シンポジウム

耳鼻咽喉科領域におけるアレルギー疾患

*石川 哮, 北村 武, 河野 寿
宮下 久夫, 藤田 洋右, 島田 哲男
山口 宗彦

Allergic Diseases in Upper Respiratory Tract

Ishikawa, Takeru M. D.

Kitamura, Takeshi M. D., Kohno, Hisashi M. D., Miyashita, Hisao M. D.,
Fujita, Yosuke M. D., Shimada, Tetsuo M. D. and Yamaguchi, Munehiko M. D.

Department Otolaryngology, Chiba University, School of Medicine.

Three allergic disorders manifested on the nose were reported in this session. First of all, an immediate type (Type I) allergy was exemplified by the so-called nasal allergy of *Dermatophagoides farinae*. In addition to the expression of their clinical picture, effectiveness of the hyposensitization therapy was precisely described, including changes of nasal provocation threshold, PK titer, blocking antibody titer, IgE and IgE antibody value during the period of the therapy. Secondly, it was speculated that Arthus reaction (Type III) induced by the bacterial infection to the paranasal sinuses was one of the main factors producing chronic sinusitis. This theory was mainly proved by immunohistological examination which showed that antibodies to *Staphylococcus aureus* or complements were distributed in the infiltrated cells, perivascular regions, basement membrane so on. On the third, clinical pictures and differentiation of Wegener's Granulomatosis (WG) and malignant granuloma of the nose (MGN) were presented. It was concluded that the both were clearly different, since, from immunological and histological findings, WG has characteristics of autoimmune disease and MGN could be classified in malignant lymphoma.

耳鼻咽喉科領域即ち上気道主として鼻におけるアレルギー疾患について報告する。

上気道のアレルギー疾患としては, reagin mediated なアレルギー, Arthus type, 遅延型アレルギー, 更には自己免疫疾患等広範囲にわたってみられることは衆知の如くである。ここではその代表的疾患3つ, 即ち鼻アレルギー, 慢性副鼻腔炎, Wegener's granulomatosis (W.G.) についてのべる。

①鼻アレルギー: Gell-Coombs の分類に従った I 型アレルギーとして代表的な鼻アレルギーについての報告は枚挙にいとまない。ここでは最近4年間観察したチリダニ (*Dermatophagoides farinae* 以下 mite と略す) 抗原に起因する鼻アレルギーについて述べたい。

*千葉大学耳鼻咽喉科学教室

House Dust (HD) の主要なアレルゲンの1つとして Mite があげられている。日本人の通年性鼻アレルギー患者の多くは, この Mite に対し, 高い感受性が証明される。HD と Mite の抗原性の一致についてはすでに宮本らの報告があるが, 鼻アレルギー患者を用いて, 皮内反応閾値, 鼻粘膜誘発反応閾値, PK 価をしらべ, 抗原性の一致を観察した。まず鼻アレルギー患者340名中100倍 HD 液による皮内反応陽性者は74%, 1万倍 Mite では76%であった。

同一患者で100倍 HD, 1万倍 Mite で皮内反応陽性者の鼻粘膜誘発反応閾値, PK 価の関係はグラフ1の如くきれいな相関を示す。即ち HD と Mite の抗原性の一致は鼻アレルギー患者によつても確認されたわけである。

Mite による減感作治療を行なった治療成績は、グラフ 2 ～ 4 に示す。減感作の方法は、8 万倍 Mite 0.05cc より 1 万倍 0.5cc まで漸増法で行ない、それ以後に 1 万倍 0.5cc で維持する。

グラフの如く、自覚症状は 3 カ月で 68%、6 カ月で 67%、9 カ月で 76%、12 カ月で 83% とよい結果を得ている。皮内反応閾値は 6、9、12 カ月で変動を示さない。しかし鼻粘膜誘発反応閾値は約 1 年で 65% に上昇を認めている。PK 価は約 1 年で 10 例中 7 例が低下、遮断抗体価は 11 例中 7 例が上昇している。血清 IgE 値は 3 ～ 9 カ月で一時的に上昇、24 ～ 30 カ月で、もとの値にもどる、この治療期間中では減少傾向はなかった。RAST 値は 18 ～ 30 カ月で、やや減少傾向にあった。Ragweed における抗原性の高い Antigen E fraction による治療成績と似て、Mite により主観的にも、客観的にも、HD による減感作より、多少有効率が高かったことが観察された。

この単一抗原による系統的診断治療のデータから、一般的にアレルギー患者の治療経過観察上役立つ項目

を選んで列挙すると、第 1 には、3 主徴の経過を患者自身によるアレルギー日記の記録を分析すること。検査としては、鼻粘膜誘発反応閾値、PK 価、あるいは RAST 値、遮断抗体価の推移をみることであり、これらの経合が、減感作を止める 1 つの参考資料となると思う。

一方特異的減感作治療上の限界点としてあげられるのは(表 1)、第 1 に治療が長期にわたり、患者の時間的負担が大きいこと。次には完全治癒の得難いことがあげられる。このため、減感作治療をやめる時期の決定がむずかしいという結果になる。この難点は、できるだけ早い時期に遮断抗体価をあげ、レアギン価の低下を促すことにある。その考え得る具体的方法として、例えば免疫促進作用のある薬剤を抗原注射と併用する、あるいは理論上抗原抗体複合物による減感作も、この目的を達成しうるのではないかと考えられる。

P-K 価の変動

B D B 処理血球凝集抗体価の変動

グラフ 3

減感作治療による血清 IgE 値の推移

減感作治療による血清 IgE 抗体価の推移

グラフ 4

②慢性副鼻腔炎：副鼻腔炎慢性化の要因の1つにアレルギー説がある。これは主として細菌アレルギーの

表 1

- 減感作治療の限界点
- 1) 治療が長期にわたる
 - 2) 完全治癒が得難い
 - 3) 減感作を止める時期の決定が困難
- 減感作治療に対する将来
- 1) 非特異的免疫促進剤の併用
 - 2) 抗原抗体複合物

関与が考えられる。副鼻腔炎病巣から分離される細菌は報告によれば, Staphylococcus aureus, albus, Streptococcus viridans, pyogenes, faecalis 等が主なものである。我々は Staphylococcus aureus (S.a) を用いて, 慢性副鼻腔炎患の皮内反応, 血清抗体の証明, 病変粘膜内の抗体分布を蛍光抗体法により検討した。S.a whole organisms の extract による skin test では, 15分で陽性者が約半数に認められたよが, その PK-test はすべて陰性であり, I 型アレルギーの関与は否定的である。5~7 時間で陽性者は 9 例中 7 例, 他の 2 例は疑陽性で, 24 時間で全例陰性であつた。

血清抗体量は single radial immunodiffusion で検索した。即ち S.a. の extract を agarose に入れ, hole に血清を満し, incubate し, 生じた ring を計測する。抗 S.a. 家兎血清を基準としてみると, 9 例中 7 例は健常者との間に差を認めなかつたが, 2 例において明らかに high titer のものがみられた。

粘膜局所での抗 S.a. 抗体分布は, frozen section に直接 FITC conjugated S.a. を反応させる直接法, unlabelled S.a. を反応させ, それに FITC-anti S.a. conjugate によつて間接法で検討した。免疫グロブリンの分布は, FITC-anti Fab of IgG で直接染色した。又一部の例に補体 C₃ の局在も検討した。結果は表 2 の如くである。抗体産生細胞は全例に血管周囲, 上皮基底膜等に沈着した抗体は 1 例に認められた。これは

表 2 Immunofluorescence

	ANTI S.A.	Immunoglobulins	C ₃
Producing Cell	9/9	9/9	—
perivascular	1/9	1/9	2/3
Basement Memb	1/9	1/9	1/3
epithel, cell	1/9	7/9	—
Interst, Tissue	9/9	9/9	—
PMN	9/9	5/9	2/3

図 1

補体を結合している。多形核白血球中に抗体補体がみられるのは、抗原抗体複合物の貪食を示唆する。

以上の結果から副鼻腔炎慢性化には次の様な免疫学的経過が考えられる(図1)。即ち、副鼻腔粘膜に細菌の感染があると、当然のことながら生体側に immune response があり、それは抗体産生に連る。これは生体にとって Protective であり、細菌と結合し、補体の関与で貪食、排除されるという経過をとり、それは、ある時には保存的治療の助けをかりて治癒にむかうと思う。しかし解剖学的あるいは環境等の条件によつて感染が遷延すれば、逆にその細菌抗原に対する hypersensitivity が成立し、産生された抗体と抗原との反応が、アレルギーを発症せしめ、血管周囲、上皮基底膜などに、抗原抗体複合物が沈着し、組織障害を起して慢性化に至ると考えられる。

③Wegener's granulomatosis : 1939年 Wegener によつて報告されたこの疾患は、①鼻、上気道、肺の壊死性肉芽腫性病変、②系統的壊死性血管炎、③血尿、蛋白尿を示す糸球体腎炎の3主徴をもつものとして定義された。その予後は悪く、ステロイドの使用が普及するまでは、全経過6カ月とさえいわれていた。耳鼻科

を初診する症例の初発症状は、血性鼻漏、鼻閉、発熱、鞍鼻等が圧倒的に多く、所見は鼻内肉芽腫、鼻中隔穿孔を伴う壊死である。症例によつては眼球突出、即ち後眼窩の肉芽腫も、比較的早い時期に現われ、又耳管、中耳腔の肉芽腫増生を認め、難聴を訴える例も少なくない。胸部X線像で、肺の病変がつかまらないこともあるが、殆んどは多少共陰影を認め、剖検により肉芽腫と、その壊死による空洞形成が証明される。

表3 CRP, RA and Serum Immunoglobulin Level of the Patients with Wegener's Granulomatosis

CRP	RA	IgG*	IgM**	IgA***	IgE****
20/20	20/20	20/20	18/20	11/20	1/4

* ; higher 1,500mg/dl

** ; higher than 150mg/dl

*** ; higher than 200mg/dl

**** ; higher than 500u/ml

又、殆んどの例が尿検査で、何らかの腎病変を疑われるが、生検により糸球体腎炎が証明されることが多い。皮膚には主として血管炎による出血斑がみられる。喉頭下腔から気管上部にかけての肉芽腫をみた症例もあった。

肉芽腫の組織学的特徴は periarteritis nodosa 的高度の血管炎、及び巨細胞の出現である。螢光抗体法で IgG forming cell の強い浸潤と共に IgM forming cell の著増がみられ、又 IgM germinal center の新生もしばしばみられる。血清学的には IgG, IgM の増加、リウマチ反応陽性が高率にみられる。

鑑別診断上問題となる壊疽性鼻炎という診断名をも

表4 Number of the Patients with Nasal Necrotizing Changes—Age and Sex Distribution—

Wegener's Granulomat			Rhinitis Necroticans				Reticulosarcoma	
			Necrosis ∇ granuloma		necrosis ∇ Granuloma			
age	male	female	male	female	male	female	male	female
<10 y .	0	0	0	0	0	0	0	0
10—15	0	1	0	1	0	0	0	0
16—20	2	2	1	0	0	0	0	0
21—30	4	6	1	0	3	1	0	0
31—40	2	0	5	2	2	0	0	1
41—50	2	0	1	0	0	0	2	1
51<	0	1	0	0	1	2	3	2
	10	10	8	3	6	3	5	4
	20		11		9		9	
	20							

つ Reticulosis がある。やはり鼻腔及びその周辺組織の壊死性変化を主体とするもので、W.G. より経過の短い疾患である。組織学的には Reticulosis であるが、病理学者によつては reticulo sarcoma と診断されるであろう。性年令の分布は(表4) W.G. が20~30才に多いのに対し、壊疽性鼻炎は30~40才代で、多少異なる。リンパ球の T-cell population は、W.G. が正常と大差ないのに対し、壊疽性鼻炎は Malignant lymphoma と同様著明な低下がある。即ちこの疾患はむしろ腫瘍性疾患(malignant lymphoma)に属するものと思われる。

W.G. の治療は主としてステロイドである。この control の仕方によつては他の膠原病と同様死亡率は可成低下せうものと思う。現在我々の外来通院で、時々シュープを繰り返しているものの、10年以

上の生存例が3例ある。

以上で上気道に関連したアレルギー疾患3つについて述べたが、これは上気道に限ったものではない。鼻アレルギーは気管支喘息を念頭におかねばならないし、副鼻腔炎には Sinobronchitis が問題となる。W.G. は当然のことながら気道全体の変化が主体である疾患である。私達耳鼻科医は、特に鼻に関していうならば、鼻を通じて気道全体、更には全身を診ることを常に意識しているが、このシンポジウムを、又一つの機会として再確認したいと思う。

別冊請求: 〒280 千葉市亥鼻 1-8-1

千葉大学医学部耳鼻咽喉科教室

石川 哮

シンポジウム

小児科領域における気道のアレルギー性疾患

——とくに上気道と下気道アレルギーの臨床成績の比較について——

*松本 脩三, 富樫 要

**我妻 義則

Respiratory Allergy in Childhood

——The Comparative Study with the Clinical Status between Upper and Lower Respiratory Tract Allergy——

Shuzo Matsumoto, Kaname Togashi and Yoshinori Wagatsuma.

Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine, and Department of Pediatrics, Sapporo Municipal Hospital

Bronchial asthma and pollinosis are the main respiratory allergies in childhood and both are hypersensitive reactions of the immediate type. Some part of the patients with asthma or pollinosis may be complicated with the other. Therefore it is frequently considered that they have the similar disposition but it's also certainly that the patients with asthma or pollinosis have quite different characteristics in their background from each other.

This report included the study with such differences between two groups of patients besides the difference of the reaction site or the sort of the causative allergens. The following results were obtained.

1) Starting age of the disease is mostly under 5 years old in the asthmatic patients (75%), but

*北海道大学医学部小児科学教室

**市立札幌病院小児科