鼻アレルギー減感作治療における 喘息の影響

鵜飼幸太郎・坂倉 康夫・大井 益一・山田 清治
伊藤由紀子・坂田 富美・三吉 康郎

Effects of Immunotherapy on Nasal Allergy with or without Extrinsic Asthma

Kotaro Ukai, Yasuo Sakakura, Masuichi Ohi, Seiji Yamada
Yukiko Ito, Fumi Sakata and Yasuro Miyoshi
(Mie University)

This study was undertaken to evaluate the effects of hyposensitization in 435 patients on the nasal allergy with or without extrinsic asthma. There were 360 patients with nasal allergy uncomplicated with asthma. Specific and nonspecific IgE, numbers of eosinophils in the blood and nasal secretion, and subjective nasal symptoms were employed as parameters.

The incidence of abnormally high serum IgE, specific IgE and blood eosinophils was found to be higher in the patients with nasal allergy with asthma than those uncomplicated with it. The difference in the incidence was statistically significant. There was no significant difference in the incidence of the patients with abnormally increased eosinophils in both blood and nasal secretion between the patients with or without asthma.

During the course of hyposensitization over one year, it was found that it was only the number of eosinophils in the nasal secretion which was significantly decreased. In the patients with nasal allergy uncomplicated with asthma, the appearance of the blocking antibody was significantly increased after a one-year course of immunotherapy. Other parameters were not changed in the patients with or without asthma.

It was concluded that the parameters examined were almost identical and that nasal allergy with or without asthma might be improved by hyposensitization over one year.

は じ め に

アレルギー学の進歩に伴い鼻アレルギーや気管支喘息の発症機序が次第に解明されつつある。そして鼻アレルギーに代表されるレアギン型アレルギー反応においては、Coombs and Gell¹⁾ が分類した I 型の即時型アレルギーの他に補体成分が関与している可能性²⁾ や T cell が重要な役割を演

じていることが³⁾⁴⁾分って来た。一方気管支喘息を外因性, 内因性, 混合性に分類⁵⁾するならば, アトピー性で IgE 抗体が関与し, 皮内反応が陽性で遺伝的素因のあるものを外因性, 抗原が不明で皮内反応陰性, 遺伝的素因がなく, 気道感染をしばしば合併しているものを内因性, これら二つを明確に分類出来ないものを混合性とし, 気管支喘息の約70%とされている⁶⁾ 外因性はⅠ型アレルギーの他にⅢ型が関与している⁷⁾と云われている。

鼻アレルギーには外因性気管支喘息を合併していることがしばしばあり, この両者はいずれも基本的にⅠ型の即時型アレルギー反応が主体をなしていると考えることが出来る。これらに対する治療は現在までのところ, 原因抗原による減感作療法が最もよいとされている。鼻アレルギーに対する減感作治療を行う場合に鼻アレルギー単独群と気管支喘息合併群とでは両者の症状改善に一致をみないことはしばしば経験される。そこで著者らは気管支喘息の合併もしくは既往の有無が鼻アレルギー患者の減感作治療に如何なる影響を及ぼすか臨床的検討を加えてみた。

対象と方法

昭和53年1月より12月末までの1年間に三重大学耳鼻咽喉科アレルギー外来にて検査を受け, 減感作治療を受けているか, 又はこれから受けようとする435名を対象とした。研究方法は問診より現在も気管支喘息の発作があり, 内科又は小児科にて加療しているグループ, 以前に喘息の発作があり, 小児科医の治療を受けたことがあるがこの数年間は全く発作が起っていないグループ, そして気管支喘息には全く罹患したことがないグループの3群に分類し, 初診時又は再検査時の血中好酸球, 鼻汁中好酸球, 一元拡散法やRIST法による血清IgE値, RAST SCORE, 皮内反応を利用した遮断抗体陽性率等と治療期間との関係について検討してみた。再検査の時期は原則として減感作治療が維持量に達した時と, その後6ヶ月ごとに行った。花粉症の場合はシーズン中の検査結果のみを参考とした。

鼻汁中好酸球検査は, サランラップに採取した鼻汁をHansel液で染色後1000倍の視野で検鏡し, 4個以下を-, 5~20個を+, 21~100

個を++, 101個以上を+++として分類した。又末梢血中好酸球は血液像より好酸球100分率を求めた。一元拡散法による血清IgE濃度の測定にはトリパルチゲン(ヘキスト)を用いた。又RIST値やRAST SCOREの測定にはIgEテストシオノギとRASTシオノギを用いた。遮断抗体価の測定は皮内反応を利用した直接法⁸⁾にて行った。各種パラメーターは正常範囲より幾分高めの値を陽性として検討した。即ち血清IgEは1000IU以上, 血中好酸球は8%又は10%以上, RASTは3以上, 鼻汁中好酸球は1000倍の視野で5個以上, 遮断抗体は×1以上を陽性とした。自覚症状の改善度は, 効果判定基準をごく簡素化するために, くしゃみ発作, 水性鼻漏, 鼻閉について各1点を与え, それらの症状が消失あるいは著しく改善された場合を0点とした。3が0かまたは1に, 2が0に, 1が0になれば有効と判定し, 3が3か2に, 2が2か1の場合を無効と判定した。推計学的な分析は χ^2 検定を用いた。

研究結果

対象とした435名のうち, 気管支喘息を合併した症例は19名で全体の4.4%に見られた。又気管支喘息に罹患した既往のある症例は56名, 12.9%, 鼻アレルギー単独の症例は360名, 82.

7%であった(図1)。

気管支喘息を合併した19名の年齢別, 性別分布は図2右に示している。すべての症例は30才までで全体の1/3が10才までの小児に見られた。

喘息既往を有する鼻アレルギー患者56名の分布は図2左に示す。全体の $\frac{3}{5}$ は男性で、特に10才台の男性が最も多く21名、37.5%に見られた。図3は鼻アレルギー単独 360名の年齢別性別分布を示している。男女比はほぼ1対1であるが男性では10才台に最も多く見られたのに対し女性では20才台、30才台に多く見られた。

鼻汁中の好酸球数と血中好酸球との関係を検討すると図4のようになる。図4aは喘息合併群の初診時と1年以上減感作治療時の値を比較している。血中好酸球が8%以上で鼻汁好酸球数が+以上即ち5個以上を示す症例数の割合は初診時56.3%，1年以上治療で54.5%と改善傾向は見られなかったが、図4bに示す鼻アレルギー単独群ではこの割合が、初診時の43.2%に比べ1年以上の治療で19.7%と有意に改善していた ($P<0.005$)。又1年未満では不変であるが、1年以上の減感作治療を行った場合、喘息合併群に比し、鼻アレルギー単独群は血中好酸球8%以上で鼻汁好酸球数が5個以上を示す症例数が少く、 $P<0.025$ で有意差を認めた。

一元拡散法による血清 IgE 値と血中好酸球との関係について検討してみた。図5は喘息合

図1 症例数分布

併群と鼻アレルギー単独群の初診時の値の比較である。血清IgEが1000 IU/ml以上で血中好酸球10%以上の症例の割合は喘息合併群33.5%に比べ鼻アレルギー単独群では5.7%と有意に低く ($P<0.005$)、これに反し1000 IU/ml以下で10%以下の症例の割合は、喘息合併群33%に比べ単独群は71.2%と有意に高率に認められた ($P<0.005$)。又1年以上減感作治療を行っ

図2 年齢別、性別分布

図3 年令別, 性別分布

た場合でも, 初診時と同様の結果を得た. 減感作1年以内と1年以上を比べてみると, いづれの群においても差は認められなかった.

RAST SCORE と R I S T 値との関係について検討してみた (図6). RAST SCORE 3 以上で R I S T 値が1000単位以上の症例は喘息合併

群で42.9%に見られたが, 鼻アレルギー単独群では13.3%と著しく少く ($P<0.025$), 逆に RAST SCORE 2 以下で R I S T 値が1000単位以下の症例は喘息合併群では14.3%であったが鼻アレルギー単独群では50.6%と著しく高率に認められた ($P<0.025$). このような傾向は喘息既往群と鼻アレルギー単独群との間にも認められ, これらはそれぞれ統計的に有意差があった ($P<0.005$ 及び $P<0.01$).

鼻汁好酸球数と治療期間について検討してみると, 図7に示す如く喘息合併群も鼻アレルギー単独群も1年以上減感作治療を行うと鼻汁中好酸球数が+即ち20個以上の症例数は減少し特に鼻アレルギー単独群では統計的有意差があった ($P<0.005$).

血中好酸球と治療期間との関係について検討したのが図8である. 1年未満減感作治療群において, 血中好酸球が10%以上を示す症例は喘息合併群で62.5%と高率に認めたが, アレルギー単独群では16.9%と低く, これには統計的有意差があった ($P<0.01$). 1年以上の減感作治療により鼻アレルギー単独群では, 1年未満治療群に比べあまり変わらず12.3%であったが, 合

図4a (気管支喘息合併群)

図4 鼻汁中好酸球数と血中好酸球

図 4 b (鼻アレルギー単独群)

図 5 血清 IgE 値と血中好酸球

図 6 RAST SCOREと RIST 値

図 7 鼻汁好酸球数と治療期間

図8 血中好酸球と治療期間

併群では36.4%とかなりの減少傾向を認めた。

次に一元拡散法による血清 IgE 値と治療期間との関係について検討した(図9)。血清 IgE が1000単位以上の症例数は1年未満減感作治療では単独群 19.3% に比べ喘息合併群は 62.5% と有意に高く ($P<0.025$)、これは1年以上減感作治療を行っても変化せず合併群と単独群との間に有意差があった ($P<0.005$)。このような傾向は既往群と単独群の間でも認められ1年未満治療例で $P<0.005$ 、1年以上治療例では $P<0.025$ とそれぞれこの2群間で有意であった。

RAST SCORE と治療期間の関係は図10に示している。RAST SCORE 3 以上を示した症例は、1年未満減感作治療では鼻アレルギー単独群の 38.3% に比べ喘息合併群では100% と有意に高く ($P<0.005$) この傾向は喘息既往群と鼻アレルギー単独群との間にも認められた。

しかし1年以上減感作治療を行っても特に有意な変化は認めらず、合併群と単独群との間にも有意差はなかった。

皮内反応を利用した遮断抗体の陽性率と治療期間の関係は図11に示す。喘息合併群も喘息既往群も1年以上減感作治療を続けることにより約50%以上に抗体の出現を認め、特に喘息既往群においては、2.5%の危険率で有意に高く鼻アレルギー単独群においても0.5%の危険率で有意に高率であった。

自覚症状改善度と治療期間との関係についても検討してみたが、喘息合併群では有効例が1年以上で45.5%、鼻アレルギー単独群では62.9%で幾分高率に見られたが、両者間に統計的有意差は認められなかった。

鼻アレルギーの減感作治療中に喘息発作が誘発されたと考えられるのは合併群、既往群を合

図9 血清 IgE 値と治療期間

わせた75例中4例(5.3%)に認めた。いずれもハウスダストの10倍希釈液 0.5mlを用いて維

持療法中に誘発され、治療開始後4ヶ月から2年経過した症例であった。

考 按

鼻アレルギーと気管支喘息の合併率についてはすでに種々報告されており、鼻アレルギーにおける喘息の合併は20~50%⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、喘息における鼻アレルギーの合併は50~80%¹¹⁾¹²⁾¹³⁾と云われている。著者等が今回研究の対象とした症例は、問診から専門医の診察を受け気管支喘息と診断され現在治療中のもの、以前に喘息発作があり治療を受けたことがあるが、この数年間全く発作が起っていないものをそれぞれ喘息合併群、喘息既往群として選び出した。喘息合併

群は4.4%と諸家の報告に比べ著しく低く、又喘息既往群は12.9%で合計17.3%が喘息を合併もしくは合併したことのある群と云える。不十分な問診あるいは記載漏れなどを考慮すると、喘息合併例は17.3%より幾分上まわると考えられる。

さて鼻アレルギーの重症度や減感作治療効果を喘息合併群又は既往群と鼻アレルギー単独群とで比較する場合、パラメーターとしては一元拡散法又はRIST法による血清IgE値、RA

図10 RAST SCORE と治療期間

図11 遮断抗体陽性率と治療期間

ST SCORE, 血中好酸球, 鼻汁中好酸球, 及び自覚症状の 5 項目を用い, 本研究では皮内反応閾値試験, 鼻粘膜誘発試験, 鼻内局所所見等については検討を加えなかったので幾分資料不足であることは否定出来ない。

鼻アレルギーの重症度を, 喘息合併群と鼻アレルギー単独群との間で比較する場合, それぞれのパラメーターについて検討するよりも RAST と血清 IgE, 血中好酸球と鼻汁中好酸球, 血清 IgE と血中好酸球というような密接に関係しているパラメーターを組合わせて比較した方がより明確な解答を得ることが出来るように思える。

RIST 値が 1000 IU 以上, RAST SCORE が 3 以上を示した症例数の割合は図 6 に示した如く, 喘息合併群, 既往群が鼻アレルギー単独群に比べ有意に高い値を示した。又一元拡散法による血清 IgE 値が 1000 IU 以上で血中好酸球が 10% 以上を示した症例の割合は, 初診時において喘息合併群は鼻アレルギー単独群に比べ有意に高値を示した (図 5)。しかし血中好酸球が 8% 以上で鼻汁中好酸球が + 以上の症例の割合は, 初診時においてはいずれの群でも有意差は認められなかった (図 4)。以上の結果より鼻アレルギーに気管支喘息を合併しておれば, RIST, RAST が共に高値を示す症例や血清 IgE 値, 血中好酸球が共に高値を示す症例がそれぞれ鼻アレルギー単独群に比べ多く認められるが, 血中好酸球, 鼻汁好酸球が共に高値を示す症例は両群間で差がないことが分った。つまり合併群では血中のパラメーターが共に高値を示す症例が多いが, 鼻内局所におけるパラメーターには影響されないことが推測される。合併群が鼻アレルギー単独群に比べ全身的には重症であると推論してもよいのではないだろうか。血清 IgE 値や血中好酸球, 皮内反応閾値試験は shock organ の大きさにより影響され, 鼻アレルギー単独群ではほぼ正常範囲内にあるが, 喘息を合併すれば高値を示す傾向に

あるという Mygind の報告¹⁴⁾ は我々の結果を支持するものと考えている。

次に鼻アレルギーにおける減感作治療効果に気管支喘息の合併あるいは既往が如何なる影響を与えているのか日常の鼻アレルギー外来を担当する耳鼻科医にとって興味あるところである。我々の研究結果によれば 1 年以上の減感作治療を行い有意に治療効果を認めたものは, 鼻アレルギー単独群の鼻汁好酸球数と遮断抗体陽性率のみで, 喘息合併群においても同様の傾向が認められた (図 7, 11)。しかし血中好酸球, 血清 IgE 値, RAST SCORE, 自覚症状等において両群間で 1 年以上の減感作を行っても治療効果は認められなかった。鼻アレルギー単独群においてさえも, 1 年以上の減感作治療により変化しなかったパラメーターが多く見られたのは, 鼻粘膜誘発閾値試験, 鼻内局所所見等について検討しなかったことと, shock organ の大きさ¹⁴⁾ や季節¹⁵⁾ により変動はしても減感作治療により影響を受けないと云われている血中好酸球, 血清 IgE, RAST 等を比較の対象とした為である。鼻アレルギーの治療効果判定に最も決め手となるパラメーターの 1 つに自覚症状の改善度があるが, 今回まとめた結果からは両群間に有意差は認められなかった。このことは我々が用いた自覚症状改善度の効果判定基準に問題がないとは云えないが, 自覚症状改善例における他覚所見との不一致等, 減感作治療効果判定の難しさが伺える。減感作治療により鼻汁中好酸球数, 遮断抗体陽性率がいずれの群においても有意差又はその傾向にあることから鼻アレルギー単独群でも合併群でも鼻アレルギーに対する鼻症状の治療効果は同程度にあるのではないだろうか。

以上のように鼻アレルギーの鼻症状は鼻アレルギー単独例と喘息合併例とで差異はなく, 減感作治療を行えば鼻アレルギー単独群と同程度の効果をあげうると考えられる。

ま と め

昭和53年1月より12月までの1年間に三重大学耳鼻咽喉科アレルギー外来にて検査を受けた435名を対象に問診より喘息合併群, 喘息既往群, 鼻アレルギー単独群の3群に分類し一元拡散法又はRIST法による血清IgE値, RAST SCORE, 血中好酸球, 鼻汁中好酸球, 自覚症状の5項目について鼻アレルギーの重症度や減感作治療効果を検討した。その結果鼻アレルギーに気管支喘息を合併しておればRIST, RASTが共に高値を示す症例や血清IgE値, 血中好酸球が共に高値を示す症例がそれぞれ鼻アレルギー単独群に比べ多く認められたが, 血中好酸球, 鼻汁好酸球が共に高値を示す症例は両群間で差がなかった。鼻アレルギーに対して1年以上の減感作治療を行い有意に治療効果を認めたものは, 鼻アレルギー単独群の鼻汁好酸球と遮断抗体陽性率のみで, これらは喘息合併群においても同様の傾向が認められた。しかし血中好酸球, 血清IgE値, RAST SCORE, 自覚症状等においては両群間で1年以上の減感作治療を行っても治療効果は認められなかった。

本論文の要旨は第12回東海耳鼻咽喉科アレルギー懇話会(昭和54年6月23日), 及び第27回日耳鼻中部地方部会連合会(昭和54年7月14日)において口演した。

参 考 文 献

- 1) Gell PGH, Coombs RRA & Lachmann R(eds): Clinical Aspects of Immunology, 3rd ed., Section IV. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
- 2) Ishizaka T, Sian CM & Ishizaka K: Complement fixation by aggregated through alternate pathway. J Immunol 108: 848~851, 1972.
- 3) Kishimoto T & Ishizaka K: Regulation of antibody response in vitro. IV, Heavy chain antigenic determinants on haptenspecific memory cells. J Immunol 109: 1163~1172, 1972.
- 4) Hubscher TT: Immune and biochemical mechanisms in the allergic disease of the upper respiratory tract; Role of antibodies, target cells, mediators and eosinophils. Ann Allergy 38: 83~90, 1977.
- 5) Cripp LH: Etiology and pathophysiology of bronchial asthma. In allergy and clinical immunology. P. 242. Grune and Stratton, New York, 1976.
- 6) 馬場実: 小児科領域における気道アレルギー性疾患の治療—とくに小児喘息を中心に—。耳喉 45: 155~161, 1973.
- 7) 堀内淑彦: アレルギー疾患の最近の動向。治療 55: 635~639, 1973.
- 8) 鶴飼幸太郎, 坂倉康夫, 由井誠一郎, 谷口知恵子, 三井洋, 伊藤由起子, 三吉康郎: 血清遮断抗体による鼻アレルギー減感作療法の評価。日耳鼻 82: 463~469, 1979.
- 9) 寺尾彬, 佐藤靖雄: アレルギー性鼻炎と気管支喘息。内科 15: 869~874, 1965.
- 10) 黒住静之, 林鷹治, 田中竜二, 海田智行, 天野大輔, 粟谷昌一, 大成浄志: 気道アレルギーにおける上気道, 下気道調節機構に関する考察。アレルギー 21: 441~456, 1972.
- 11) 奥田稔: 鼻アレルギーと気管支喘息。気食会報 27: 54~59, 1976.
- 12) 水谷明, 高木健三, 大黒道夫, 近藤富雄, 熱田裕, 伊藤和彦, 水野勝之: 東海地方における気管支喘息の臨床統計的観察。アレルギー 22: 329~340, 1973.
- 13) 吉田亮, 般橋茂, 内田佐太臣, 奥田稔, 浅野佳徳: 気管支喘息児の鼻所見並びに鼻粘膜誘発試験について。小児科臨床 21: 644~648, 1968.
- 14) Mygind N: Nasal Allergy, 1st ed. Chapter 15. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1978.
- 15) 中村凱次, 吉田隆実: 減感作療法中の気管支喘息患児の血清値の変動について。アレルギー 26: 573~580, 1977.

(原稿到着: 昭和55年3月19日
別刷請求先: 鶴飼幸太郎
〒514 津市江戸橋2丁目174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)