂	100.0mmHg
〔血清蛋白〕		PCO ₂	41.3mmHg
総蛋白	7.4 g/dl	pH	7.37
A/G 比	1.8	〔喀痰〕	
分画		Neisseria 属	陽性
Al.	64.5%	〔血圧〕	
α ₁ -Gl.	3.6	160/100 mmHg	
α ₂ -Gl.	7.3	〔検尿, 血沈および心電図〕	
β-Gl.	9.8	著変なし	
γ-Gl.	14.8		

もみられなかつた。血清蛋白分層に異常なく、血清梅毒反応、C.R.P, RA, とともに陰性、A.S.L.O12倍であつた。動脈血ガス分析成績においては異常なく、F.V.C. 3,000 ml, F.E.V_{1.0}/F.V.C. は70%とやや低下、喀痰細菌培養検査ではナイセリア属が陽性であつた(表1)。

そこで種々の市販のアレルゲンエキスによる皮内反応を行なつたところ、室内塵、および羊毛に陽性、その他は陰性であつた(表2)。

表2 皮内反応(治療前)

House dust	$\frac{10 \times 11}{22 \times 23}$	ヒツジ毛	$\frac{9 \times 9}{18 \times 20}$
ブタクサ花粉	(-)	イヌ毛	(-)
ヒメガマ花粉	(-)	ネコ毛	(-)
アカマツ花粉	(-)	ソバ粉	(-)
クロマツ花粉	(-)	ソバガラ	(-)
スギ花粉	(-)	サバ	(-)
ヒノキ	(-)	全卵	(-)
〔自家製抗原による皮内反応〕			
マイロ	$\frac{10 \times 10}{21 \times 26}$	サフラワ	$\frac{14 \times 13}{40 \times 40}$
アルファルファ	$\frac{10 \times 11}{25 \times 27}$	トウモロコシ	$\frac{5 \times 5}{10 \times 11}$
ダスト	$\frac{15 \times 15}{40 \times 42}$ (偽足)		
〔Prausnitz Küstner 反応〕			
マイロ	$\frac{6 \times 6}{12 \times 12}$	サフラワ	$\frac{6 \times 6}{8 \times 8}$
アルファルファ	$\frac{9 \times 8}{20 \times 22}$	トウモロコシ	(-)
ダスト	$\frac{10 \times 12}{34 \times 27}$		
〔吸入誘発試験〕			
アルファルファ, ダスト, サフラワ, マイロ共1秒量最大低下率20%以上			

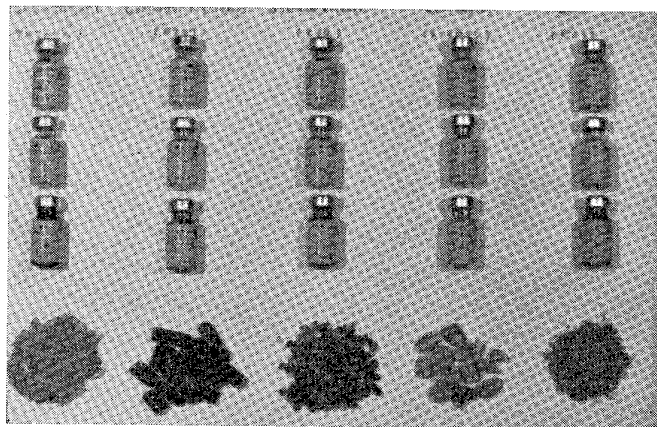


図1. 左より Alfalfa, Safflower, Milo, Coan, dust. 上より1000倍, 100倍, 10倍, 原料.

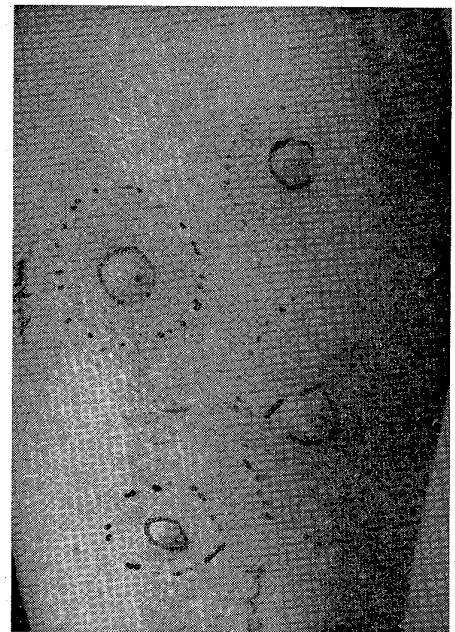


図2. 上より Safflower, Alfalfa, dust Milo, の皮内反応.

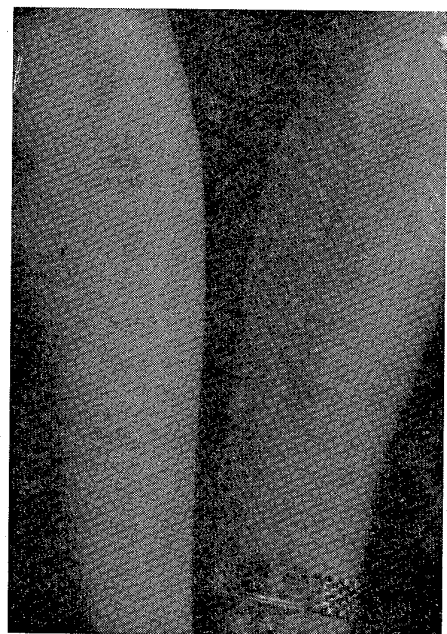


図3. 左上より Dust, Alfalfa, Safflower Meal, Milo のPK反応.

さらに患者の取り扱っている飼料 Safflower, Alfalfa, Milo, Coan, およびそれぞれの dust を持参せしめ、DP液法によりそれぞれのアレルゲンエキスを作成し(図1), 1,000倍溶液にて皮内反応を実施したところ、Safflower, Alfalfa, Milo および dust に陽性であり、とくに dust においては膨疹に偽足を呈した(表2, 図2)。

さらにこれらのアレルゲンエキスによる Prausnitz-Küstner 被働性転嫁試験を行なつたところ、Alfalfa,



図4. 上より Alfalfa, Dust, Milo, による潰瘍形成.



図5. 色素沈着.

dust に陽性, Milo は疑陽性, Safflower は陰性であった. また10倍溶液によるそれぞれの吸入誘発試験は4者とも陽性であった(表2, 図3).

これらの成績より本患者は主に Alfalfa と dust, さらに Safflower, Milo によるアレルギー性機序による気管支喘息と考え, これらの特異抗原による減感作療法を初回 1,000倍溶液, 0.02ml より, 週1回法にて開始した. この減感作療法施行の経過中, 10倍溶液の 0.2ml

を注射するようになったとき, 膨疹の中心部に潰瘍を形成し(図4), それに感染が加わると, 創がなかなか治癒しにくい現象が現われたので, 10倍溶液の 0.1ml を維持量とすると潰瘍形成はおこさず色素沈着を残すのみとなった(図5).

治療を開始してより23週目を経過する頃になると, 飼料の倉庫に入ってもほとんど喘息発作を起さなくなつた. この時期に Alfalfa, Milo, Safflower, dust による皮内反応を行なつたところ, Milo は陰性, Safflower は疑陽性となつたが, Alfalfa, dust は未だ陽性を呈していた. さらに Prausnitz-Küstner 反応も Alfalfa, dust は陽性であつた. また, この経過中における皮内反応閾値の変遷は, 治療開始時 1,000 倍溶液にて陽性であつたのが, それぞれの 10倍溶液の 4 倍希釈系列をつくつて施行したところ, 4者共鈍化傾向を示した. とくに Milo と Safflower は 640 倍まで明らかに皮内反応閾値の減少をみた. Alfalfa と dust は 2,560 倍では共に疑陽性, 1,000倍では陽性であつたが, 治療前の 1,000倍溶液による皮内反応の膨疹, 発赤経に比し, 縮少が明らかであつた. この両者による吸入誘発試験を行なつたところ, dust の 1 秒量最大低下率は治療前25%であつたのが15%, Alfalfa は20%から13%, Safflower Milo に

表3 皮内反応(治療後)

〔自家製抗原による皮内反応〕			
マイロ	(一)	サフラワ	$\frac{8 \times 8}{18 \times 20}$
アルファルファ	$\frac{12 \times 12}{22 \times 24}$	トウモロコシ	(一)
ダスト	$\frac{12 \times 12}{23 \times 25}$		
〔Prausnitz Küstner 反応〕			
マイロ	$\frac{8 \times 6}{12 \times 12}$	ダスト	$\frac{11 \times 12}{24 \times 34}$
アルファルファ	$\frac{7 \times 8}{20 \times 22}$	サフラワ	(一)
		トウモロコシ	(一)
〔アレルギー吸入誘発試験〕			
1 秒量最大低下率			
ダスト	25% → 15%		
アルファルファ	20% → 13%		
〔梅毒反応〕			
昭和43年 8 月13日	補体結合反応 ガラス板法		陽性 2 十 陰性
昭和44年 7 月4日	CLCF VDRL		異常反応 陰性
昭和44年 8 月9日	CLCF VDRL		陽性 陰性

よる吸入誘発試験は陰性となつた。

以上の経過中遮断抗体等の測定は行なわなかつたが、症状の改善が明らかであり、また興味深いことは来院時梅毒反応が陰性であつたのが、この治療の経過中なんら感染の誘因なく、caldioliipin lecithine complement fixation test が異常反応ないしは陽性を呈したことであつた(表3)。

現在もなお Alfalfa, Safflower, および dust による減感作療法を維持量にて治療中であるが、最近はこれらの抗原を取り扱つたり、抗原の飛散する倉庫に入つても、時折軽い鼻汁を呈する程度で、喘息発作はまったく起こらず、勤務状態もきわめて良好であるとのことである。

総括ならびに考案

アレルギー性機序による気管支喘息を考える場合、必ずある抗原による感作が行なわれ、さらにその抗原に再暴露することにより抗原抗体反応が起こり、その結果 chemical mediator が遊離され、それが気道の平滑筋収縮あるいは粘膜浮腫を起こしたりする結果とされている。本症例においても動物飼育飼料会社に入社して約2年間の感作期間がうかがわれ、その後10年もの間喘息発作に悩まされていたわけである。取り扱う飼料は、Safflower, Alfalfa, Milo, Coan, およびそれぞれの dust である。Alfalfa (Midicago Sativa L) はマメ科植物で南北両アメリカ、地中海、中央アジア、わが国でも北海道から南九州まで採育可能であり、unknown growth factor と言われ乳牛の飼料効率を高め、ニワトリに用いると卵黄の着床を促すといわれている。Safflower (Carthamus Tinctorius) はベニバナ科の多年草で米国やメキシコで多産され乳牛、肉牛、豚、鶏に用いられる。Milo (Sorghum vulgare) は禾本科植物で1年草で北アフリカ、イラク、イランで多産され、Coan (Zea Mays) は稲科植物で1年草、主に米国で多産され、やはり家畜の飼料に供せられている¹⁾⁻³⁾。本症例はこれらの飼料を扱う倉庫係の主任として常時接触を余儀なくされているわけである。これらの自家抗原による皮内反応は、Alfalfa, Milo, Safflower, dust に陽性であり、Prausnitz-Küstner 反応もまた陽性ないし疑陽性を示し、またこれら4者の吸入誘発試験も陽性であつた。このことは、気管支喘息の抗原を決定する為には最も確実な方法であり、したがつて本症例の血中には、これら4種の抗原に対応する感作抗体が

証明されたわけである。さらに市販のアレルゲンエキスによる皮内反応では室内塵、羊毛に陽性であつたが、吸入誘発試験は陰性であつた、問題となる点は dust であるが、それは4種のアレルゲンが主な成分であると考えられるけれども、その他の dust や真菌類なども混入している可能性は十分にある。そこで皮内反応、Prausnitz-Küstner 反応、吸入誘発試験等の成績において、その他の dust による抗原性の鑑別が必要となつてくる。しかし現実の問題として困難であつた。しかし、治療開始後23週目に施行した皮内反応閾値の減少を認めていることから、これらの減感作療法により、遮断抗体の生成による抗原・感作抗体結合の抑制の結果が現われてきて、その臨床効果が著明であつたと考えられるし、吸入誘発試験等の成績結果より、本症例はこれら4種の抗原によるアレルギー性気管支喘息であることに間違いない。

また、本症例の特異的な面は減感作療法の途中、抗原液の10倍溶液の0.2mlを皮内注射すると、発赤および膨疹の中心部に潰瘍形成が注射後12時間位から起こつてくることである。このことは、注射を行なつた皮内局所において浮腫が生じ、出血壊死が起り、潰瘍をつくるという Arthus 現象による皮膚アレルギー反応が起こつたものであらうと考えられるが、今後、さらに検討を行なう予定である。

また興味ある現象として、来院当時梅毒反応が陰性であつたのが減感作療法施行経過中、caldioliipin lecithine complement fixation test が異常反応ないしは陽性を呈するようになったという事実である(問診上、梅毒感染機会は絶対に無いといつている)。これは、これらの作製したアレルゲンのもつ抗原決定基が cardiolipin と同一か、あるいは交叉する場が存在しているのではないかと考えている。したがつて、この問題は抗原自体の生化学的な性状の解析を行なわねばならない。

元来、職業性アレルギー性喘息は職業と関連を有するアレルギー性喘息であり、職業上特定のアレルゲンとなる物質に接触する人に特異的にみられ、接触後ある一定の感作された状態を経て発症するとされ、七条らを初めとするコンニャクマイ粉喘息⁴⁾⁻⁶⁾、養蚕業者のまぶし喘息⁷⁾¹⁰⁻¹⁴⁾や家蚕鱗毛喘息¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、光井、城らのホヤ喘息¹⁷⁻²⁴⁾、木材加工業者にみられる喘息²⁵⁾、中村らのヒカゲノカズラによる喘息²⁶⁾やクワ材による喘息²⁷⁾、岡本の鎌倉彫のマコモによる喘息²⁸⁾等数多く報告されるようになり、これらの抗原の検索によつて得られた特異抗原による減感作療法の効果が良好なことは、これらの職業

にたずさわっている人々はもちろん社会医学ないしは環境衛生の面への示唆を与えるものとして興味深いことである。本症例の場合もまた、飼料倉庫という特殊な環境に勤務しており、上記4種の抗原決定がなされ、また特異的減感作療法の著しい効果があつたこと、さらに本症例の他に最近になり、従業員の中に1人2人と感冒様症状（主に鼻汁、鼻閉塞症状）や喘鳴をきたす人が出てきたこと等を考え合わせると、本症例もまた、アレルギー性機序による吸入性職業性喘息に加えられるべきものと考ええる。

結 語

動物飼育飼料倉庫に勤務し、それらの飼料による吸入性職業性気管支喘息の症例を見出し、若干のアレルギー学的検索の結果から、アレルギー性機序によるものと考えられた。さらにそれらの飼料による自家製抗原を作成し、特異的減感作療法を行なつたところ、症状改善の著しかつた症例を報告した。今後もさらに数多くのアレルギー性機序による気管支喘息が発見され、その特異的減感作療法の機会が存在するであろうと思われる。

稿を終るに当たり恩師岩田繁雄教授の校閲に感謝します。本論文の要旨は第19回日本アレルギー学会総会において発表した。

文 献

- 1) 佐々木清網監修：家畜大事典 613, 625, 647, 1969.
- 2) 野口弥吉監修：農学大事典 600, 398, 1968.
- 3) 貿易日日通信社編：飼料年鑑 404, 昭和44年度より引用.
- 4) 七条小次郎他：北関東医学 1, 29, 1951.
- 5) 七条小次郎他：日内会誌 41, 222, 1952.
- 6) 七条小次郎他：日本医事新報 1834, 13, 1959.
- 7) 七条小次郎他：アレルギー 13, 260, 1964.
- 8) 金子由之助：アレルギー 15, 819, 1966.
- 9) 七条小次郎：アレルギー 17, 425, 1968.
- 10) 七条小次郎：日内会誌 57, 731, 1968.
- 11) 七条小次郎他：アレルギー 12, 188, 1963.
- 12) 浦野 恭：アレルギー 15, 881, 1966.
- 13) 小林節雄：アレルギー 17, 426, 1968.
- 14) 佐藤祐司他：アレルギー 17, 610, 1968.
- 15) 七条小次郎他：アレルギー 15, 972, 1966.
- 16) 大沢雄二郎他：アレルギー 17, 426, 1968.
- 17) 城 智彦他：アレルギー 13, 88, 1964.
- 18) 城 智彦他：広島医学 17, 857, 1964.
- 19) 大塚 正他：アレルギー 14, 553, 1965.
- 20) 城 智彦他：臨床と研究 44, 1557, 1967.
- 21) 森川修次：アレルギー 16, 341, 1967.
- 22) 城 智彦他：アレルギー 16, 509, 1967.
- 23) 城 智彦他：アレルギー 16, 668, 1967.
- 24) 光井庄太郎：アレルギー 17, 427, 1968.
- 25) 勝谷 隆他：アレルギー 15, 228, 1966.
- 26) 中村 晋：アレルギー 18, 258, 1969.
- 27) 中村 晋：アレルギー 18, 227, 1969.
- 28) 岡本義利：医薬の門 8, 322, 1968.

treated and observed in our Allergy Centre, in cooperation with the Department of Oto-Rhino-Pharyngo-Laryngology during past 6 years since the start of the Allergy Centre here.

- 1) A half of the patients visited our clinic from Shizuoka City, and the rest from its suburbs.
- 2) As to the sexual distinction, on the whole, the number of the male was equal to that of the female.
- 3) The authors divided the patients with nasal allergy into 5 groups, according to their clinical histories, local symptoms of nasal cavity, eosinophilia in nasal smear or peripheral blood, the result of intracutaneous tests and nasal provocation test: the RaA group (concluded to be rhinitis allergica by means of nasal provocation test) 11 cases, the RaB group (sure to be rhinitis allergica without nasal provocation test) 62 cases, the RaC group (presumed to be rhinitis allergica) 54 cases, the RV group (considered to be rhinitis vasomotorica lacking in allergical factors) 57 cases, and the R group (suitably considered to be rhinitis) 24 cases.
- 4) 32.7% of all of the patients have the hereditary diathesis of rhinitis allergica or asthma bronchial.
- 5) The frequency of nasal symptoms is heightened in spring (especially in March and April) and autumn (especially in September and October); morning and evening; when it threatens to rain or when cold and warm weather alternate with each other.
- 6) In addition to such chief symptoms, as sneezing, rhinorrhoea and nasal obstruction, were often noticed those ophthal symptoms which were considered to be conjunctivitis allergica, i.e. congestion of conjunctiva and itching in palpebrae or surroundings of eyes. And the symptoms of asthma bronchial or preasthmatic stage may be noticed, too.
- 7) The frequency order of positive reaction to the intracutaneous test by inhalatory allergen extracts (except mould allergens) was as follows: house dust (47.1%), common ragweed pollen, cat's tail pollen (*typha angustata*), cocoon, Japanese cedar pollen (15.5%), silk, and so on. Among the patients who visited our clinic in spring, 13 cases were considered to be the subjects with Japanese cedar pollinosis judging from the results of allergic investigations.
- 8) The results of clinical studies on the effect of hyposensitization treatment in 20 patients with rhinitis allergica are also discussed here.

A Case of Bronchial Asthma by Animal Feeds

Etsushi Okumura, Nobuyuki Yamaguchi, Tomoyuki Yanagida and Takaya Honda

The second Department of Internal Medicine, Osaka Medical College

(Director: Prof. Shigeo Iwata)

This case is a man of 43 years old. Bronchial asthma first occurred in 1957, two years after he got an employment, a warehouse keeper dealing with various animal feeds including Alfalfa, Milo, Safflower and Coan. Antigens of each feed and a mixed dust antigen of all feeds mentioned were prepared, and some allergological examinations, skin test, Prausnitz-Küstner reaction and provocative inhalation test, were conducted.

All antigens used were shown positive except Coan antigen both in skin test and in inhalation test. In Prausnitz-Küstner reaction, Alfalfa and dust antigen were shown positive.

A hyposensitizing therapy with these antigens was carried out and the result seems satisfactory so that no asthma attack has occurred since 23 weeks from the beginning of therapy.

These findings indicate that this is a case of occupational and allergic bronchial asthma by four kinds of animal feed.