

気管支喘息の研究

第6報 薬剤師にみられた Pancreatin による 職業性アレルギー症について

国立静岡病院 Allergy Centre

中村 晋

(受付: 1月6日, 1971)

緒言

Pancreatin は日本薬局方¹⁾ によれば豚の膵臓から製造される酵素剤で α -Amylase, Trypsin, Chymotrypsin, Carboxypeptidase, Lipase, Ribonuclease 等多くの酵素を含み, 白〜淡黄色粉末で特異な臭いを有し, 水に大部分溶ける. そしてこのものは散剤として, また合剤として錠剤中にも含まれて広く調剤に使用され, ごくありふれた消化剤とされていることは周知の通りである. しかるに著者は最近われわれの Allergy Centre において Pancreatin により惹起されたと考えられる職業性アレルギー症の1例を診療する機会を得たのでここに報告し, 若干の検討を加えたい.

症例

S.M. 46才, 職業: 某総合病院薬局長.

〔主訴〕鼻汁, くしやみ, 呼吸困難ないし喘息発作.

〔現病歴〕1949年より薬局に勤務しているが, 6年目(1955年)頃より薬局調剤室で Pancreatin 末の瓶の蓋をとつたり, これの調剤をすると約10〜15分後に鼻汁, くしやみ, 呼吸困難をきたすようになり, 過去3回喘息症状を起し, 喘鳴と呼吸困難が著明で起坐呼吸を呈した. かかる症状は Inolin の内服あるいは Neophyllin の注射で軽快するが, 休暇や出張で仕事から離れると調子が良い. 1960年頃 Festal 錠を内服した際に著明な腹痛(“腹が煮え返るような痛み”)をきたしたのでそれ以来これを飲まないことにしている. 1970年9月16日当院 Allergy Centre 受診.

〔既往歴〕蕁麻疹, 湿疹の経験はないが, 約5年前十二指腸潰瘍に罹った.

〔家族歴〕母方祖父に気管支喘息, 子供2名中1名に以前小児喘息があつた.

〔アレルギー学的問診概要〕

時候: 春と秋に鼻汁が多い傾向はあるが, 呼吸困難は季節や天候と関係がない.

時間: Pancreatin 調剤の10〜15分後に発症するが, 深夜ないし早朝のこともある.

生活: Pancreatin の調剤をすると悪いが, 休暇や出張で仕事から離れるとかえつて良い.

住居: 和風で古い木造家屋, 通風, 陽当りは良いがやや湿気がある. 動物は飼っていない.

疾病: 特に関係あるものはない.

食餌: 余り関係がない.

吸入: Pancreatin 末の吸入が悪いが塵埃, 煙などは気にならない.

薬剤: 上記のほか Festal 錠で腹痛をきたす.

〔来院時所見〕体格, 栄養中等度, 来院時は発作状態ではなく, 脈拍, 呼吸ともに正常であつた. 黄疸, 貧血なく, 瞳孔反射正常, 舌に薄い灰白色舌苔を認め, 咽頭著変なく, 扁桃腺肥大もなかつた. 胸部では肺肝境界第6肋骨, 呼吸性移動も良好で心濁音界も正常, 心音は清で増強なく, 肺呼吸音も正常で笛声を聴取しなかつた. 腹部平坦, 腹壁緊張なく, 肝, 脾, 腎触知せず, また圧痛も認めない. 腹水あるいは下肢の浮腫もなく, 四肢の病的反射も証明しなかつた. 血圧 170/100mmHg.

〔来院時一般検査成績〕表1のごとくで, 末梢血白血球百分比で好酸球増加がみられなかつたが鼻汁中に好酸球を認めた. Routine の吸入性抗原として家塵その他の塵埃抗原, 花粉, 真菌類計27種の抗原液による皮内反応はすべて陰性で, Paspal にのみ疑陽性を示した.

〔Pancreatin 溶液によるアレルギー学的検索〕

病歴および上記諸検査成績より患者が職業上取扱う

表1 来院時一般検査成績

血液	赤血球数	440万	
	血色素	14.7 g/dl	
	白血球数	6800	
	百分比	Ba.	1%
		Eos.	4
		St.	2
		Seg.	64
Ly.		29	
Mo.	0		
鼻汁 好酸球		(+)	
胸部X線写真		著変なし	
血清学的検査	ASLO	12単位	
	CRP	(-)	
	梅毒反応	(-)	
肺機能	肺活量	3620cc	
	肺活量予測値	3400cc	
	%肺活量	107%	
	1秒肺活量	3050cc	
	1秒率	84.3%	
心電図		著変なし	
血圧		170/100 mmHg	
肝機能	SGOT	16単位	
	SGPT	12単位	
	黄疸指数	5×	
	ルゴール反応	(-)	
	ZST	6単位	
	総コレステロール	235mg/dl	
血清蛋白	総蛋白量	7.4%	
	A/G比	2.0	
	分画	Al.	67.4
		α_1 -Gl.	4.0
		α_2 -Gl.	10.3
		β -Gl.	7.9
		γ -Gl.	10.3
	電解質	Na	137 mEq/l
K		3.5 mEq/l	
Cl		362mg/dl	
尿		著変なし	

Pancreatin によるアレルギー症と考えられるため、さらに諸種アレルギー学的検索を試みた。使用 Pancreatin 溶液は市販 Pancreatin 末を生理食塩水に飽和状態まで溶解せしめ、無菌化してこれを原液とした。

a) Pancreatin 溶液による scratch-patch test

患者の前腕屈側を清拭し、注射針で scratch 後、Pancreatin 原液を貼布試験用フェルト (Testpflaster) に浸ませて15分間貼布した。その結果局所は偽足を伴う著明な膨疹と発赤を生じ、反応は陽性と考えられた。しかし全身症状は惹起しなかつた。

b) 点鼻誘発試験

Pancreatin 原液 0.2 ml による点鼻誘発試験では5分後に著明な鼻汁とくしゃみを惹起し、陽性と判定された。

c) 吸入誘発試験

Pancreatin 原液 0.5 ml による吸入誘発試験も強陽性を示した。すなわち nebulizer による Pancreatin 液吸入が終らないうちから強度の咳嗽、喘鳴および呼吸困難をきたし、救急処置として Neophyllin, Predonin の注射と Alotec, Polaramine の内服を要した。これらの処置のため Pancreatin 液吸入直後の検査は行なえなかつたが、吸入前および吸入後5分、12分、20分の成績は表2のごとくで、諸薬剤の使用にもかかわらず%肺活量は45.8%、1秒量減少度36.6%、1秒率48.7%まで低下し、明らかに吸入誘発試験強陽性と判定された。

d) Prausnitz-Küstner 被働性転嫁試験 (PK反応)

患者血清を用い患者の配偶者に対して Pancreatin 液によるPK反応を試みたところ強陽性を呈した。しかしこの際PK反応被検者(配偶者)には何ら全身症状が惹起されず、下記皮内反応随伴症状が患者に特異的であることが考えられた。

e) 皮内反応

PK反応施行当日(1970年11月18日)、患者に対しては Pancreatin 原液0.02ml による皮内反応を実施した。注射15分後(11時15分)の膨疹紅斑径は $\frac{18 \times 11}{30 \times 20}$ であつたが、その頃より喘鳴を伴う著明な呼吸困難および結膜充血をきたし、聴診上著明な笛声音を全肺野に聴取するに至り、重症喘息発作の誘発と考え、ただちに救急室で酸素吸入を行なう一方、Alotec, Benapon, Predonin (40mg) 等の注射を施行して幾分症状は軽快したが、なお発作が残存したので病室で酸素吸入を続行、Neophyllin, Predonin (20mg) を使用し、大量補液を行なつた。皮内反応45分後(11時45分)の反応局所の膨疹は手掌大で無数の

表2 Pancreatin 液による吸入誘発試験

	検 査 前	生理食塩水 吸 入	Pancreatin 液吸入直後	〃 5 分後	〃 12分後	〃 20分後
肺活量予測値	3490	3490	—	3490	3490	3490
1 段肺活量	3560	3730	—	1670	1600	2580
% 肺 活 量	102.0	106.9	—	47.9	45.8	73.9
1 秒肺活量	2680	2740	—	2020	1715	1700
1 秒肺活量減少度	—	△ 2.2	—	24.6	36.0	36.6
1 秒 率 *	76.8	78.5	—	57.9	49.1	48.7
症 状	↑ 著明な咳嗽 喘鳴, 呼吸困難					
処 置	↑ Neophyllin 250mg 注 Alotec 内服 Predonin 40mg 注 Polaramine 内服					

* 肺活量予測値に対する1秒率, △増加.



図. Pancreatin 液による皮内反応 (局所).

偽足を伴ない (図), 軟部皮膚の紅潮をきたし, 1 時間半で(12時30分)全身の蕁麻疹に移行し, 著明な痒痒を伴なつた. この頃には呼吸困難はほとんど軽快したが, 蕁麻疹は終日続き, 皮内反応局所の膨疹腫脹は Polaramine Atarax-P, Glyciron 等の内服にもかかわらず2~3日続いた.

考 案

職業性喘息についてはわが国では1951年七条等²⁾がこ

んにやく舞粉による喘息を発表して以来注目されるようになり, 現在までにかかなり多くの報告がなされている. 詳細は著者が別に綜説として述べている³⁾が, 主なものを拾つてみるとこのほか養蚕業におけるまぶし喘息, 蚕種工場にみられる家蚕鱗毛喘息, かきのむき身業者におけるほや喘息, 椎茸栽培業者における椎茸孢子喘息, 毛筆製作者にみられる喘息, 種々の木工業者特に米杉, りようぶ, ほう, ラワン等を扱う業者における喘息が知られており, 著者も静岡市安倍川東岸地区の木工業者におけるくわ材による喘息⁴⁾, 歯科技工師にみられるひかげのかずら孢子 (石松子) 喘息⁵⁾, そば屋の調理師における職業性そばアレルギー症^{6,7)}をすでに報告した.

最近笛木等^{8,9)}は薬局に勤務する者の中で薬剤の粉塵を吸入することにより職業性アレルギーを生じている可能性があることに注目し, 群馬県病院薬剤師会と共同して調査を行ない, Diastase, Gentiana 等の胃腸薬や Thyradin が原因と思われる鼻アレルギー, 咽頭部異和感, 喘息, アトピー性皮膚炎, 接触性皮膚炎等の症状を呈するもののあることを報告した.

著者は今回われわれの Allergy Centre を訪れた患者の中に調剤に使用される Pancreatin 末を吸入することにより鼻汁, くしゃみ, 喘鳴ないし呼吸困難を起すと訴えて来院した某総合病院薬局長の症例を経験し, これが Pancreatin によるアレルギーと考えられたので精査を行なつた. すなわち就職後6年目頃 (感作期間) より発症したという病歴, および Pancreatin 液による scratch-patch test, 皮内反応 (著明な喘息発作, 鼻症状, 眼症状, 蕁麻疹等全身症状を伴なう), 点鼻試験, PK 反応,

吸入誘発試験等諸種アレルギー学的検索成績から、本例がアレルギー機序により惹起された Pancreatin による職業性アレルギーの1種と診断されたのでここに報告した。Pancreatin が主として豚の膵臓から製造された酵素剤である¹⁾ のでこの粉末中に含まれる蛋白質が抗原性を有するであろうことは当然考えられ、今後さらに検討を要すると思われるが、本剤ではまた Festal 錠の内服により著明な腹痛をきたすという訴えがあり、Festal 中にも膵臓消化酵素 Protease, Amylase, Lipase が含有されているのでこの間に共通抗原が存在するのは確実であろう。

本症例で Pancreatin 液による皮内反応に際して著明な局所反応から全身症状へ移行する過程がみられ、喘息発作、結膜充血、皮膚紅潮、蕁麻疹を呈したが、経気道的に吸入誘発試験を行なえば喘息発作を、点鼻誘発試験を行なえば鼻症状を起し、経口的に Festal 錠内服時には腹痛等胃腸症状を来すというように経気道的、経口的いずれの抗原侵入に対しても症状が発現する点ではそばアレルギーにきわめて類似している。そして著者がそばアレルギーの報告⁹⁾ で指摘したごとく、同一患者においてもアレルギーの侵入状況(経路、量、強さ)、個体の反応条件などによつてこれら気管支喘息、鼻アレルギー症、アレルギー性結膜炎、蕁麻疹、アレルギー性胃腸症の5症状の揃う場合と揃わない場合とがあるが、各症状間に一線を画することが臨床的に不可能であるためそばアレルギーと呼んだのと同じ理由で、本症の場合は Pancreatin-Allergy と呼ぶのが妥当と思われる。そしてこれら5症状は反応の場が異なることによる Pancreatin-Allergy の表現分症にすぎないと考えるのが合理的であろうし、かく考えれば症状の交替、移行型の存在あるいは重積が起り得るのも当然であろう。

著者は本症例に対して現在のところ特異的減感作療法を施行すべきではないと考えている。その理由はそばアレルギーにおける同様に、本症例における Pancreatin の抗原性は皮内反応の結果からも推測されるようにきわめて強いと考えられ、Pancreatin 液の注射を行なうことは甚だ危険であるからである。したがって予防〜特異的療法としては抗原の回避除去を主に考慮すべきで、ガーゼマスク程度では発症を防禦できないという訴えがあるので特殊のマスクを考案する必要がある。

Pancreatin-Allergy の報告は他にまったく見当らない。しかしかかるありふれた消化剤すら吸入性アレルギーの抗原たり得ることは笛木等⁸⁾⁹⁾の報告とともに注目すべきで、われわれの周囲のまったく思いもよらぬもの

が抗原である可能性を示唆するものとしてわれわれはもう1度周囲のものを見直す必要があることを強調しておきたい。さらにこれらの薬剤師における職業性喘息のほか製薬会社に入社して2年後発症した喘息患者で自社製品 Matromycin および Sigmamycin によつて惹起されたと考えられる2例を岩倉¹⁰⁾が報告しており、薬剤取扱者間にも種々の職業性喘息が存在する可能性があり、さらに検討を要する領域であろう。

結 語

Pancreatin は散剤として、また合剤として錠剤中にも含まれ、広く調剤に使用されるごくありふれた消化剤であるが、最近これによつて惹起されたと考えられる職業性アレルギー症の1例を経験し、アレルギー学的検索を試みたのでその成績を報告した。そして薬剤師・製薬会社員間にも種々の職業性アレルギーが存在する可能性を指摘し、検討の必要性を強調した。

文 献

- 1) 日本薬局方(第7改正): パンクレアチン. P. C-1115—1117, 広川書店, 東京, 1967.
- 2) 七条小次郎, 斎藤 武, 田中 茂, 高橋一夫, 小谷愛子, 小川栄一, 長谷川重雄, 松島達明, 阿部克己, 植田俊夫, 谷崎須磨一, 井上 浩: こんなにやく喘息に関する研究(第1報). 北関東医学1, 29—39, 1951.
- 3) 中村 晋: 職業性喘息. 治療, 投稿中.
- 4) 中村 晋: 気管支喘息の研究(第3報) くわ村により惹起されたと考えられる職業性喘息の症例について. アレルギー18, 227—231, 1969.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 中村 晋, 室久敏三郎, 川崎達矢, 森美智子: 職業性そばアレルギー症の1例. 内科26, 1169—1171, 1970.
- 8) 笛木隆三: 第1回職業アレルギー研究会講演, 1968.
- 9) 笛木隆三, 倉持玄伯, 小林敏夫, 菅 信義, 本間誠一, 戸川 信, 関 建銘, 佐竹文介: 薬局勤務者における薬座アレルギーに関する研究. アレルギー19(臨時増刊号), 43—44, 1970.
- 10) 岩倉 盈: 第9回アレルギーアベント講演(アレルギー協会中部支部主催), 1970.

ABSTRACTS OF ORIGINALS

Application of Enzyme-Labeled Antibody Technique for Renal Tissue

Takeshi Murohashi and Yasutami Kinoshita

2nd Department of Internal Medicine, Niigata University

School of Medicine

Kenichi Kozima

Department of Blood Supply, Niigata University

School of Medicine

The enzyme-labeled antibody technique reported by Nakane et al is an excellent immunohistochemical method because of availability of permanent specimen for light microscopy and of possibility of electron microscopic observation.

We used FNPS (according to Nakane) or glutaraldehyde (according to Avrameas) as coupling reagents. The latter was found better than the former concerning the coupling rate of peroxidase with antibody and the titer of conjugated antibody. Peroxidase-labeled anti-human gamma-globulin prepared with glutaraldehyde method was applied to kidney biopsy specimen from 8 cases of diffuse glomerulonephritis in various stages and systemic lupus erythematosus and compared with the results obtained by the immunofluorescent technique.

The immunoenzyme method seemed better regarding the precise localization of antigenic sites and semiquantitative distribution of antigens, but it appeared to be inferior in expression of granular or linear patterns which are well defined by the immunofluorescence.

The conjugation procedure in the immunoenzyme technique is not so complicated and the conjugates are relatively stable at -20°C .

Another advantage is that specimen for light microscopy are preservable.

The immunoenzyme technique should be increasingly applied to the immunohistochemical analysis of kidney diseases.

Studies on Asthma Bronchiale

Report 6. On the Occupational Allergose Caused by Pancreatin among the Pharmacutists

Susumu Nakamura

Allergy Centre of Shizuoka National Hospital

Pancreatin is a most ordinary digestive widely used in the form of powder or tablets with compounds. In this report is stated a case with occupational allergose, who was recently treated and observed in our Allergy Centre, and considered to be caused by pancreatin.

S. M., a chief pharmacist of a certain hospital, 46 years of age, took employment as pharmacist in 1949. He visited our clinic with the complaint of occurrence of rhinorrhoea, sneezing or dyspnoea after the work of preparation of pancreatin drugs, having the experiences of asthmatic attacks over three times since 1955. The patient stated that these symptoms were not revealed while he was keeping out of his work on vacation or business trip.

The remarkable peripheral leucocytic eosinophilia was not noticed, but eosinophilia in nasal smear was observed. In the intracutaneous test with inhalatory routine allergen extracts, no positive reaction was proved. And when the scratch-patch cutaneous test, nasal test, inhalative provocation test and Prausnitz-Küstner's passive transfer test with self-prepared pancreatin solution, were carried out positive reactions were assured.

In the intracutaneous test with pancreatin solution was developed a conspicuous positive reaction, following severe asthmatic attacks, conjunctival congestion and urticaria eruption with remarkable itch.

Judging from the above-mentioned clinical history and the results of allergic investigations, this case is considered to be the subject with occupational allergose caused by pancreatin.

The author now points out the possibility that there exist the occupational allergose of many kinds among the pharmacutists or drug manufacturers.

Eosinophilia and Allergy

Minoru Okuda, Sunkom Kim and Keiichi Sekine

Dept. of Otolaryngology, Wakayama Medical College, Wakayama

The skin window technique according to Rebeck was used as a mean of study on mechanism of local eosinophilia in allergy. The following results were obtained.

1. Histamine, bradykinin, compound 48/80, a proteolytic enzyme, pronase and sialic acid were not eosinophilotactic.

2. House dust allergen extract produced a slight eosinophilia in all of the cases with house dust allergy examined.

3. Anti-human γ G rabbit serum, human γ G-anti-human γ G complex, aggregated human γ G, aggregated anti- γ G serum and aggregated γ G-anti- γ G complex were not successful in eosinophilic response. The negative results were also obtained by application of anti-human γ A rabbit serum, human γ A-anti human γ A complex, aggregated γ A, aggregated anti- γ A and aggregated γ A-anti- γ A complex.

4. Administration of anti-human γ E rabbit serum showed a marked eosinophilic reaction. All of the cases examined revealed eosinophilic response when the undiluted antiserum was used, and positive reaction was produced in approximately 50 per cent of the cases examined with 1 : 10 dilution. There was no difference in frequency of positive response among extrinsic, intrinsic allergy and normal non-allergic individual. As higher as the concentration of the antiserum the intensity of local eosinophilia increased. An accumulation of eosinophils appeared between 1 and 3 hours after administration. The intensity of eosinophilic response in skin window was neither influenced by administration of antihistamine nor correlated with the intensity of skin reaction with anti-human γ E rabbit serum.

Follow-up Studies on Allergic Bronchitis (Preasthmatic Stage)

Masaru Mizoguchi

Department of Pediatrics Chiba University School of Medicine

(Director: Prof. Seiji Kubo)

Recently allergic respiratory diseases are seemed to be increasing. The study of allergic bronchitis being with close relationship to bronchial asthma is indispensable to understanding pre-clinical stage of