

小麦粉による吸入性アレルギー性気管支喘息

— I + III 型アレルギーを示した 1 症例 —

群馬大学医学部第一内科

中沢次夫 下村洋之助 樋口次男 倉持玄伯
山田 衛 小林節雄 七条小次郎

(受付：11月12日，1971)

はじめに

アレルギー性吸入性気管支喘息は七条¹⁾が「コンニャク喘息」を見出し報告して以来，数多く報告されているが，最近特に職業と気管支喘息との関連が問題とされ，その検索は社会的にも急務とされている。

職業性喘息については，当教室でも前述の「コンニャク喘息」の他に養蚕業者にみられた「まぶし喘息」²⁾，「家蚕リン毛喘息」³⁾や「シイタケ胞子喘息」⁴⁾を報告しているが，最近養鶏業者にみられた「ヒヨコ喘息」⁵⁾，実験動物飼育者にみられるモルモットやウサギの獣毛や体成分を抗原とする吸入性アレルギー性喘息⁶⁾，セメント製造業者にみられた「セメント喘息」⁷⁾を報告している。

さて製パン業者にみられる小麦粉等の吸入による呼吸器疾患については古来，欧米でも数多くの報告がみられ，またわが国でも最近城⁸⁾等の報告がみられるがその多くは咳嗽を主とする気管支炎および気管支喘息が多いとされている。最近われわれはやはり製パン業者にみられた小麦粉の吸入により惹起されたと思われる典型的な吸入性アレルギー性喘息の1例を経験し，かつそれが Pepys⁹⁾のいう combined type I and type III asthma の像に一致すると思われる，その意味でも注目に値すると思われるので報告する。

症 例

T.R.：34才，職業，パンおよび菓子製造業。

主訴：咳嗽を伴う呼吸困難発作。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：6年前尿路結石症で手術。

8年前急性虫垂炎。

じんましん，アレルギー性鼻炎等はなし。

現病歴：小児期より軽い刺激で咳嗽がでやすかつた。昭和36年群馬県の某製菓会社に入社し，パンと洋菓子を作っていたが3年前より洋菓子専門となつた。仕事は小麦粉の分量を計つて水でこねその後これを焼く仕事であつた。この仕事，特に小麦粉の計量を開始してからしだいに咳嗽が多くなつたが約1年後の昭和45年10月頃より仕事場にはいると咳嗽，水様性鼻汁，流涙等が出現するようになり特に咳嗽が強くなつた。しかし呼吸困難発作はみられなかつた。昭和46年2月になると前記症状の他に喘鳴や呼吸困難が出現し，またこの頃より仕事が終わつて4-5時間後にも再び呼吸困難発作が出現してきただけで当内科を来院，受診したところ小麦粉による吸入性アレルギー性気管支喘息を疑われ，昭和46年6月2日当内科に入院した。

入院時所見：体格やや小でやせているが特に呼吸困難発作はみられなかつた。脈搏は整で毎分72，貧血黄疸等はなかつた。

心胸音界は正常で心音も純，また呼吸音も清でラ音は聴取されなかつた。腹部も特に変化なく，腱反射も正常で浮腫等もみられず血圧は120/80であつた。

一般検査成績：表1のように著変はなく末梢血の好酸球増多はみられなかつた。また，後述の誘発試験の際喀出された喀痰中にも好酸球の増加はみられなかつた。

アレルギー学的諸検査成績

外来受診時および入院後に行なつたアレルギー学的検査の結果は以下のとおりである。

表1 入院時一般検査成績

尿 黄白色		血液	
pH	6	Hb	12.5 g/dl
比重	1.025	赤血球数	375×10^4
蛋白	(-)	白血球数	7,400
糖	(-)	粒球数	165,000
ウロビリノーゲン	(正)	白血球百分比 (%)	
沈渣	所見なし	桿核球	16
		分節核球	26
		好酸球	5
		好塩基球	2
		リンパ球	大21 小24
		単球	8
肝機能		血清電解質	
血清蛋白	6.6 g/dl	Na.	141 mEq/L
黄疸指数	3	K	4.0 //
総コレステロール	158	Cl	104 //
CCF	(-)	血清電気泳動	
T.T.T	2.7	Al.	57%
Zn. T.T	11.9	α_1 Gl	5%
アルカリフォスファターゼ	3.5	α_2 Gl	8%
GOT	20	β Gl	11%
GPT	12	γ Gl	19%
LDH	280		

表2 皮内反応成績

抗 原	稀釈倍率	発 赤 (膨疹)
室 内 塵	1,000×	13×22 (9×8)
綿 塵	1,000×	0×0 (8×8)
アルテルナリア	10,000×	0×0 (8×9)
アスペルギルス	10,000×	0×0 (8×8)
クラドスポリウム	10,000×	19×16 (10×10)
ペニシリウム	10,000×	0×0 (8×8)
カンジダ	10,000×	13×12 (9×8)
パスポート	1,000×	0×0 (8×8)
対 照 (生食水)		0×0 (8×8)

まず各種アレルギーを用いた皮内反応の成績であるが、表2のように室内塵、クラドスポリウム、カンジダおよび後述の方法で作製した小麦粉抗原で即時型皮内反応が陽性であった。この成績および現病歴からこれらアレルギー、特に小麦粉に感作されていることが予想されたので図1のように患者の職場で使用している小麦粉を用いて抗原を抽出し、以下の試験を行なった。

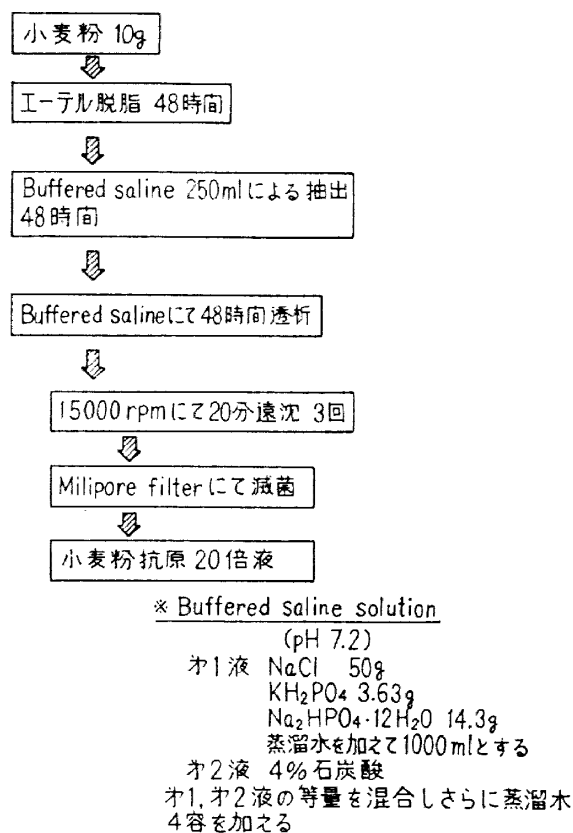


図1. 小麦粉抗原の作成。

1. 皮内反応

まず小麦粉抗原を用いた皮内反応を行なつてみると、表3のように15分後で対照と比較して著明な erythema wheal reaction がみられた。また5時間後の判定でも紅斑と浮腫の境界の判然としないいわゆるアルサス型の皮内反応がみられた。24時間後では反応は陰性であった。

表3 小麦粉抗原 (Buffered Saline 抽出液) を用いた皮内反応

		15分後	5時間後	24時間後
小麦粉抗原	10^{-3}	33×37 (13×12)	27×16 (27×16)	0×0 (0×0)
	10^{-4}	26×28 (13×12)	13×9 (13×9)	0×0 (0×0)
対 照		0×0 (7×7)	0 (8×7)	0×0 (0×0)

(単位mm)

2. 眼反応

次に同抗原を用いた眼反応を行なつてみると、写真1のように20倍稀釈液で15分後にアレルギー滴下側の眼瞼結膜にわずかな充血がみられたが、30分後、同部位の掻痒感があったため眼反応は陽性と判定した。



写真1. 小麦粉抗原を用いた眼反応.

対照(生食水)を滴下した左眼に比して抗原液を滴下した右眼結膜に充血がみられる.



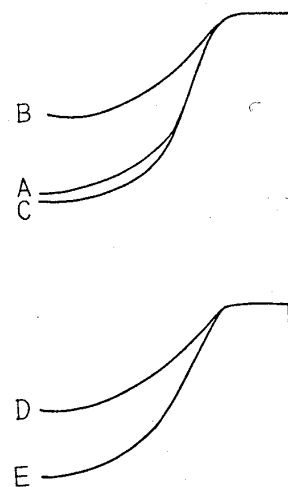
写真2. 小麦粉抗原による Prausnitz-Küstner 反応.

3. Prausnitz-Küstner 反応

次いで同抗原 1,000倍稀釈液0.02ml および患者血清(未治療) 0.1 ml を用いた Prausnitz-Küstner 反応では15分後に写真2のように陽性反応がみられた. なお, 熱処理した血清では同反応は陰性であつたのでこの反応はレアギンによるものと確認し得た.

4. 吸入誘発試験

次に小麦粉を用いた吸入誘発試験を行なつてみると図2-Aのように小麦粉を吸入させてから15分後に著明な咳嗽, 喘鳴, 呼吸困難がみられ, 1秒肺活量の低下(44%)がみられたので本試験陽性と判定した. なお,



A:吸入前.
B:小麦粉吸入開始後15分.
C:アロテック吸入後.
D:小麦粉吸入後4時間.
E:アロテック吸入後.

図2-A,B. 吸入誘発試験(1秒肺活量).

この呼吸困難発作は気管支拡張剤の吸入により回復がみられた. その後患者は静臥していたが吸入してから4時間後に再び咳嗽, 喘鳴, 呼吸困難が出現してきたので聴診すると乾性ラ音が著明に聴取された. 同様に1秒肺活

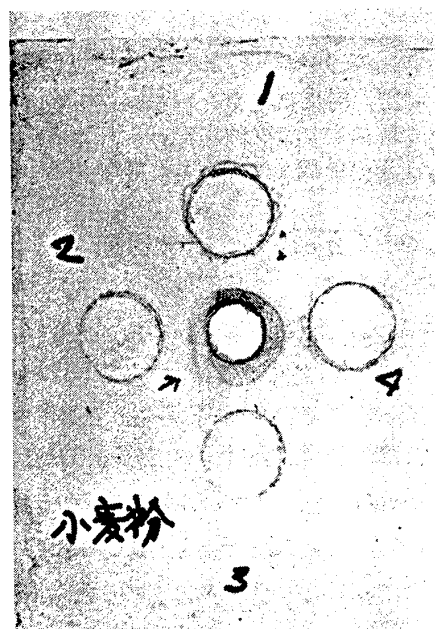


写真3. Center well は患者血清.
Peripheral well は小麦粉抗原

1 : 20×稀釈
2 : 40×
3 : 80×
4 : 160×
2と血清との間に明らかな沈降線を認める.

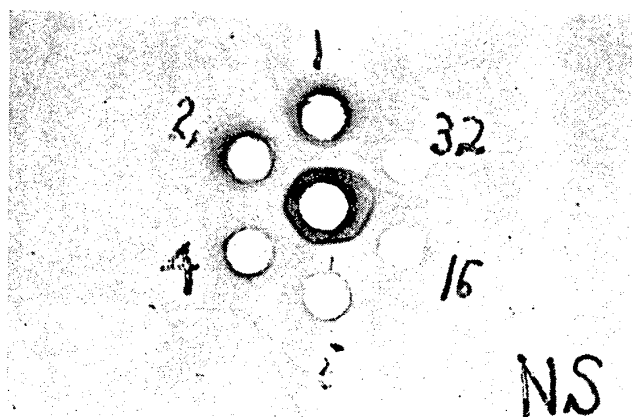


写真4-(1). Center well に患者血清, peripheral well に抗 IgD 血清を倍数希釈したものを対応させたものである。

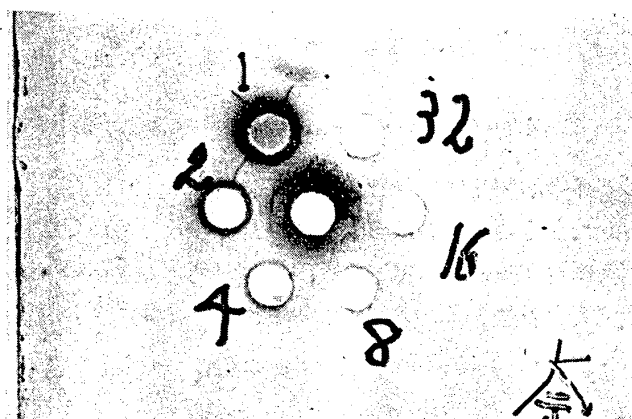


写真4-(2). 同様に正常血清をおいたものであるが正常は32倍希釈まで沈降線がみられるに比して患者血清では2倍希釈までのみに沈降線がみられる。

量を測定してみると図2-Bのように前回と同程度の1秒量の低下がみられた。これも気管支拡張剤の吸入によつて回復をみた。対照として行なつたブドウ糖による吸入誘発試験では反応は陰性であつた。なお皮内反応で陽性を示したアレルゲンの室内塵, クラドスポリウム, カンジダを用いた吸入誘発試験はすべて誘発されなかつた。

5. Ouchterlony 法によるゲル内沈降反応

次に小麦粉抗原と患者血清とを対応させたゲル内沈降反応を行なつてみると写真3のように二者の間に明瞭な沈降線がみられ沈降抗体の存在が証明された。

6. 免疫グロブリン値測定結果

Hoechst の immunoplate を用いて行なつた患者血清中の免疫グロブリン値は IgG が1400 mg/ml, IgM が120 mg/ml, IgA は420 mg/ml と三者とも正常範囲内であつた。IgD は Roswell Park Memorial Institute 谷

垣博士より提供を受けた抗ヒト IgD ヤギ血清を用いてゲル内沈降反応による半定量を行なつたが写真4のように正常に比してその約 $1/16$ であつた。

また IgE は本学衛生学教室伊藤博士より提供を受けた抗ヒト IgE ウサギ血清による reversed PK 反応を行なつて測定したが, 血清希釈2万倍で陽性反応を示し正常対照に比してほとんど変化はみられなかつた。

以上のことより本例を小麦粉吸入による吸入性アレルギー性気管支喘息と診断し, 現在前記抗原による減感作療法を主とした治療を開始したところである。

考 案

小麦は15,000年前より栽培されはじめたといわれ, 気候と土質に対する適応性が大きいので世界各地で栽培されている。食物として利用される小麦粉は, 表4のようにほとんどがデンプン質であるがタンパク質の含有量に

表4 小麦粉の主な種類と用途

	蛋白含有量	用 途
強 力 粉	11~13%	パン, マカロニ
中 力 粉	8~11%	めん類
薄 力 粉	6.5~ 9.5%	菓子, 天ぷら衣

表5 小麦粉の化学的組成 (中力二等の場合)

	%		%
で ん ぶ ん	71.3	ペントザン	1.9
蛋 白 質	10.1	水 分	13.2
脂 肪	1.4	糖 類	1.4
繊 維	0.4		

小麦粉のはなし (製粉振興会編) より。

よつてその種類および用途が異なつている。その化学的組成は表5に示すとおり前述のようにデンプンを主とする炭水化物が70%前後, 蛋白質が平均10%となつている¹⁰⁾。このタンパク質については, 水に不溶でアルカリに可溶性のグルテニンと, 水に不溶で70%アルコールに可溶かつ吸水すると粘着性を生じ糸状にのばすことができ, また乾燥すると粉末になりやすいグリアジンとがその主成分で約75%を占める。その他はアルブミン, グロブリン, プロテアースなどが少量含まれている。そしてこのグルテニンとグリアジンが水を十分に吸収してグルテン

の膜を作るとされている。

さて、小麦粉を取扱う職業、特にパン製造業者にみられる気管支喘息についてはいわゆる Bakers asthma として欧米では古来より注目されているが本邦では食生活の相違のためか報告は比較的少なく、従つてそのアレルギー学的検索も遅れているようである。

Gadborg¹¹⁾ は 1,555名の bakersについて、勤務年数と症状の発現とについて述べ、その職業に就いてから 10-12年後に25%が何らかのアレルギー症状を呈するようになり、そのうち2%が気管支喘息となつたと報告しているが、この患者の場合もこの職業についてから約9年後に咳嗽発作が出現し、10年後に気管支喘息となつている。

また小麦粉喘息については他のアレルギー性喘息と同様、遺伝的因子が強いこと、また職場の状況などから、各種の他のアレルギー性喘息にアスペルギルスやペニシリウムなどのカビ類や屋内塵に混合感作されやすいことなどが一般的特徴とされているが¹²⁾この患者もやはり同様の傾向がみられた。

以上のことから、本例はわが国では比較的少ない典型的な小麦粉による吸入性アレルギー性喘息の症例と思われる。

さて Coombs¹³⁾ はアレルギー反応を図3のように I-IV型の4つに分類しているが、Pepys⁹⁾ は気管支喘息、特に外因性気管支喘息を Coombs のそれを基として3種

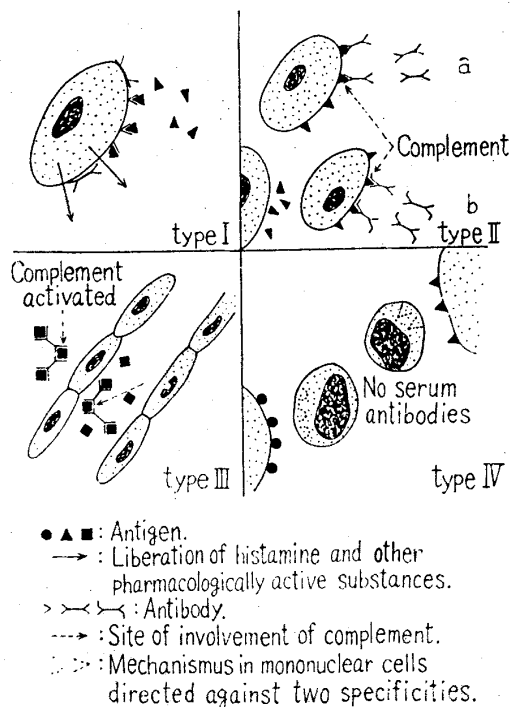


図3. アレルギー現象の4型.

表6 Extrinsic Asthma

	Extrinsic Atopic Asthma (Type I)	Extrinsic Non-stopic Asthma (Type III)
Age of onset	Mainly early	Mainly adult
Determined by	Constitutional factors	Environmental factors
Skin test reactions	Prick-usually multiple Common allergens	Intracutaneous-single Particular allergen
Inhalation test	Immediate	Late
Asthma		
Fever	0	+
Leucocytosis	0	+
Eosinophilia	+	±
Antibody specific IgE	+	?
Precipitins	0	+

Combined Type I and Type III Asthma

Antibodies	Reagins and precipitins
Skin and inhalation reactions	Dual-immediate and late

に分類している。すなわち、1) extrinsic atopic asthma (type I), 2) extrinsic non-atopic asthma (type III), および、3) combined type I and type III asthma である(表6)。Type I と type III の気管支喘息に関しては表に示したとおりであるが combined type I and type III asthma はその抗体にはレアギンと沈降抗体とが関与し、皮膚反応および吸入誘発試験については即時型皮膚反応と、4-8時間に陽性となるアルサス型反応の2つをおこすいわゆる dual reaction を示すものとしている。

本例は皮内反応と吸入誘発試験で上述の dual reaction を示し、かつレアギンと沈降抗体を証明できたこと、また職場で小麦粉を扱い始めて20分くらいで喘息発作が起き、仕事を終わつて帰宅後、数時間で再び発作が起きることなどからこの combined type I and type III asthma と考えられる。

この combined type I and type III asthma について Pepys は allergic bronchopulmonary aspergillosis においてみられると述べているが、当教室ではコンニャク喘息の一部に前記2種の抗体の存在を認め¹⁴⁾、かつこれらは臨床的に比較的重症例が多かつたことを報告しているが¹⁵⁾、他の吸入性アレルギー性喘息ではこの型の報告は少なく、本例はこれらの意味から今後のアレルギー学的

検索, 特にⅢ型のいわゆる沈降抗体が気管支喘息の発症にいかに関与しているか, また阻止抗体との関連性等の検索に好個な1例と思われる。

次に本例血清中の免疫グロブリン定量値であるがIgG, IgA, IgM はすべて正常範囲内であり, IgE も逆PK反応でみるかぎりでは正常対照と差がみられなかつたが, IgD は半定量ではあるが正常の $\frac{1}{16}$ 程度であつた。気管支喘息のIgD値については増加しているという報告もあるが一般には著変ないものとされている。このことと本症発生との関連の有無については, その意味づけは困難であるが今後の検討を待ちたいと思つている。

まとめ

小麦粉を扱う製菓子業者にみられた典型的な吸入性アレルギー性気管支喘息の1例を見出し, かつそれがいわゆる combined type I and type Ⅲ asthmaであることを報告した。

文 献

- 1) 七条小次郎：こんにやく喘息に関する研究。北関東医学 1, 29, 1951.
- 2) 中沢清二：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, 1960.

- 3) 大沢雄二郎：第17回日本アレルギー学会シンポジウム「職業性喘息」, 1967.
- 4) 近藤忠徳：第17回日本アレルギー学会シンポジウム「職業性喘息」, 1967.
- 5) 根本俊和, 林しげよ, 山田 衛, 近藤忠徳, 小林節雄, 七条小次郎：ひよこ喘息の2例。第79回日本結核病学会関東支部, 第15回日本胸部疾患学会関東支部合同学会, 1967.
- 6) 小林節雄, 中沢次夫, 豊田武久：実験動物飼育者にみられた獣毛による気管支喘息の1例。第221回日本内科学会関東地方会, 1967.
- 7) 倉持玄伯, 笛木隆三, 大関英雄, 小林節雄, 七条小次郎：セメント喘息の1例。第2回閉塞性肺疾患研究会, 1967.
- 8) 城 智彦：第1回職業アレルギー研究会, 1970.
- 9) J. Pepys: Immunological mechanisms in asthma. disodium cromoglycate in allergic airways disease. A symposium held at the Royal Society of Medicine, London, 1969.
- 10) 製粉振興会編：小麦粉のはなし。36, 1967.
- 11) Paul Bonnevie: Occupational allergy in Bakery. Occupational Allergy edited by H.E. Stenfort Krocse N.V.-Leideu. 161, 1958.
- 12) Hermann Micheal: Occupational sensitization of the upper and lower passages by organic types of dust. Occupational allergy edited by H.E. Stenfort Krocse N.V.-Leideu. 37, 1958.
- 13) Coombs, R.R.A.: Immunopathology, British Med. Jr. 4, 591, 1968.
- 14) 中沢次夫, 小林節雄, 七条小次郎：こんにやく喘息の抗原物質に関する免疫化学的検討。アレルギー 10, 34, 1968.
- 15) 小林節雄：アレルギーの立場からみた喘息とその治療。臨床と研究, 48, 144, 1971.

ABSTRACTS OF ORIGINALS

Studies on Experimental Myopathy

Report III. The Transfer Experiments of Myopathic Rabbit

Takeo Onishi

The Second Department of Internal Medicine, Okayama University, Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

The lyophilized rat muscle membrane was used for immunizing rabbit, and myopathic changes were successfully produced. The serum gammaglobulin, circulating lymphocytes, and peritoneal macrophages derived from myopathic rabbits as well as from the normal rabbits were transferred into the anterior tibial muscle of normal rats.

The resultant tissue reactions in the muscles were estimated *in vivo* mainly by observing the morphological changes of motor end-plate. The histological findings, including muscle fibers, infiltrated cells, terminal axon innervation and various histochemical stainings, were also studied.

The most effective in producing myopathic changes in rat were the peritoneal macrophages obtained from myopathic rabbit, with the circulating lymphocytes the next. Serum gamma-globulin fraction of the same rabbit could, though minimal, elicit the same kinds changes. According to the kind of substance employed, the myopathic and normal groups were paired. In all of them, the difference of diameters of motor end-plates were clearly significant with p-values of less than 0.001.

In summary, the experimental myopathy was produced successfully in the rabbits by immunizing them with isolated rat muscle membrane, and the peritoneal macrophages obtained from these rabbits were most effective in transferring myopathic changes.

Inhalative Bronchial Asthma Caused by Wheat Flour —A Case of Combined Type I and Type III Allergy—

Tsugio Nakazawa, Yohnosuke Shimomura, Tsugio Higuchi, Genpaku Kuramochi,

Mamoru Yamada, Setsuo Kobayashi and Kojiro Shichijo

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Gunma University

A case of baker's asthma was investigated with several immunological methods. It was confirmed that the asthma was induced by "combined type I and type III allergy" proposed by Pepys.

A 34-year-old man had been working as a baker for ten years and recently he was often attacked by cough and dyspnea. He used to have two asthmatic attacks, one was developed about twenty minutes after working in bakery room, the other was developed about several hours after he got home. By using wheat flour, provocation test was performed and the similar results were obtained, namely cough and dyspnea attacked him in twice; about twenty minutes later and four hours later. Intracutaneous test with wheat flour extract, showed so-called dual reaction, i.e. immediate and Arthus type reaction. Prausnitz-Küstner test was also obtained positive reaction.

As a result, this case was diagnosed as "combined type I and Type III asthma".