原 著

全血法によるヒスタミン遊離試験 (HRT) を用いた スギ花粉症における個人差の検討

広島大学医学部耳鼻咽喉科

渡 部 浩 石 野 岳 志 夜 陣 紘 治

中国労災病院耳鼻咽喉科

田 代 亨

マツダ病院耳鼻咽喉科

杉 本 一 郎

USE OF WHOLE BLOOD HISTAMINE RELEASE TESTS TO DETERMINE INDIVIDUAL RESPONSIVENESS TO JAPANESE CEDAR POLLINOSIS

Hiroshi Watanabe¹⁾, Takashi Ishino¹⁾, Toru Tashiro²⁾,
Ichiro Sugimoto³⁾, Koji Yajin¹⁾

¹⁾Dept. Otorhinolaryngology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

²⁾Dept. Otorhinolaryngology, Chugoku Rosai General Hospital, Hiroshima

³⁾Dept. Otorhinolaryngology, Mazda Hospital, Hiroshima

The sensitivity, reactivity, and efficacy of treatment for Japanese cedar pollinosis varies from individual to individual. Specific serum IgE levels are not related to this responsiveness. The whole blood histamine release test (HRT) is based on the in vitro measurement of an immediate allergic reaction. This method, using peripheral whole blood, may be used to reveal the influence of not only specific IgE antibodies, but IgG₄ and cytokines on the release of histamines from basophils.

Japanese cedar pollinosis patients with high specific serum IgE levels were divided into high class of HRT (hHRT) and low class HRT (lHRT) groups. No differences in age, sex, period of symptoms, first day of allergic symptoms (sensitivity), positivity for other specific IgE levels, and symptom score at the time of the first visit (reactivity) were observed between the two groups. Treatment with new anti-histamines significantly improved the symptom score of the lHRT patients but not the hHRT patients. This result suggests that HRT is useful for estimating the efficacy of new anti-histamines and selecting an appropriate treatment.

In conclusion, these results indicate that HRT is not useful for determining the sensitivity or reactivity of patients with Japanese cedar pollinosis but is useful for estimating the efficacy of new anti-histamines

treatments.

Key words : Japanese cedar pollinosis, histamine release test, individuality, responsiveness, efficacy of anti-histamines

はじめに

スギ花粉症患者において、発症時期（感受性）および重症度（反応性）などの過敏性の個人差が認められることが報告されている¹⁾。また日常診療において同一治療によって改善が良好な例と不良な例とが存在することもしばしば経験することである。しかしながら、これらの過敏性はスギ花粉症診断において汎用されているスギ特異的 IgE 抗体価とは関連しない²⁾。

アレルギー学的検査法には皮膚試験、特異的 IgE 抗体の測定 (CAP RAST 法, AlaSTAT 法など)、誘発試験、ヒスタミン遊離試験などがある。このうち *in vitro* の診断法には特異的 IgE 抗体の測定、ヒスタミン遊離試験がある。特異的 IgE 抗体の測定は血液中の IgE 抗体量を測定しその存在をみているだけなのに対し、ヒスタミン遊離試験は *in vitro* で抗原を添加し、好塩基球に結合した IgE 抗体に抗原が結合することにより抗原抗体反応が起こり、それに伴うケミカルメディエーターの遊離という一連の生物学的反応を再現するものである³⁾。今回用いた全血法を用いたヒスタミン遊離試験 (HRT) は従来の洗浄白血球を用いる方法⁴⁾ に比べ、少量の全血で検査が行なえ、同時に複数の抗原について検査が可能で、保険適応もとれており日常診療においても使用できる検査法である。また、全血を用いるため IgE 抗体以外の要因である、IgG₄ 抗体、サイトカイン、ホルモンなどの因子の関与を反映し、より患者の感作状態を総合的に反映していることが考えられる。

今回、スギ花粉症患者において HRT が過敏性の個人差の指標となり得るかの検討を行い、若干の知見が得られたので報告する。

対象および方法

スギ花粉飛散期に花粉症症状を訴えて中国労災病院耳鼻咽喉科を受診した、1998年の22例および1999年の15例を対象とした。

初診時に採血し、吸入系 HRT (ルシカ® HRT) を測定し、同時に1998年は AlaSTAT 法で1999年は CAP RAST 法にてスギおよびその他15種類の吸入抗原特異的 IgE 抗体を測定した。

1998年および1999年の症例ともに、初診時から塩酸エ

バスチン（ごく一部の症例で他の塩基性抗アレルギー内服薬を使用）の常用量を投与し、眼症状を有する例にはトラニラスト点眼薬を併用した。なお全例で内服、局所ステロイド薬は使用していない。症状は下記の症状スコア表を用いてスコア化し初診時および投薬2～4週間後の受診時の問診で判定した。なお、症状程度分類には奥田の分類が標準であるが、本研究の検討時点においては重症例の細かい判定に不向きな旧分類しか入手できなかったため、独自の症状スコアを作成した。

スギ花粉症症状スコア（カッコ内はスコア点数）

- 1) くしゃみ（1日のくしゃみ回数）
0回（0）、1～5回（1）、6～10回（2）、11～20回（3）、21～50回（4）、それ以上（5）
- 2) 鼻汁（1日の擤鼻回数）
0回（0）、1～5回（1）、6～10回（2）、11～20回（3）、21～50回（4）、それ以上（5）
- 3) 鼻閉
なし（0）、多少鼻づまりがある（1）、片方がつまり、息が苦しい（2）、両方ともつまることが少しある（3）、両方とも長時間完全につまっている（4）
- 4) 目のかゆみ
なし（0）、すこしかゆい（1）、中間のかゆさ（2）、がまんできないかゆさ（3）

統計学的検討は、2群間の差の検定において対応のある場合は、Wilcoxon 符号付順位和検定を、対応のない場合は、Mann-Whitney 検定を用いた。また相関関係の検定には Spearman 順位相関係数の検定を用いた。

結 果

1. スギ HRT とスギ特異的 IgE 抗体の関係（図1）

AlaSTAT と の 関 係 に お い て $n=22$, $r=0.652$, $p<0.05$ で有意な相関関係が得られた。しかし擬陰性が19例中の7例 (36.8%) に認められた。CAP RAST との関係においても $n=15$, $r=0.555$, $p<0.05$ で相関が得られた。擬陰性は15例中の5例 (33.3%) に認められた。どちらの検討においてもスギ特異的 IgE 抗体が比較的高い症例の中で、スギ HRT のクラスが0, 1あるいは3, 4で、ある程度のまとまった群が認められ（図1, 斜線部）、スギ HRT クラス0・1群（HRT 0, 1群）およびスギ HRT クラス3・4群（HRT 3, 4群）の2

AlaSTAT クラス	4	2	0	1	0	9
	3	5	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	1	0
	0	3	0	0	0	0
		0	1	2	3	4
HRT クラス						
CAP クラス	6	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	2
	4	1	1	0	1	4
	3	3	1	0	0	0
	2	1	0	0	0	1
	1	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0
HRT クラス						
0 1 2 3 4						

AlaSTAT

CAP RAST

図1 スギ HRT とスギ AlaSTAT および CAP RAST の関係

表1：スギ HRT クラス 0・1 群および HRT クラス 3・4 群の背景因子 (N.S.：有意差なし)

スギ HRT クラス	0・1	3・4
症例数：98 年	7 例	10 例
99 年	7 例	8 例
スギ特異的 IgE クラス :AlaSTAT	3.29	3.90 (p<0.05)
:CAP	3.14	4.00 (p<0.05)
年齢	36.6	38.2 (N.S.)
男女比	2：5	4：5 (N.S.)
罹病期間	5.92 年	5.06 年 (N.S.)
症状発現日：98 年	2 月初～下旬	2 月初～下旬
99 年	2 月中～3 月上旬	2 月中～3 月上旬
他抗原陽性症例	8/14(57.1%)	10/18(55.5%) (N.S.)

群に分類できた。以下の検討はこの 2 群間の比較で行った。

2. HRT 0, 1 群および HRT 3, 4 群の背景因子

表 1 に示すように、スギ特異的 IgE 抗体クラスは HRT 0, 1 群および HRT 3, 4 群間で有意差を認めた。その他の年齢、男女比、罹病期間、症状発現日、スギ以外の IgE 抗体陽性率に有意な差を認めなかった。

3. HRT 0, 1 群および HRT 3, 4 群の初診時症状スコア (図 2)

1998 年および 1999 年の初診時症状スコアが確認できた HRT 0, 1 群 11 例、HRT 3, 4 群 16 例で検討した。発症から初診までの期間は HRT 0, 1 群が平均 11.2 日、HRT 3, 4 群が平均 15.1 日で両群間に有意差を認めなかった。症状別の検討で鼻汁症状が HRT 0, 1 群で有意に高く、目のかゆみが HRT 3, 4 群で有意に高かった。

くしゃみ、鼻閉症状および症状スコアの合計点においては両群間で有意差を認めなかった。各年別の検討でもほぼ同じ傾向であった。

4. HRT 0, 1 群および HRT 3, 4 群の抗アレルギー薬投与による症状経過

図 3 に 1998 年のスギ花粉飛散数 (ロータリー型花粉捕集器にて計測) と HRT 0, 1 群および HRT 3, 4 群別の症状経過を示す。HRT 0, 1 群では抗アレルギー薬投与により症状の改善がみられるが、HRT 3, 4 群では症状の改善が見られない傾向が認められた。

図 4 は 1998 年および 1999 年の抗アレルギー薬治療による症状経過が追えた症例をまとめたものである (HRT 0, 1 群：9 例、HRT 3, 4 群：9 例)。HRT 0, 1 群および HRT 3, 4 群間の症状スコアは初診時には有意差を認めなかったが、加療後には両群間で有意差が認め

図2 スギ HRT クラス 0・1 群および HRT クラス 3・4 群の初診時症状スコア (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

図3 1998年における HRT クラス 0 症例および HRT クラス 4 症例の症状経過およびスギ花粉飛散数

図4 スギ HRT クラス 0・1 群および HRT クラス 3・4 群の抗アレルギー薬治療効果 (*: $p < 0.05$)

られた。また HRT 0, 1 群は初診時と加療後の症状スコアに有意差が認められたが, HRT 3, 4 群においては差がみられなかった。

1998年(HRT 0, 1 群: 4 例, HRT 3, 4 群: 5 例)の検討では治療後の HRT 0, 1 群および HRT 3, 4 群間のみに有意差が認められた。1999年(HRT 0, 1 群:

5 例, HRT 3, 4 群: 4 例)の検討では HRT 0, 1 群の治療前後でのみ有意差が認められた。

症状別の検討では, HRT 0, 1 群は初診時の症状において目のかゆみは少なく, HRT 0, 1 群における上記の改善は主に鼻症状の改善によるものであった。HRT 3, 4 群では鼻症状, 目のかゆみともに改善が認められなかった。

考 察

種々のアレルギー性疾患において原因抗原の特定などの臨床診断における HRT の有用性が報告^{5,6,7)} されている。本研究の症例はスギ花粉飛散時期に花粉症症状を有しており, スギ特異的 IgE 抗体陽性例はいずれもスギ花粉症患者と考えられる。本研究においてスギ HRT とスギ AlaSTAT および CAP RAST の間に有意な相関がみられるもののスギ HRT の擬陰性率は30%以上に認められており, スギ花粉症における原因抗原診断における HRT の有用性は低いものと考えられる。また, HRT のクラス 1 から 3 の症例が少なく, 多くの症例がクラス 0 および 4 に分かれる傾向があるが, 過去の112検体の多数例の報告⁵⁾ においても全く同様の傾向が認められており, スギ HRT 所見の特徴と考えられる。

スギ花粉症には過敏性の個人差があることが報告されている。花粉の飛散がまだ少数の早期から発症する例や花粉飛散量が多くなって初めて発症する例などの発症時期(感受性)の個人差がある。また, 同じ花粉飛散数でも重症化する例がある一方で, 比較的軽症で経過する例が見られ重症度(反応性)の個人差がある¹⁾。これらの個人差を把握できる方法があれば, 発症時期や重症度にみあった治療が行える事が考えられる。しかしながら, アレルギー性疾患の診断に汎用される特異的 IgE 抗体価はこれらの個人差と相関しない²⁾。

今回, スギ HRT とスギ特異的 IgE 抗体価との関連をみたところ, スギ花粉症症状を有し IgE 抗体価がある程度高いものの中でも HRT クラスが低いものがかなりの例数にみられた。HRT クラスが高いもの(HRT 3, 4 群)および HRT クラスが低いもの(HRT 0, 1 群)でほぼ同程度の例数が認められたため, スギ花粉症の過敏性の個人差に関連する因子をこの両群間で比較し, HRT が過敏性の個人差の指標になり得るかを検討した。

両群間で年齢, 男女比に差は認めなかった。スギ特異的 IgE 抗体価は両群間で有意差を認めたが, クラスの平均値では大きな差は認めなかった。罹病期間も2群間で有意な差を認めず, 罹病期間が長くなれば HRT スコア

が高くなるというものではなく、HRT クラスの高低はある程度個人差に基づくものと考えられた。症状発現時期も2群間で差がなく、HRT によって発症時期（感受性）の個人差を推定することは困難と思われた。

重複感作例の検討において、スギ単独感作例に比較し他の抗原感作が合併し、その抗体価が増すほどスギ花粉症の発症率が低下するという報告⁹⁾がある。また同時にダニ感作アレルギー性鼻炎患者において、ダニ抗原による下鼻甲介粘膜上皮擦過片からのヒスタミン遊離率が他抗原の感作症例において低いことが示されている。この要因として他の抗原 IgE 抗体量が多い例においては肥満細胞表面に多くの他抗原 IgE 抗体が結合するため、原因抗原を添加しても化学伝達物質の遊離が起こりにくいであろうとしている⁸⁾。本研究においては、スギ抗原による末梢血中の好塩基球からのヒスタミン遊離が強い HRT 3, 4 群および遊離が弱い HRT 0, 1 群の両群間で他抗原感作率に差は認めなかった。つまりスギ以外の特異的 IgE 抗体が陽性であるからといって、スギによる末梢血中好塩基球の脱顆粒が抑制されることはなかった。

重症度との関連においては、両群間で初診時の合計症状スコアに差を認めなかった。これら2群間で発症から初診までの日数にも有意差を認めていない。このことから、HRT によってスギ花粉症発症後の重症度（反応性）の個人差を推定することは困難と思われた。この理由としては、HRT が血液中の好塩基球の反応をみているのに対して、スギ花粉症状は主に鼻腔粘膜あるいは眼球結膜の肥満細胞の反応に起因するため、HRT は個体の感作および反応性をある程度反映するものの、局所における肥満細胞の反応を直接に反映していないことなどが考えられるが、詳細は不明である。また、症状別の検討において、鼻汁症状は HRT 0, 1 群で、眼症状は HRT 3, 4 群で有意に強かったが、くしゃみ、鼻閉症状は2群間で差を認めなかった。この理由としては、鼻症状は主に上皮層の粘膜型肥満細胞の活性化で発症するのに対し、眼球結膜の肥満細胞はほとんどが結合組織型肥満細胞であり⁹⁾、これらの肥満細胞の反応性の相違を HRT が示した可能性などが考えられるが、やはり詳細は不明である。

次に、抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬（塩基性抗アレルギー薬）を投与し治療効果の検討を行った。HRT 0, 1 群においては有意な症状の改善が得られたが、HRT 3, 4 群では症状に変化は認められなかった。これらの2群間での投薬前の症状スコアには差がみられなかった。以上のことから、HRT により抗アレルギー薬による治療効果の個人差が推定できる可能性が示唆さ

れる。つまり、HRT 0, 1 群においては症状出現後からの抗アレルギー薬治療で症状がコントロールでき、一方で HRT 3, 4 群においては発症後からの抗アレルギー薬治療では症状のコントロールがつかず、花粉飛散前早期からの予防的治療やステロイドなど他の薬剤の併用が必要になるなどの事が推定できる可能性である。なお HRT は結果が得られるまでに3～5日を要するため、初診時からの治療には反映できない。また上述したが、HRT クラスの高低は罹病期間と関係せず、HRT はある程度患者の恒常的反応性をみているとも考えられ、翌年からの治療にも反映できる可能性がある。しかしながら、スギ HRT の経年変化については今後検討を要する。また、今回のスギ HRT の測定時期はスギ花粉飛散季節中の症状出現後のもので、スギ花粉に対して活性化された時期のものであり、花粉飛散季節外の HRT 測定では異なる結果が出るものと思われる。

HRT は好塩基球のヒスタミン遊離をみる検査であるが、同程度の IgE 抗体レベルの症例において HRT クラス、つまりヒスタミン遊離量に差が得られた理由としては好塩基球膜表面に結合した IgE 抗体の状態、IgG₄ 抗体などの関与、補体の関与などの違いが考えられる。また好塩基球におけるプライミング作用の関与も考えられる。プライミング作用とはそれ自体ではヒスタミン遊離作用がないが、その物質の短時間の前処理によって活性化刺激のシグナルを増強し、メディエーター遊離能が増強される作用である。好塩基球に対しこの作用を有する物質として、IL3, IL5, GM-CSF, IFN などのサイトカインが知られている¹⁰⁾。またヒト培養マスト細胞においても IL3, IL4, IL5, IL6, IFN- γ が IgE 抗体依存性のヒスタミン遊離反応を増強することが報告¹¹⁾されている。このことから、HRT クラスが高い例では低い例に比較して血中におけるこれらのサイトカインが多く、プライミング作用によってヒスタミン遊離が増強されている可能性も考えられる。本研究において、HRT クラスの高低で抗アレルギー薬による治療効果に差がみられた理由として、上述した IgG₄ 抗体、補体、サイトカインなどの関与が強い症例では抗アレルギー薬による治療効果が弱いなどのことが想定されるが、今後、サイトカインの測定を含めた検討が必要である。

いずれにしても、本研究は少数例の検討であるが、スギ花粉症患者において HRT を施行し好塩基球のヒスタミン遊離状態をみることによって、個々の患者の抗アレルギー薬の治療効果を推定し、治療の選択に反映できる可能性が示唆されるため、今後症例数を増やした検討が必要と思われる。

参 考 文 献

- 1) 馬場廣太郎：鼻粘膜の抗原に対する過敏性．耳鼻臨床 91：209-217, 1998.
- 2) 馬場廣太郎：スギ花粉少量連続飛散による鼻粘膜過敏性，過敏症状の変化．アレルギー科 1：287-298, 1996.
- 3) 大山邦夫，倉持健太郎，芹澤 領，他：アレルギー診断薬 HRT の基礎的検討．医学と薬学 31：113-125, 1994.
- 4) Diamant B, Patkar S: Histamine release from washed whole blood. A method suitable for routine diagnosis of type I allergy. Int Arch Allergy Appl Immunol 67: 13-17, 1982.
- 5) 宮本昭正，秋山一男，金子富志人，他：多項目ヒスタミン遊離試験法 HRT の特性とその臨床的意義について．医学と薬学 31：127-140, 1994.
- 6) 田部一秋，金子富志人，川村則行，他：全血法による多種抗原同時ヒスタミン遊離試験の臨床的検討—吸入誘発試験との相関について—．アレルギー 43：527-534, 1994.
- 7) Mamiya S, Ito H, Suzuki M, et al: Clinical evaluation of histamine release test: a novel method for identifying allergens from the whole blood of allergic patients. Acta Otolaryngol (Stockh); Suppl 525: 93-97, 1996.
- 8) 大塚博邦，國友万由美：鼻アレルギー及び花粉症の診断における試験管内 IgE 測定の意義について—鼻粘膜肥満細胞ヒスタミン遊離の視点—．日鼻誌 37：92-97, 1998.
- 9) Irani A M, Butrus S I, Tabbara K F, et al: Human conjunctival mast cells: distribution of MCT and MCTC in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 86: 34-40, 1990.
- 10) 平井浩一：ヒト好塩基球のプライミングと活性化．アレルギー科 5：377-381, 1998.
- 11) Yanagida M, Fukamachi H, Ohgami K, et al: Effects of T-helper 2-type cytokines, interleukin-3 (IL-3), IL-4, IL-5, and IL-6 on the survival of cultured human mast cells. Blood 86: 3705-3714, 1995.

(2001年6月11日受稿，2001年9月28日受理)

別刷請求先 〒734-8851 広島市南区霞1-2-3

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室 渡部 浩

Tel: 082-257-5252 Fax: 082-257-5254