NASAL PROVOCATION TEST AND THE CHANGE OF THE TEMPERATURE IN NASAL MUCOSA

SATOSHI OGINO, M. D.

Department of Otolaryngology, Osaka University Medical School, Osaka

For the purpose of the examination of allergen in nasal allergy, skin test and RAST are performed, and the nasal provocation test is also examined.

In order to examine and determine the allergen using a disc the nasal provocation test was conducted with 50 patients, 113 allergens in total, suffering from nasal allergy or vasomotoric rhinitis.

As a method of the examination, placing allergen disc at the anterior part of the inferior turbinal, observing the different symptoms appearing within 5 to 10 minutes after provocation, and simultaneously the temperature in nasal mucosa before and after provocation was measured.

The change of the temperature after provocation showed the correlation with skin test, but the concordance rate showed a low value. Moreover, it showed a good correlation with eosinophilia and with the frequency of the symptoms which appeared after provocation was made and concordance rate was high. The change of temperature showed a good correlation with the results of RAST score.

As mentioned above, the nasal provocation test is useful to determine allergen, and by giving the change of the temperature the diagnosis is more accurate than the mere observation of the symptoms. It may be used for the judgement of the efficacy of the hyposensitisation and the effect of the medicaments.

A86—0430—32862

鼻誘発テスト時の鼻内温度変化

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：松永 亨教授）

荻 野 敏

I は し め に

最近、増加の一途をたどる鼻アレルギーの治療は、抗ヒスタミン剤、DSCG などの対症療法や、ヒスタミン加 γ グロブリンなどの非特異的免疫療法も行われるが、中心となるものは原因探索後のアレルギー除去、減感作療法であろう。そのアレルギーの検索には、問診、皮膚テスト、特異的 IgE 検出の RAST などが行われ、フランスでは human basophil degranulation test (HBDT)¹⁾²⁾ も行われている。鼻内誘発反応も直接の反応部位で

ある鼻の反応をみる方法として行われ有用なことが認められている。しかし現在わが国で行われている鼻内誘発反応は、disc による誘発後に出現するくしゃみ、鼻汁などの症状の有無から診断していることが多く、定量的というより定性的であり、客観的とはいい難く、薬剤の効果等を検討する場合に、時として不十分なこともある。今回著者は、誘発後の各症状の出現の観察と同時に、鼻粘膜の温度を測定した。そして、それと出現症状などとの関連を検討し、温度変化が鼻内誘発テストの一つのマ

ーカーとなり得る成績を得たので報告する。

Ⅱ 対象および方法

1) 対象

パリ・ロチルド病院アレルギーセンターを1981年9月より翌年5月にかけて来院した鼻アレルギーおよびその疑いの患者50名を対象とした。男性22名、平均年齢41.2歳(17～68歳)、女性28名、平均年齢33.6歳(13～60歳)の内訳であった。

2) 鼻内誘発テスト

フランスでは、わが国のような disc がないため、直径4mmの汚紙を用意し、テスト施行前に皮内テストと同じ抗原液を一滴下し、それを一側下鼻甲介前部に置いた。

抗原としては下記に述べる5種のアレルゲンをうい、濃度は皮内テスト時と同じものを用いた。また control disc としてアレルゲンの希釈液を同じように使用した。希釈液は、5%フェノール加生食である。

鼻内誘発テストとしては、初回 control disc にて反応を見、以下に示す5症状のうち3症状以上を認めた者は不適格な症例として除外した。Control disc に引き続き allergen disc にて行い、以下に述べる症状の有無を観察した。①鼻内痒痒感、②くしゃみ、③水様性鼻汁、④鼻閉、⑤下鼻甲腫脹、蒼白化。

以上の5症状のうち、3症状以上認めた場合を誘発テスト(+)とした。

3) 皮内テスト

前腕屈側に0.05mlの皮内注射を行い、20分後の発赤の直径を測定し、20mm以上を陽性と判定した。

皮内反応液はすべて commercial extract (Institute Pasteur) を使用した。ハウスダスト(HD) 1/50,000、ダニ 1/10,000、pollen 1/10,000、犬毛 1/10,000、猫毛 1/10,000 の各種、各濃度のもを用いた。なおダニとしては Dermatophagoides pteronyssinus をうい、pollen は Dactyle, Irvaie, Phléole, Seigle, Agrostis, Flouve, Houque, Paturin, Brome, Féтуque の10種の花粉の mixture を使用した。

4) 鼻汁中好酸球

Hansel 法によった(「トリイ」エオジノステイン使用)。1視野に数個以上の好酸球が認められるものを陽性とした。

5) 鼻粘膜温度測定

ドイツ製 thermometer (technoterm® 9500, Testo-

term) を使用した。

最初、thermometer 端子を下鼻甲介前部に直接あて、温度を測定し、続いて control disc を置き、5～10分後に disc 除去に引き続き温度を測定した。なおこの時、くしゃみ、鼻汁などアレルギー症状が出現した場合には、次の allergen disc による challenge は行わなかった。次いで allergen disc による challenge を行い、同様に5～10分後に温度を測定し、また同時にくしゃみ、鼻閉などの諸症状を観察した。なお2種以上のアレルゲンを行う場合には、最初の challenge が陰性の症例ではただちに引き続き、また陽性を示した症例では、日を改めて、あるいは1時間以上の休憩の後に行った。

鼻粘膜温度変化は、

$t = (\text{allergen disc 時の温度}) - (\text{control disc 時の温度})$ にて表わした。なお、原則として温度は両側とも測定し、より温度上昇を認めた側を鼻粘膜温度変化(t)とした。

6) RAST

従来の方により行った(Phadebus® RAST)。その成績は RAST score 0, 1+, 2+, 3+, 4+ で表現した。その抗原としては HD は H1, ダニとしては Dermatophagoides pteronyssinus, pollen としてはフランスでの主アレルゲンである Dactyle を測定し、それぞれ対応させた。

Ⅲ 成 績

1) Control disc 前後での温度変化(図1, 表1)

図1 Control disc 前後での温度変化

表 1 Control disc 前後での温度変化

温度変化	n	%
$t' = 0^{\circ}\text{C}$	12	24%
$-0.5^{\circ}\text{C} \leq t' \leq 0.5^{\circ}\text{C}$	16	32%
$t' \leq 1.0^{\circ}\text{C}$	7	14%
$t' \leq 2.0^{\circ}\text{C}$	11	22%
$t' \leq 3.0^{\circ}\text{C}$	2	4%
$3.0^{\circ}\text{C} < t'$	2	4%

表 2 温度変化と皮内テストの関係

	$<1.0^{\circ}\text{C}$	$<1.5^{\circ}\text{C}$	$<2.0^{\circ}\text{C}$	$2.0^{\circ}\text{C} \leq$	n
皮内テスト (-)	28 (45.2)	3 (27.3)	5 (29.4)	1 (4.3)	37
皮内テスト (+)	34 (54.8)	8 (72.7)	12 (70.6)	22 (95.7)	76
n	62	11	17	23	113

($\chi^2 = 12.998$, $p < 0.05$)

下鼻甲介に control disc を置く前後での温度を測定した。前では、その温度は 28°C より 35°C と広範囲に分布し、その平均は 31°C であった。そして $31 \sim 33.0^{\circ}\text{C}$ の間に 70% が含まれる正規分布を示していた。

Control disc 後では、その温度は 30°C より 35.5°C に分布し、平均 32.5°C と 1.5°C の上昇が認められた。

各症例ごとに温度変化をみると、表 1 のごとく、不変および 0.5°C 以内が 28 症例 (56%) と半数以上をしめ、 1.0°C 以内の症例は全体で 35 名 (70%) であった。15 例 (30%) の症例で、それ以上の変化をみたが、2 例においては前述の 5 症状中 3 症状以上を control disc で認めた。その 2 症例の温度上昇はそれぞれ 3.5°C 、 2.5°C であった。

2) 温度変化と皮内テストの関係 (表 2)

前述の 5 種の allergen disc を用い、48 名 延べ 113 アレルゲンで行った。今回は各アレルゲンごとに分類せず全体で検討した。温度変化を 1°C 未満、 1°C 以上 1.5°C 未満、 1.5°C 以上 2.0°C 未満、 2.0°C 以上の 4 群に分け、それと皮内反応と比較した。表 2 より明らかなごとく、温度が上昇するに従い皮内テスト陽性例が多く、 2.0°C 以上では、ほとんどが皮内反応が陽性であった。逆に、 1.0°C 未満では、陽性・陰性例はほぼ半数ずつであった。

表 3 温度変化と鼻汁中好酸球の関係

	$<1.0^{\circ}\text{C}$	$<1.5^{\circ}\text{C}$	$<2.0^{\circ}\text{C}$	$2.0^{\circ}\text{C} \leq$	n
鼻汁中好酸球 (-)	54 (93.1)	5 (50.0)	3 (23.1)	2 (9.1)	64
鼻汁中好酸球 (+)	4 (6.9)	5 (50.0)	10 (76.9)	20 (90.9)	39
n	58	10	13	22	103

($\chi^2 = 59.008$, $p < 10^{-9}$)

表 4 温度変化と症状との関係

	$<1.0^{\circ}\text{C}$	$<1.5^{\circ}\text{C}$	$<2.0^{\circ}\text{C}$	$2.0^{\circ}\text{C} \leq$	n
誘発後出現症状数 0.	41 (66.1)	3 (27.2)	3 (17.6)	0	47
1.2.	18 (29.0)	4 (36.4)	5 (29.4)	4 (17.4)	31
3.4.	3 (4.9)	4 (36.4)	8 (47.1)	13 (56.5)	28
5.	0	0	1 (5.9)	6 (26.1)	7
n	62	11	17	23	113

($\chi^2 = 69.193$, $p < 10^{-8}$)

つであった。その両群には有意な相関が認められた ($p < 0.05$)。

3) 温度変化と鼻汁中好酸球 (表 3)

9 例において、control disc にてすでに eosinophilia が認められ、103 アレルゲンで行った。

1.0°C 未満では 90% 以上の症例で eosinophilia も認められず、逆に 2.0°C 以上では 90% 以上で eosinophilia が認められ、両群の間には極めて有意の相関が認められた ($p < 10^{-5}$)。

4) 温度変化と誘発後出現症状頻度 (表 4)

誘発テスト後に出現する 5 症状を観察³⁾し、その有無から 0, 1・2, 3・4, 5 の 4 群にわけて検討した。 1°C 未満では、ほとんどが 0 あるいは 2 以下であり、誘発テストの判定では (-) であった。温度が上昇するに従い症状の出現頻度も増加し、 2.0°C 以上の群では 80% 以上の症例で 3 つ以上の症状、つまり誘発テスト (+) であり、この温度変化と症状出現頻度の間にも極めて有意の相関が認められた ($p < 10^{-8}$)。

5) 温度変化とアレルギー性との関係 (表 5)

表 5 温度変化とアレルギー性との関係

	温 度 変 化				n
	<1.0°C	<1.5°C	<2.0°C	2.0°C≤	
ア レ ル ギ ー 性	59 (95.2)	7 (63.6)	5 (29.4)	2 (8.7)	73
(+)	3 (4.8)	4 (36.4)	12 (70.6)	21 (91.3)	40
n	62	11	17	23	113

$$(\chi^2=65.966, \quad p<10^{-8})$$

表 6 温度変化と RAST の関係

	温 度 変 化				n
	<1.0°C	<1.5°C	<2.0°C	2.0°C≤	
0.	30 (76.9)	3 (42.9)	4 (33.3)	2 (11.1)	39
R A S T	3 (7.7)	2 (28.6)	6 (50.0)	8 (44.4)	19
1+, 2+	6 (15.4)	2 (28.6)	2 (16.7)	8 (44.4)	18
3+, 4+	39	7	12	18	76

$$(\chi^2=26.668, \quad p<0.001)$$

奥田の判定¹⁾に従い、アレルギー性か否かを皮内テスト、eosinophilia、鼻内誘発反応の三検査中、二つ以上の検査で陽性の場合を“アレルギー性”と判定し、それと温度変化の関係を調べた。0あるいは一検査のみ陽性の“非アレルギー性”では、ほとんどの症例で1°C未満の温度上昇しか認めないのに対し、2°C以上の症例は、90%以上が、“アレルギー性”と診断され、両者に有意な相関が認められ ($p<10^{-8}$)、アレルギー性か否かの判定にも温度を測定することは有用と思われた。

6) 温度変化と RAST の関係 (表 6)

RAST score より 0, 1・2+, 3・4+ の3群に分けて温度変化との相関をみた。

RAST score 0 の症例では、かなりの者が1.0°C未満の温度変化のみであり、2.0°C以上の症例は2名であった。この2名は RAST は陰性であったが HBDT¹⁾²⁾は陽性であり、アレルギー性の可能性も十分あった。温度から RAST をみると、1.0°C未満でも RAST score 1+以上が25%近く認められた。温度上昇とともに陽性率も上昇し、2.0°C以上では90%ほどの症例で RAST score 1+以上であり、この両者の間にも有意な相関が認められた ($p<0.001$)。

IV 考 察

患者の増加を続ける鼻アレルギーの治療には種々のものがある。しかし、何といたっても原因(アレルゲン)検索後の減感作療法が中心になるであろう。そのためのアレルゲン検索として問診、皮膚テスト、RAST などが行われ、鼻アレルギーでは、その反応部位としての鼻内での誘発反応も行われる。これらの諸検査間では、必ずしも成績の一致を認めるとは限らないが鼻を反応部位とする鼻アレルギーでは鼻の反応をみる鼻誘発反応が最も信頼できるものかもしれない。

現在、わが国の多くの施設においては、「トリイ」アレルゲンディスクを用いた誘発反応が行われ、その判定基準は、前述した5症状³⁾によるが、奥田⁴⁾の①くしゃみ発作・痒痒感、②水様性鼻汁、③鼻閉、下甲介粘膜腫脹・蒼白化の3症状をもとにしたものによっている。しかし、それらはいずれも客観性にとぼしい。またそれと並行して鼻汁中好酸球の検索を行い、アレルギー性か否かの診断を行っているが、しばしば誘発テスト前より eosinophilia を認めたり、誘発後においても常に十分量の細胞性分を smear として集められないこともあり、eosinophilia の有無の判定⁵⁾は難しいことも多い。このようなことから、何か定量的になり得るものについて考慮していた。

フランスにおいては、鼻誘発テストはエアロゾルを用いた“Rhinomanometry⁶⁾”により行われている。エアロゾル(抗原加)を10～15秒鼻内に噴霧した後、約10分後鼻腔内抵抗と鼻腔内温度を測定し、鼻腔内抵抗3倍以上、温度が2°C以上の上昇をみたものを陽性と判定し、出現する症状はいっさい無視して判定している。Garcelon⁷⁾によれば、鼻腔内抵抗と鼻腔内温度とは常に並行して陽性所見が得られるという。しかしこの方法では、エアロゾルを使用するため、時として bronchospasmus をおこす危険性があること、またこの機械が極めて高価(約1000万円)なことなどから一般に広く出まわってはいない。以上のことから著者は、日本で用いられている disc の方法を使い、一般の thermometer にて鼻粘膜の温度を測定した。それによると今回の成績のごとく、温度の変化は、皮内テストや鼻誘発テスト後に出現する症状の頻度との間に有意な相関を示し、また鼻汁中好酸球とも相関を認めた。そしてアレルギー性か否かの診断ともよい相関を示し、RAST とも有意な相関が認められた。

以上のごとく、鼻腔内温度を測定することは、一般に

行われている種々のアレルギー検査と極めてよい相関を示し、アレルギー検査、特に鼻内誘発テスト時の定量的な判定基準に有用であるように思われた。

また今回、有意差は認められなかったが、アレルギー性と診断された患者においては、すでに control disc 時において 1°C 以上の温度上昇を認めることが多く、2.5°C 以上の上昇を認めた全症例がアレルギー性であった。このように鼻粘膜の sensitivity の違い、測定にも使用し得るかもしれない。

この温度上昇の機序であるが、著者は初め、抗原抗体反応による炎症反応と考えたが、disc を置いた側だけでなく対側でも温度上昇を認めることが多く、下鼻甲介の色調の変化と温度の変化にあまり関係が認められないこともあり、chemical mediator の作用や血流量の変化⁸⁾などの面からも検討しはじめている。

現在バリでは、この方法を用い鼻内誘発後に出現した症状の数と、上昇した温度より index⁹⁾をもとめ、誘発テストの判定をより定量的に行いはじめている。この方法、index は、減感作療法の有効性の検討や、各種薬剤の効果を見る上で、より客観的な判定法になるかもしれない。

V ま と め

Disc を用いた鼻内誘発テストを行い、その前後に鼻粘膜の温度を測定した。その温度変化は、皮内テストの成績、誘発後に出現する症状の頻度、鼻汁中好酸球の有無とよい相関が認められ、また RAST とも相関が認められた。誘発テスト判定に、この温度変化を用いることにより、より客観的な成績を得ることができ、減感作療法の効果判定、各種薬剤の効果判定などにおいて有効に用いることができるかもしれない。

参 考 文 献

- 1) Leynadier F, Luce H and Dry J: Une technique simple d'isopement et de fixation des polynucleaires basophiles humains. *Rev Fr Allergol* 17: 215-218, 1977.
- 2) 荻野 敏: アレルギー患者における好塩基球脱顆粒試験 日耳鼻 86: 144-148, 1983.
- 3) Nickelsen J A, Goldstein S, Mueller U, Wypych J, Reisman R E and Arbesman C E: Local intranasal immunotherapy for ragweed allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 68: 33-40,

1981.

- 4) 奥田 稔: 鼻アレルギー診療の実際 金原出版 1976.
- 5) Malmberg H and Holopainen E: Nasal smear as a screening test for immediate-type nasal allergy. *Allergy* 34: 331-337, 1979.
- 6) Fanet G, Herpin-Richard N and Henocq E: Seuil de provocation nasale aux allergenes par aerosol-tests au cours de la rhinomanometrie anterieure passive-interest diagnostic. *International Congress of Allergology. JERUSALEM*, 1979.
- 7) Garcelon: 私信
- 8) 今野昭義 戸川 清 藤原隆行 西平茂樹: 鼻アレルギーにみられる鼻粘膜腫脹と血管反射 日耳鼻 85: 1145-1146, 1982.
- 9) Ogino S, Leynadier F, Nassar A and Dry J: Thermic elevation of nasal mucosa by nasal provocation test and provocation index. *Nouv Presse Med* (in press).

本研究は、1981年6月より1982年8月にかけて、France, Paris, Hopital Rothschild, allergy center での留学中に行った。

この留学の機会を与えて下さり、また御校閲を頂いた松永 享教授に感謝致します。また留学中、直接御指導下さった J. Dry 教授、F. Leynadier 教授、および終始御協力下さった A. Nassar 博士に深謝致します。

(原稿受付 昭和57. 11. 20日)

別刷請求先 〒553 大阪市福島区福島 1-1-50

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室 荻野 敏