DSCG吸入療法, テオフィリン療法における 血清IgE, ハウスダスト特異IgE抗体の変動

大阪府立羽曳野病院アレルギー小児科

村山 史 秀 土居 悟 井上 寿 茂
高松 勇 亀田 誠 豊島 協一郎

Key words : disodium cromoglycate, theophylline, house dust, dermatophagoides farinae, IgE

要 旨

アトピー型小児喘息患者 134例において, 血清IgE(RIST), HD(RAST), ダニDF(RAST)について治療開始時と開始1年後の変動を検討した。年齢により, 7才未満の群と7才以上の群にわけ, さらにそれぞれの群をその治療内容により, DSCG群, テオフィリンRTC群, 無投薬群と3群にわけた。テオフィリンRTC群では, 7才未満でlogIgE(RIST)が6.41から6.07に減少し($p<0.01$), 7才以上で7.01から6.63に減少($p<0.05$)し両群で有意な減少傾向がみられた。7才以上のDSCG群では, HD(RAST)が8.83 PRU/mlから7.49 PRU/mlに減少した($p<0.05$)。DSCGの薬理作用としては, 肥満細胞の脱顆粒の抑制作用が一般的に認められているが, 最近in vitroの系で, DSCGがIgEの産生を抑制するという報告がみられる。今回の我々の報告は, はじめてDSCG吸入療法が血清中のハウスダスト特異IgE抗体の産生が抑制される可能性を示唆したものである。DSCGが喘息治療に有用であることをヒスタミン遊離抑制以外の点でも考えねばならないことを示唆している。また, テオフィリンRTC群でIgE(RIST)の減少傾向がみられ, テオフィリン薬理作用として気管支拡張作用以外にサイトカインを含めた免疫反応に及ぼす作用等について今後の検討が必要である。

はじめに

disodium cromoglycate(以下DSCG)吸入療法は, 気道の過敏性を改善させる気管支喘息の最も安全で有効な治療法のひとつと考えられている。そのおもな作用機序は肥満細胞の脱顆粒の抑制であると考えられているが, それだけでは説明がつかない。最近DSCGが, in vitroの系でIgEの産生を抑制するという報告がみられる¹⁾。しかし, DSCG吸入療法中のIgEの変化についての報告はない。

また, テオフィリンRTC(round the clock 以下RTC)療法は以前より気管支喘息の有効な治療法のひとつと考えられてきたが, 最近では喘息の病態として気道の炎症が注目されるようになり, その面でのテオフィ

リンの有用性が議論されている。

今回我々は, DSCG吸入療法, テオフィリンRTC療法を行っている患者で, radioimmunosorbent test(以下RIST)によるIgEとradioallergosorbent test(以下RAST)によるhouse dust(以下HD), dermatophagoides farinae(以下ダニDF)の特異IgE抗体価の変動を検討し, 若干の新しい知見を得たので報告する。

対象と方法

対象(Table 1)は, 羽曳野病院アレルギー小児科に定期的に通院しているアトピー型気管支喘息患者で1年間一定の治療を継続し得た134例について後方視的に検討した。年齢により, 7才未満と7才以上のふたつのグループにわけた。さらにその治療内容により, 無投薬群(抗原除去鍛錬群), テオフィリンRTC群, DSCG群にわけた。7才未満では, 無投薬群28人, テオフィリンRTC群10人, DSCG群13人であった。7才以上では, 無投薬群30人, テオフィリンRTC群10

Abbreviations : DF ; dermatophagoides farinae, DSCG ; disodium chromoglycate, HD ; house dust, RAST ; radioallergosorbent test, RIST ; radioimmunosorbent test, RTC ; round the clock

Table 1. Clinical characteristics of each group.

	group	n	age	severity score	
				pre	post
<7y	no drug	28	3y9m±1y9m	1.33±0.92	** 0.92±0.64
	RTC	10	4y3m±1y11m	1.20±0.75	* 0.75±0.46
	DSCG	13	5y6m±1y7m	1.54±0.75	** 0.62±0.49
≥7y	no drug	30	9y11m±2y3m	1.45±0.58	** 0.86±0.55
	RTC	10	11y3m±3y2m	1.89±0.74	** 1.22±0.79
	DSCG	43	10y3m±2y8m	1.50±0.50	** 0.83±0.67

** represents $p<0.01$, *represents $p<0.05$ using paired t-test. mean±S.D.

人, DSCG群43人であった。

喘息の重症度は, 日本アレルギー学会重症度基準により判定した。軽症を1, 中等症を2, 重症を3とスコア化して比較検討した。

それぞれの症例の治療開始前と開始後1年後のIgE (RIST), HD (RAST), デニDF (RAST)を調べた。判定を1年後としたことについては, IgEの季節性的変化を除外するためである。IgEは対数変換し比較検討した。HD (RAST), デニDF (RAST)は, 17.5 PRU/ml 以上は, すべて17.5として, 統計処理した。ベクロメサゾン吸入療法, 経口抗アレルギー剤, 漢方薬を併用した症例や施設入院療法を行った症例は除外した。

有意差判定は, logIgE (RIST), HD (RAST), 重症度スコアはpaired t検定を用い, デニDF (RAST)は17.5を示した症例が多く正規分布でないため一標本Wilcoxon検定を用いた。

結 果

<7歳未満での結果> (Fig.1) IgE (RIST)については, テオフィリンRTC群で, logIgE (RIST)が6.41から6.07と有意な減少傾向を示した。無投薬群, DSCG群では有意な変化はなかった。HD (RAST)については, 無投薬群は7.17 PRU/ml から 7.39PRU/mlに増加し, テオフィリンRTC群は 5.36 PRU/ml から 5.04 PRU/mlに減少し, DSCG群は 7.68PRU/mlから6.48 PRU/mlに減少した。いずれも有意差検定の結果では有意差はなかった。デニDF (RAST)については, 17.5 PRU/ml 以上を示した症例が多く, いずれの群も有意な変化はみられなかった。

<7歳以上での結果> (Fig.2) IgE (RIST)については, logIgE (RIST)が無投薬群では6.69から6.48 ($p<0.05$)に, テオフィリンRTC群では7.01から6.63 ($p<0.05$)と有意に減少した。DSCG群では変化がなかった。

HD (RAST)については, 無投薬群では7.55PRU/mlから6.54PRU/mlに減少し, テオフィリンRTC群では9.71PRU/mlから9.77PRU/mlに増加し, DSCG群では8.83PRU/mlから7.49PRU/mlと減少した。DSCG群での減少は $p<0.05$ で有意であった。デニDF (RAST)については, DSCG群では, 15.1PRU/mlから13.7PRU/mlと減少していたが, 17.5PRU/ml以上を示した症例が多く, 一標本Wilcoxon検定の結果では有意差はなかった。他の群では減少傾向はみられなかった。

治療開始前後での重症度 (Table 1) を比較すると, 全部の群で重症度は有意に減少した。また, 各群間では有意差はなかった。

考 察

無投薬群では, 7才以上でIgE (RIST)の減少傾向がみられが, 7才未満では変化がなかった。この点について, 上田²⁾, 古川³⁾は, IgE (RIST)は4才まで増加率が高く, 4才から15才にいたるまでなお漸増傾向を示すことを報告している。無投薬群の7才以上でIgE (RIST)が減少したのは, 主として抗原除去の効果のあらわれと考えられる。一方, 7才未満ではIgE (RIST)に変化がなかったのは, IgEが経年的に著しく増加する年齢であったため, IgEの増加が抗原除去による減少を上回ったためだろう。当院アレルギー小児科では, 喘息で受診したすべての症例に対して, スクラッチテスト, 皮内テスト, RAST検査で, アレルゲンの検索をおこない, 抗原除去指導をおこなっている。それとともに, 水かぶり, 乾布摩擦などの鍛錬指導もおこなっている。無投薬群では, 開始時より抗原除去・鍛錬を開始している。

それに比べ, テオフィリンRTC群, DSCG群には, 抗原除去・鍛錬を開始してからある期間症状を観察して, 治療を開始している症例も含まれるため, 治療開

Fig. 1. Relationships of IgE(RIST), HD(house dust) specific IgE(RAST) and mite DF(Dermatophagoides farinae) specific IgE(RAST) in the serum between pre-and post therapy in asthmatic younger children (<7years old).

RTC: round the clock, DSCG: disodium cromoglycate, N.S.: not significant.

Fig. 2. Relationships of IgE(RIST), HD(house dust) specific IgE(RAST) and mite DF(Dermatophagoides farinae) specific IgE(RAST) in the serum between pre- and post therapy in asthmatic elder children (≥ 7 years old).

RTC: round the clock, DSCG: disodium cromoglycate, N.S.: not significant.

始時すでに抗原除去の効果が一部現れているので、それから更に1年後の結果を比較しても抗原除去の効果は認めにくいと思われる。しかし、7才以上の無投薬群でHD(RAST)、ダニDF(RAST)の特異IgE抗体価に変動を認めなかった点で、IgEの低下は抗原除去以外の影響も当然考えなければならない。我々が7才で2群にわけたのは、7歳未満はIgEや吸入性抗原に対する特異IgE抗体の産生が確立し、その値が上昇する時期と考え、7歳以上はIgEや吸入性抗原に対する特異IgE抗体の値の安定時期と考えたためである。

テオフィリンRTC群では、7才未満、7才以上ともに、logIgE(RIST)の減少傾向がみられた。しかしながら、HD(RAST)、ダニDF(RAST)の減少傾向はともにみられなかった。

テオフィリンの抗喘息作用⁴⁾としては、ホスホジエステラーゼ阻害作用による気管支拡張作用とアデノシン拮抗作用による気管支拡張作用、肥満細胞のヒスタミン遊離抑制作用などが考えられているが不明な部分が残されている。テオフィリンの免疫反応に及ぼす影響について、Scordamagliaら⁵⁾は、テオフィリンがphytohemagglutininや抗T3抗体で誘導されるリンパ球の増殖反応を抑制したり、phytohemagglutininでTリンパ球より誘導されるinterleukin-2の産生を抑制する作用を報告し、テオフィリンのT細胞の活性化抑制作用を推測している。しかし、テオフィリンがIgE産生に関わる報告はなく、我々の症例でのIgE低下の作用機序については不明であるが、Pauwels⁶⁾はテオフィリンの抗喘息効果は気管支拡張作用よりむしろ抗炎症作用によることとしていることから、テオフィリンがサイトカインを含めた免疫反応に及ぼす影響等について更なる検討が必要である。

DSCG群では、IgE(RIST)に変動はみられなかったが、7歳以上で、HD(RAST)の減少傾向がみられた。喘息児における吸入性抗原に対する特異IgE抗体と年齢による変化については、いくつかの報告がある。馬場ら⁷⁾は、喘息児では、ダニDPに対する特異IgE抗体の陽性率は、加齢により上昇し、6-7才でピークに達し、その後は安定すると報告している。また、小倉ら⁸⁾は、喘息児でダニDFに対する特異IgE抗体値は加齢とともに上昇し5、6才以降安定としている。以上のような報告により、7才以上群で、HD(RAST)の有意の減少を認めたことは、7才未満の抗体上昇期にはDSCGの効果は結果としてみられず、抗体安定期で初めてDSCG群の効果が明らかになるためと考えら

れる。

一般的に、DSCG吸入をおこなった場合、その効果は気道局所での働きであると考えられている。気道局所でのIgE産生抑制は吸入性抗原に対する特異抗体の産生を抑制し、そのために総IgE値への影響は少なかったのではないかと考えられる。喘息発作の主要な吸入性アレルゲンであるハウスダストに対する特異IgE抗体がDSCG群で減少したことは、DSCGの喘息に対する治療効果を説明するひとつの現象と考えて良いであろう。

DSCGの薬理作用としては、肥満細胞の脱顆粒を抑制する作用⁹⁾、好中球や好酸球、単球の活性を抑制する作用¹⁰⁾が認められている。神経系に対する作用としては、C fiber を介する神経反射を抑制する作用¹¹⁾が報告されている。最近では、in vitroの系でリンパ球のIgE産生を抑制する作用も報告され¹⁾、また、肺胞洗浄液中のhouse dust miteの特異抗体の産生を抑制するという報告¹²⁾もみられる。また、DSCGを前投薬することにより皮内テストの反応を抑制¹³⁾したり、ADCC活性を抑制する作用¹⁴⁾も報告されている。今回の我々の報告では、in vivoの系で、DSCGが血清中のハウスダストに対する特異IgE抗体を減少させる可能性があることを示した。DSCGが喘息の主要な吸入性抗原であるハウスダストに対する特異抗体を減少させることは、DSCGが肥満細胞の脱顆粒の抑制作用以外の点においても喘息治療薬として有用であること証明している。

テオフィリンRTC群でのIgEの減少やDSCG群でのHD(RAST)の減少が各々の薬剤の効果であるか、薬剤治療により喘息がコントロールされた事による二次的効果であるかを明かにする為には、薬剤治療による改善群と無効群で効果を比較すればよいが、我々の症例はいずれも治療有効で1年以上継続し得た症例であるため、そのような比較はできなかった。

今回の我々の報告により、はじめてDSCG吸入療法、テオフィリンRTC療法においてIgE産生抑制効果があることが示唆された。DSCG、テオフィリンのサイトカインを含めた免疫反応に及ぼす影響について更なる検討が必要である。

稿を終えるにあたり御校閲頂きました羽曳野病院長岸本進先生に深謝いたします。なお本論文の内容は第29回小児アレルギー学会(札幌)において発表した。

文 献

- 1) Kimata, H., Yoshida, A., Ishioka, C. and

- Mikawa, H.: Disodium cromoglycate (DSCG) selectively inhibit IgE production and enhances IgG4 production by human B cells in vitro. Clin. Exp. Immunol. 84, 395-399, 1991.
- 2) 上田雅乃, 鳥居新平, 吉田政巳, 稲垣義彰, 金井朗, 松岡道子, 平田正士, 森啓太郎: 健康小児の免疫グロブリン (IgEを中心に). 臨床免疫, 9, 165-172, 1977.
 - 3) 古川漸, 竹内透, 津田正晴, 馬場実: 小児期における血清IgE値の発達. 最新医学, 36, 1217-1219, 1981.
 - 4) 黒沢元博, 石塚全, 小林節雄: 気管支喘息治療薬としてのテオフィリン, その作用. 医学のあゆみ, 134, 1121-1124, 1985.
 - 5) Scordamaglia, A., Ciprandi, G., Ruffoni, S., Caria, M., Paolieri, F., Venuti, D., Canonica, G. W.: Theophylline and immune response: in vitro and in vivo effects. Clin. Immunol. Immunopathol. 48, 238-246, 1988.
 - 6) Pauwels, R.: The effect of theophylline on airway inflammation. Chest 92(1 Suppl.), 32S-37S, 1987.
 - 7) 馬場実: アレルギー疾患の年齢的推移. 臨床と薬物治療, 8, 39-44, 1989.
 - 8) 小倉由紀子, 小倉英朗, 森田英雄, 倉繁隆信: 気管支喘息児と健康児における血清抗ダニ (Dermatophagoides farinae) IgG, IgM, IgAおよびIgE抗体の年齢別推移の検討. アレルギー, 37(11), 1057-1064, 1988.
 - 9) Theoharides, T. C., Sieghart, W., Grencard, P., and Douglas, W. W.: Antiallergic drug cromolyn may inhibit histamine secretion regulating phosphorylation of a mast cell protein. Science 207, 80-82, 1980.
 - 10) Dixon, M., Jackson D. M., Richards, I. M.: The action of sodium cromoglycate on C fibre endings in the dog lung. Br. J. Pharmacol. 70(1), 11-13, 1980.
 - 11) Kay, A. B., Walsh, G. M., Moqbel, R., MacDonald, A. J., Nagakura, T., Carroll, M. P. and Richerson, H. B.: Disodium cromoglycate inhibit activation of human inflammatory cells in vitro. J. Allergy Clin. Immunol. 80, 1-8, 1987.
 - 12) Diaz, P., Galleguillos, F. R., Gonzales, M. C., Pantin, C. F. A. and Kay, A. B.: Bronchoalveolar lavage in asthma: The effect of disodium cromoglycate (cromolyn) on leukocyte counts, immunoglobulins, and complement. J. Allergy Clin. Immunol. 74, 41-48, 1984.
 - 13) Kimata, H. and Igarashi, M.: Inhibition of allergic skin reactions in vivo by pretreatment with cromolyn (disodium cromoglycate). Allergy 45, 393-395, 1990.
 - 14) Rand, T. H., Lopez, J. R., Gamble, J. R., Vadas, M. A.: Nedocromil sodium and cromolyn (sodium cromoglycate) selectively inhibit antibody-dependent granulocyte-mediated cytotoxicity. Int. Arch. Allergy Immunol. 87, 151-158, 1988.

REDUCTION OF SERUM ANTI HOUSE DUST IGE ANTIBODY DURING DSCG INHALATION THERAPY IN ASTHMATIC CHILDREN.

Norihide Murayama, Satoru Doi, Toshishige Inoue,
Isamu Takamatsu, Makoto Kameda, Kyoichiro Toyoshima
*Department of Pediatric Allergy,
Osaka Prefectural Habikino Hospital*

We examined serum IgE(RIST), house dust specific IgE(RAST) and mite (dermato-phagoides farinae) specific IgE(RAST) in 134 atopic ashtmatic children at the initiation of therapy and one year later. According to their age, they were divided into two groups (<7 years old group and ≥ 7 years old group). Moreover, according to the modality, each group was divided into three groups (DSCG-, theophylline RTC- and no drug group). In theophylline RTC group of <7 years old- and ≥ 7 years old asthmatic children,

IgE (RIST) was reduced significantly. There has been no report that theophylline can reduce IgE production. In DSCG group of ≥ 7 years old asthmatic children, house dust specific serum IgE (RAST) was reduced from 8.83 PRU/ml to 7.49 PRU/ml ($p < 0.05$). In other groups, house dust specific IgE (RAST) was not reduced. Kimata et al reported recently that DSCG reduced IgE production in vitro. Our report is the first that DSCG and theophylline are able to reduce IgE production in vivo.

(Accepted: August 6, 1993)