

かきの打ち子喘息に関する研究

第4報 季節前減感作療法の効果について

広島県立広島病院内科

菊 地 博 通 城 智 彦

広島県立井口病院内科

石 橋 洪 一 大 塚 正

広島県佐伯郡廿日市町

勝 谷 隆

I. はじめに

気管支喘息の発生機転の一部において、アレルギーのはたす役割の大きいことは、わが国においても近年あらためて注目されつつあり、気管支喘息の特異的減感作療法の効果も一部の研究者により報告されている¹⁾²⁾。しかしながら、これらのほとんどは非特定の混合抗原である家屋塵抗原液を使用したものであり、特異的という意味は若干莫然としたものに感じられないでもない。私どもは、広島県下のかきのむき身業者らの間に、ホヤの組織液の吸入による職業病性、アレルギー性喘息の多発していること、ならびに、その多数例においてホヤ抗原液による特異的減感作療法が著効を奏することを発表してきたが^{3)~6)}今回はかきのむき身季節に入る数カ月前より予防的に減感作を行なつて、本症の発生防止に良好な成績をおさめることができたので報告する。

対象はかきの打ち子喘息の患者 276例で、便宜上、私どもの外來において治療を行なつた 169例をA群、広島市近郊の数カ町におもむいて集団治療を行なつた68例をB群とした。なお、減感作療法の途中で治療を中断したものは39例であつた。

季節前減感作療法はA、B群ともにかきのむき身季節に入る数カ月前より開始し、表1に示したごとく、A群においては1000倍、100倍抗原液は週2回、10倍抗原液では週1回ずつ漸増して皮内注射し、10倍液 0.5 ml 以後は維持療法にうつり、次第に2~4週に1回皮内注射したが、B群においては遠方であつた関係上1000倍、

100倍抗原液ともに2週に1回皮内注射し、A群よりも急速に抗原液の量を増加した。また、B群では、100倍液 0.5 ml で効果を認めた場合には、この量をもつて維持量とし、効果不十分のものにおいてのみ10倍液を使用

表1 季節前減感作療法の実施法

A 群			B 群		
抗原液濃度	1 回注射量	注射間隔	抗原液濃度	1 回注射量	注射間隔
1000倍	0.05 ^{ml}	週 2 回	1000倍	0.1 ^{ml}	2 週に 1 回
0.1	0.3				
0.2	0.5				
0.3			100倍	0.1	2 週に 1 回
0.4				0.3	
0.5				0.5	
100倍	0.05	週 2 回	充分の効果を認めたものでは 100 倍液 0.5ml を維持量とし、これを 2 週間に 1 回注射する。		
0.1			効果の不十分なものでは以後		
0.2					
0.3					
0.4					
0.5					
10倍	0.05	週 1 回	10倍	0.1	2 週に 1 回
0.1			0.2		
0.2			0.3		
0.3			0.4		
0.4			0.5		
0.5					
	0.5	次第に 2 ～ 4 週に 1 回		0.5	2 ～ 4 週に 1 回
	0.5		0.5		
	0.5		0.5		
	⋮		⋮		
	0.5		0.5		

した(表1)。

なお、使用抗原液は岩手医科大学アレルギー研究室ならびに鳥居薬品株式会社に依頼して作製した。

II. 成 績

季節前減感作療法の実施期間と治療効果の関係をみると、A群では平均88.7%の有効率であつたのに反し、B群では67.2%で、A群の成績はB群よりもはるかに優秀であつた。また、A群では減感作の期間が2カ月以上のものの有効率に大差をみながつた(表2)

表2 季節前減感作療法の期間と効果

期間 \ 効果	A 群				B 群			
	著効	有効	無効	有効率 (%)	著効	有効	無効	有効率 (%)
1ヵ月以上	7	5	3	80.0	—	—	2	0
2～	5	10	2	88.2	1	—	3	25.0
3～	15	21	5	87.8	—	3	1	75.0
4～	30	16	5	90.2	—	—	1	0
5～	26	15	4	91.1	14	26	14	73.6
計	83	67	19	88.7	15	29	21	67.7

表3 病型別にみた季節前減感作療法の効果

病型 \ 効果	A 群				B 群			
	著効	有効	無効	有効率 (%)	著効	有効	無効	有効率 (%)
1 (鼻 炎 型)	1	—	—	100.0	—	—	—	—
2 (気管支炎型)	5	1	—	100.0	—	2	—	100.0
3 (喘 息 型)	5	—	—	100.0	—	—	1	0
A (鼻・気型)	10	3	2	86.7	1	1	2	50.0
B (鼻・喘型)	1	—	—	100.0	1	1	1	66.7
4 C (気・喘型)	22	28	6	89.3	2	3	2	71.4
D (鼻・気・喘型)	40	35	11	87.2	11	22	15	68.8

表4 発病後の経過年数と季節前減感作療法の効果

経過年数 \ 効果	A 群				B 群			
	著効	有効	無効	有効率 (%)	著効	有効	無効	有効率 (%)
～1	30	18	6	88.9	2	6	4	66.7
1～	14	9	3	88.5	1	3	4	50.0
2～	15	11	4	86.7	3	5	3	72.7
3～	14	18	2	94.1	4	8	6	66.7
4～	5	7	2	85.7	1	2	3	50.0
5～	5	4	2	81.8	4	5	2	81.8

表5 年令と季節前減感作療法の効果

年令 \ 効果	A 群				B 群			
	著効	有効	無効	有効率 (%)	著効	有効	無効	有効率 (%)
20～29才	6	—	—	100.0	1	3	3	57.1
30～39	25	25	9	84.7	4	9	9	59.1
40～49	26	23	5	90.1	6	3	5	64.2
50～59	18	13	3	91.2	2	9	4	73.3
60～69	8	5	1	92.8	1	2	1	75.0
70～	1	—	1	50.0	—	1	1	50.0

表6 抗原別の季節前減感作療法の効果

抗原	効果	A 群				B 群			
		著効	有効	無効	有効率 (%)	著効	有効	無効	有効率 (%)
混合抗原		7	5	—	100.0	—	—	—	—
シロボヤ		41	28	3	95.8	6	16	13	62.9
エボヤ		9	1	1	90.9	1	2	6	33.3
ユウレイボヤ		13	5	1	94.7	8	11	5	79.2
その他		13	28	14	74.5	—	—	—	—

かきの打ち子喘息の症状にはくしゃみ、水様性鼻汁、鼻閉、咳嗽、喘鳴、呼吸困難などがあり、子どもは患者の訴える主症状の相違により、本症の病型を4型に分類して発表した³⁴⁾。これら病型と季節前減感作療法の効果の関係をみると、A,B 群ともに4型（混合型）の有効率は1型（鼻炎型）、2型（気管支炎型）、3型（喘息型）のそれよりも劣り、ことに重症型の多い4C型（気管支炎・喘息型）、4D型（鼻炎・気管支炎・喘息型）では、他の病型のものに比して有効率がやや劣るようであった（表3）。

発病後の経過年数と季節前減感作療法の効果の間には、A,B 群ともに特別の関係を認めなかつた（表4）。

患者の年齢と本療法の間にも特別の関係をみなかつた（表5）。かきの打ち子喘息ではほとんどの患者が女性で、男性の数はごく少ないため、表では男女を一括して示したが、性別も本療法の効果と特別の関係はないようであった。

かき殻に付着するホヤにはシロボヤ、エボヤ、ユウレイボヤ、イタボヤおよびマホヤなど数種のものがあるが³⁵⁾、これらの中より付着頻度の高い3種のものを選んで、これらの単独および混合抗原液を作製し、抗原別に季節前減感作療法を実施した。A群では混合抗原液、単独抗原液のいずれでも高い有効率を示したが、初期に作製した力価の弱い混合抗原液（その他と記したもの）を用いたものでは、これらより効果が劣った。B群の有効率はA群に比していずれも低率であった（表6）

季節前減感作療法の中で治療を中断した症例においてかきのむき身作業（かき打ちと通称している）従事による症状の発生状況をみると、A群では中断期間が1カ月以上のものでは症状発生はなく、2カ月以上では50.0%、3カ月以上では66.7%と急速に症状の発生するものが多くなり、4カ月以上中断したものではほとんどすべての症例で症状が発生した。B群においては、A群の対応

表7 減感作中断例における症状の発生状況

中断期間	症状	A 群			B 群		
		発生	発生せず	発生率 (%)	発生	発生せず	発生率 (%)
1 月以上		—	3	0	3	5	37.5
2 ~		3	3	50.0	5	1	83.3
3 ~		4	2	66.7	5	—	100.0
4 ~		5	—	100.0	4	—	100.0
5 ~		16	1	94.1	20	2	90.9

表8 季節前減感作療法の無効例について(37例)

1. 減感作を正確に行なっていないもの 21
2. 使用抗原の力価が弱かつたもの 14
(このうち抗原液をかえて著効であつたもの 3)
有効であつたもの 6)
3. 減感作期間の短かつたもの 8
4. 病 型 4D型（鼻・気・喘型） 23
4C型（気・喘型） 8
4A型（鼻・気型） 4
4B型（鼻・喘型） 1
3型（喘型） 1
5. 一般の気管支喘息を合併していたもの 2

する期間のものよりも症状の発生するものが多く、3カ月以上中断したものでは、ほとんどの症例で症状の発生をまぬがれることができなかった（表7）。

季節前減感作療法が無効であつた37例において、その原因と思われる事項を検討してみると、減感作を正確に行なわなかつたもの21例、減感作に際して力価の弱い抗原液を使用したもの14例、減感作の期間が短かつたもの8例、一般の気管支喘息を合併していると思われるものの2例などがあり、これらを病型別にみると無効例は混合型に多く、4D型、4C型、4A型、4B型、3型の順に多かつた。なお、上述した抗原液の力価が弱いために無効と思われた14例のうちには、力価の強い抗原液に変更して著効を奏したもの3例、有効であつたもの6例

があつた(表8)。

季節前減感作療法においては、季節中の減感作療法時に比して副作用のあつたものが若しく少なく、抗原液の注射により喘息症状の誘発されるようなことは稀であつた。

III. 症 例

症例 (No. 7—370) 62才 ♀ 3型

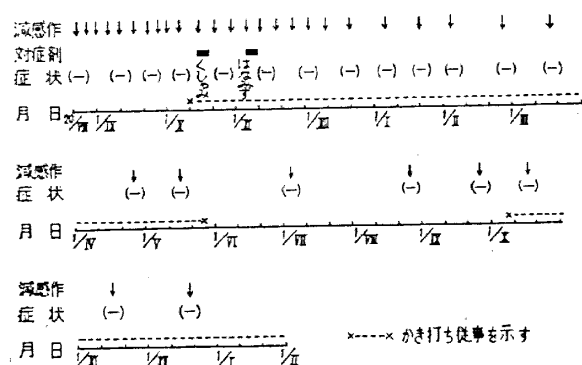
前病歴においては、魚をたべたり、ぶどう酒をのんだりしてじんましんを生じたことがあり、血族では父、孫が気管支喘息、兄が患者同様かきの打ち子喘息であつた。

昭和18年頃から毎年かき打ち作業を行なつていたが、昭和37年の冬頃から、この作業に行くと呼吸困難、喘鳴などがおきるようになった。症状は作業中に始まり、咳嗽やくしゃみはなく、夕方から夜中にかけて増悪し、アミノフィリンの静注が有効であつた。これらの症状はかき打ち以外の仕事で発生することはなく、天気の影響もないといい、作業を休めば1～2日で自然に寛解していた。昭和37年の夏は異常なく過したが、秋に入つてかき打ち作業に行くと再び以前と同様の発作に悩まされた。そのため翌38年8月23日に対策を求めて来院した。

来院時はかき打ちの季節外であつて、自觉症状は全然なく、打聴診でも特別の異常所見は認められなかつた。ホヤ抗原液による皮膚反応は強陽性で、患者血清による Prausnitz-Küstner 反応も陽性であつた。

図1に示したごとく、従業時の喘息発作の発生を防止する目的で、8月23日より型のごとく減感作を実施し、10月10日よりかき打ち作業を開始したところ、10月14日頃と11月4日頃にかぜ気味で、軽度のくしゃみ、水様性鼻汁などのあつたほかには、なんらの症状もなく、昭和39年5月まで作業を行なうことができた。なお、この間

図1 症例(7—370) 62才♀ かきの打ち子喘息



かぜひきに際してポララミン錠1日1錠を数日間投与したのみで、対症療法は全然必要としなかつた。

この症例においては、昭和39年の夏にも1カ月1回程度の減感作を実施しており、10月になつてかき打ちを始めたが、現在まで対症療法を必要とせず、症状なく作用を継続している。(図1)。

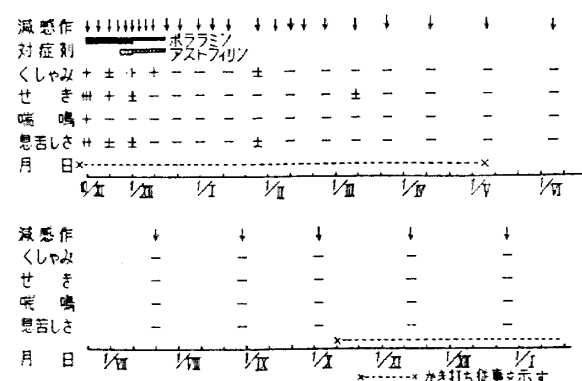
症例 (No. 7—483) 34才 ♀ 4D型

生来健康で前病歴には特記事項なく、家族歴では父が気管支喘息であつた。

昭和29年より毎年かき打ち作業を行なつていたが、昭和37年11月頃よりかき打ち作業に行くたびにくしゃみ、咳嗽などの感冒様症状が発生するようになり、作業を続けながら感冒といわれて治療を受けた。症状は一進一退して難治で、次第に夜間喘鳴、呼吸困難などが加わるようになり、喘息と診断されるにいたつた。このような状態はかき打ち作業の終る5月になると自然に消失し、夏には無症状であつた。昭和38年秋は11月1日より作業を始めたが、2、3日して感冒様となり、8日頃からは前年同様の症状が、前年よりも強くおこり、耐え難いほどとなつたため11月11日に外來を訪れた。

来院時には激しい咳嗽と、中等度の呼吸困難、軽度のくしゃみ、鼻閉感などがあり、全肺野に笛声音を聴取するほかには特記すべき理学的所見を認めなかつた。ホヤ抗原液による皮膚反応は強陽性で、非発作時に実施した吸入誘発試験も陽性であつた。胸部レ線像には異常なく、白血球数は6800、好酸球は7%をしめていた。

図2 症例(7—483) 34才♀ かきの打ち子喘息



ち作業は普通に行なわせたが、ときどき軽度の咳嗽を訴えたほかには、ほとんど症状なく作業を行ない、春に同作業の季節を終了した。本症例においても、前の症例同様夏にも季節前減感作を継続し、昭和39年秋に再び作業を開始したが、症状なく作業に従事している(図2)。

IV. 考 按

減感作療法には季節前ならびに季節中の減感作療法があり、かきの打ち子喘息においても後者についてすでにその有効性を報告した^{3)~6)}。季節前減感作療法については、単一の原因抗原の明らかな季節性の気管支喘息の患者数が少ないことから、わが国においてはほとんど報告をみない。かきの打ち子喘息はホヤの組織液に感作されて発生するアレルギー性喘息で、患者の数は広島県下に1000名以上があると推定され、かきのむき身作業の行なわれる秋から春にかけてのみ発生する疾患であるため、私どもは数百名の本症患者について数年来治療と発生防止に努めてきた。

減感作を型のごとく正確に行なつたA群において、季節前減感作療法の効果は治療期間2カ月以上のものでは有効率に大差なく、一般にいわれるごとく、減感作療法の効果は治療開始後1カ月前後で発現するものと思われる。また、不十分な減感作を行なつたB群の成績がA群よりはるかに劣る点より、減感作療法の実施方法が治療効果に関係をもつことが明らかにされ、減感作は一定の必要間隔をもつて、正確に実施されなければならないことが理解される。

季節中に実施した減感作療法の場合と同様に、発病後の経過年数、患者の年齢、性別などは本療法の効果と密接な関係はなく、病型においても、病型の相違よりも病状の軽重が本療法の効果に幾分の関係をもつように思われた。

かき殻に付着するホヤには数種のものがあるが、これらから作製した抗原液相互の間には有効率の上で大差を認めなかつた。皮膚反応、Schultz-Dale 反応などの結果よりすでに明らかにしたごとく、ホヤ類が互に共通する抗原性を相当部分もちあわせているためかと考えられ⁴⁾⁵⁾、かきの打ち子喘息の治療には実地上は混合抗原液があれば単独抗原液はなくとも足りることを意味している。一方、抗原液の力価の弱いものでは、力価の強いものに比して治療効果がひくく、抗原液の力価の保持、精製なども考えられなければならない。

減感作療法を中断した症例において、A群においても4カ月以上の中断で、ほとんどの症例が作業開始時に症

状の発生をみている。減感作療法の作用機序としては遮断抗体の産生、reagin 産生能の低下などがあげられているが¹⁾、私どもの成績よりみると、減感作療法の効果発現が遮断抗体によるものであれ、他のなんらかのメカニズムによるものであれ、いずれにしても減感作の結果生じたこれらのメカニズムは、減感作中断後急速に減弱し、3カ月位でほとんど消失することが推定される。しかしながら、私どもの症例には減感作の期間の短い症例もふくまれるため、さらに長期間にわたる観察をつづけて、その点を明らかにしたい。

無効例の検討よりみて、減感作療法の効果をあげるためには、治療を正確に行なうこと、力価の強い抗原液を使用すること、減感作の期間はある期間以上に長く行なうことなどが考慮されなければならないものと考ええる。

季節前減感作療法の有効率は、さきに報告した季節中の減感作療法のそれとほぼ等しく⁵⁾、副作用の少ない点では後者よりはるかにまさるので、季節性の明らかなアレルギー性喘息においては、季節前より減感作を行なつて症状の発生を防止することが望ましい。

V. むすび

276例のかきの打ち子喘息患者において、かきのむき身季節以前より減感作を行ない、喘息症状の発生を予防しようと試み、次の成績をえた。

1. 季節前減感作療法の効果は88.7%で、2カ月以上治療を行なつたものでは、治療期間と有効率の間に明らかな関係を認めなかつた。

2. 本療法はすべての病型のものにおいて高い有効率を示したが、重症型では幾分有効率がひくいようであつた。

3. 発病後の経過年数と有効率の間には明らかな関係をみなかつた。

4. 患者の年齢、性別と有効率の間にも明らかな関係を認めなかつた。

5. かき殻に付着する数種のホヤより、それぞれ抗原液を作製して治療を行なうと、ホヤの種類に関係なく高い有効率を認めたが、抗原液の力価の弱いものでは有効率が幾分ひくかつた。

6. 減感作を4カ月以上中断した症例では、かき打ち作業従事によりほとんどの症例で症状が発現した。

7. 季節前減感作療法による副作用は、季節中の減感作療法の場合に比して著しく少なかつた。

以上かきの打ち子喘息における季節前減感作療法について、若干の臨床的検討を試み、その有効性を実証して

報告した。

稿を終るにあたり、御指導頂いた恩師光井庄太郎教授
に深謝いたします。

(本論文の要旨は第62回日本内科学会総会において発
表した)

文 献

1) 大島良雄：臨牀と研究, 42, 296, 1965.

2) 松田健一郎：アレルギー, 13, 715, 1964.

3) 城智彦他：アレルギー, 13, 88, 1964.

4) 城智彦他：広島医学, 17, 857, 1964.

5) 大塚正他：アレルギー掲載予定.

6) 光井庄太郎他：綜合臨床, 13, 233, 1964.

7) 光井庄太郎他：第14回日本アレルギー学会総会
発表.

Studies on the "Oyster-shucker's asthma" (4)

Hiroshima Prefectural Hiroshima Hospital, Internal Medicine

Hiromichi Kikuchi and Toshiko Jyo

Hiroshima Prefectural Inokuchi Hospital, Internal Medicine

Koichi Ishibashi and Tadashi Otsuka

Katsutani Clinic, Hatsukaichi-Machi, Hiroshima

Takashi Katsutani

276 cases of "oyster-shucker's asthma" were treated with sea squirt's antigen through the preseasonal period for the prevention of the asthmalike symptoms. Following results were obtained.

1. The efficiency of the preseasonal desensitization was estimated 88.7%; but, concerning the person to whom the desensitization was applied for more than two months, no definite relation between its duration and its efficiency was found.
2. The efficiency was almost the same to any type of the disease, but concerning the serious case, the efficiency was observed to be reduced to some extent.
3. There was no definite relation to be found between the length of the afflicted period and the efficiency of the desensitization.
4. There was also no definite relation between the patient's age or sex and the efficiency of the desensitization.
5. When the patient was treated by various kinds of antigen liquid abstracted from the sea squirt clinging to the oyster-shell, a high efficiency was attained regardless of their kinds. On the other hand, when the antigen liquid was weak, the efficiency was also reduced to some extent.
6. In the case when the desensitization was suspended for more than three months, almost all patients relapsed into their previous condition while they were engaged in the oyster shucking.
7. Subsidiary ill effects of the preseasonal desensitization were remarkably less than those of the seasonal desensitization.

Experimental Studies on Immune Aplastic Anemia

Masao Yamamoto

From the Department of Pediatrics (Director: Prof. Katsuyoshi Murakami),

and the Department of Bacteriology (Director: Prof. Yoshitami Kimura),

Nippon Medical School, Tokyo, Japan

It is well known that a part of the aplastic anemias may occur with the immunologic mechanisms. Then, to make the experimental immune hypoplastic antibody against the rabbit's erythroblast was prepared by injecting it into guinea pigs, and this anti-rabbit erythroblast antibody was absorbed by rabbit's erythrocytes. The antibody was intravenously given and its damaging effects on the erythron were observed.

- 1) Some non-hemolytic anemia and slight hypoplasia in the bone marrow were recognized.
- 2) Both direct and indirect Coombs test were all negative in these rabbits.
- 3) The intravenous injection of ¹³¹I-labeled anti-erythroblast antibody into the rabbits resulted in a high specific in vivo localization in the bone marrow, indicating the presence of localizing antibody.
- 4) It was seen by the method of microradioautograph with ³H-Thymidine that the antibody