通年性喉頭アレルギーの抗原および喉頭所見

井 門 謙太郎¹⁾・平 川 勝 洋¹⁾・渡 部 浩²⁾

Causative Antigens and Laryngeal Findings of Perennial Laryngeal Allergy

Kentaro Imon¹⁾, Katsuhiko Hirakawa¹⁾ and Hiroshi Watanabe²⁾

The clinical symptoms of laryngeal allergy are persistent cough, itching and irritation of the throat. We endeavored to shed light on features of antigens and laryngeal findings of laryngeal allergy. A clinical study focusing on the diagnosis of laryngeal allergy was carried out on 32 patients exhibiting a persistent cough, itching and irritation of the throat. The diagnosis of laryngeal allergy was confirmed by the effectiveness on H1-blockers along with the presence of specific IgE antibodies by RAST testing. Laryngeal allergy was diagnosed according to the criteria proposed by the Society of Study for Laryngeal Allergy in Japan (2005).

Eighteen of the 32 patients were diagnosed as having laryngeal allergy. A major positive perennial antigen in laryngeal allergy is house dust mite. In comparison to nasal allergy, moth and cockroach antigens has a higher positive frequency with laryngeal allergy.

The sensitivity and specificity of nasopharyngeal smears for laryngeal allergy were 67% and 79%, respectively. H1-blocker was significantly effective with positive nasopharyngeal smears.

There were no typical laryngeal features in laryngeal allergy cases but patients with a higher effect of antihistamines exhibited pale laryngeal mucosa.

Key words : laryngeal allergy, perennial antigens, laryngeal findings, Nasopharyngeal smear

は じ め に

喉頭アレルギーは、慢性的な咳嗽や咽喉頭異常感を呈する疾患である。本邦では1988年に喉頭アレルギー研究会が組織され、1995年には喉頭アレルギー研究会から喉頭アレルギーの診断基準が示された。その後も何度か見直され、その都度、新しい診断基準が提唱されている。比較的新しい疾患概念でもあり、まだ解明されていない点も多い。

今回、我々は通年性喉頭アレルギーの抗原は何か、特徴的な喉頭所見が認められるかについて検討したので報告する。また、当科では以前より乾性咳嗽や咽喉頭異常感症における咽頭スミア好酸球検査の有用性について注目しており、喉頭アレルギーと咽頭スミア好酸球検査の関連についても検討したので合わせて報告する。

対 象 と 方 法

対象は、2009年12月から2012年3月までの間に3週間以上持続する乾性咳嗽、咽喉頭異常感を訴えて広島大学病院耳鼻咽喉科を受診した症例32例である。スギ花粉症などの季節性喉頭アレルギーが明らかに疑われる症例は除外した。年齢は24~78歳で平均57.7歳、性別は男性14例 女性18例であった。罹病期間は2ヶ月~2年で平均

は3.8ヶ月であった。症状は咳嗽12例、異常感20例であった。すべての症例に鼻汁、咽頭スミアの好酸球検査、RIST、RAST（ハウスダスト1（以下HD）、ヤケヒョウヒダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、ゴキブリ、ガ、アスペルギルス、カンジダ、ピティロスポリウム、動物上皮マルチをセットで）、末梢血好酸球数を調べ、喉頭の電子スコープ画像を撮影した。喉頭所見については、喉頭アレルギー研究会で行っている共同研究で観察すべき喉頭所見の内容を参考に、簡素化して分類した（表1）。電子スコープに取り込まれた画像はランダム化し、5名の耳鼻咽喉科専門医が別々に評価した。5名の評価が一致しない場

表1 喉頭所見

a.	披裂部を中心とした粘膜の浮腫
	中等度 軽度 なし
b.	披裂部を中心とした粘膜の色調
	蒼白 赤 正常
c.	声帯の浮腫
	あり なし
d.	喉頭蓋の浮腫
	あり なし

1) 広島大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) わたなべ耳鼻咽喉科・アレルギー科

1) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hiroshima University School of Medicine

2) Watanabe ENT Clinic

表2 通年性喉頭アレルギーのあまい診断基準案（2005年案）

1. 喘鳴を伴わない3週間以上持続する乾性咳嗽
2. 3週間以上持続する咽喉頭異常感（掻痒感，イガイガ感，痰が絡んだような感じ，チクチクした感じの咽頭痛など）
3. アトピー素因を示唆する所見（注1）の1つ以上認める
4. 急性感染性喉頭炎，特異的喉頭感染症（結核，梅毒，ジフテリアなど），喉頭真菌症，異物，腫瘍などその他の咳の原因となる局所所見がないこと（典型的所見としては披裂部蒼白浮腫状腫脹をみとめる）
5. 症状がヒスタミンH1拮抗薬で著明改善もしくは消失する

追加次項：a. 上記のうち1. が欠落してもよい

注1. アトピー素因を示唆する所見

- (1) 喘息以外のアレルギー疾患の既往あるいは合併
- (2) 末梢血好酸球増加
- (3) 血清総IgE値の上昇
- (4) 特異的IgE陽性
- (5) アレルゲン皮内テスト即時型反応陽性

合は多数意見を採用した。咽頭スミア検査は，中咽頭後壁の粘液を綿棒にて採取し，スライドグラスに塗布後，同時に採取した鼻汁とともに当院の検査部に判定を依頼した。好酸球検査の結果は（-）全視野に好酸球を認めない，（±）全視野に好酸球が数個程度，（+）1視野に好酸球が点在，（++）1視野に好酸球が群在の4段階に分類した。また，すべての症例に抗ヒスタミン薬（エピナスチンまたはオロパタジン常用量）を2週間投与した。

喉頭アレルギーの診断は，検査結果と抗ヒスタミン薬の効果より，喉頭アレルギー多施設共同研究班の通年性喉頭アレルギーのあまい診断基準案（2005年案）（表2）に基づいておこなった。抗ヒスタミン薬の治療効果については，患者自身に視覚的アナログスケール（VAS）にて評価してもらい，症状の改善度が50%以上を有効，75%以上を著効，100%を消失，50%未満を無効とした。今回の検討では，有効以上を効果ありとした。また，有意差検定はt検定を用いて行った。

結 果

喉頭アレルギーと診断したのは18例であった。年齢性別，主訴，鼻汁好酸球，咽頭スミア好酸球検査の結果，陽性を示したアレルゲン，抗ヒスタミン薬の治療効果を表3に示した。また，非喉頭アレルギーと診断した14例を表4に示した。非喉頭アレルギーうちの4例は抗ヒスタミン薬の治療効果が有効以上であったが，アトピー素因を認めなかったため，非喉頭アレルギーと診断した。喉頭アレルギー症例18例で陽性を示した抗原はHD，ダニが最も多く，以下スギ，ガ，ゴキブリの順であった（図1）。18例のうちで通年性抗原陽性を示したのは14例であった。その14例の陽性抗原の比率を，当院アレルギー外来を受診した通年性鼻アレルギー患者20例と比較した（図2）。HD，ダニは両群とも高率で差がなかった。ゴキブリ，ガ

図1 陽性抗原（18例）

図2 通年性陽性抗原

表3 喉頭アレルギー症例

症例	主訴	鼻汁好酸球	咽頭スメア	アレルゲン	治療効果
57F	咳	(++)	(+)	HD, ダニ, ゴキブリ, ガ	著効
36M	異常感	(-)	(+)	HD, ヒノキ, カモガヤ, ヨモギ, ダニ, スギ, プタクサ, ゴキブリ	消失
72M	異常感	(-)	(±)	スギ	有効
74M	咳	(-)	(±)	HD, ダニ, スギ, ガ	有効
23F	咳	(-)	(-)	HD, ダニ, ガ, スギ, ヨモギ, ゴキブリ	消失
38F	異常感	(+)	(+)	HD, ダニ	消失
69F	異常感	(±)	(±)	HD, ダニ, ゴキブリ, ガ	有効
63F	異常感	(-)	(±)	HD, ダニ, カモガヤ, スギ, ガ	有効
59F	異常感	(-)	(±)	スギ	消失
69F	異常感	(±)	(±)	ゴキブリ, ガ	有効
65M	咳	(±)	(-)	HD, ガ, ダニ, スギ, プタクサ, ゴキブリ	著効
55F	異常感	(-)	(-)	スギ	著効
27F	異常感	(-)	(-)	HD, ダニ, スギ	消失
56F	咳	(+)	(±)	HD, ダニ, スギ	著効
68M	咳	(-)	(±)	HD, ダニ, ガ, スギ, カモガヤ, ゴキブリ	著効
38M	異常感	(±)	(±)	スギ	有効
33M	異常感	(++)	(-)	HD, ダニ	著効
60F	異常感	(-)	(-)	HD, ダニ	消失

表4 非喉頭アレルギー症例

症例	主訴	鼻汁好酸球	咽頭スメア	アレルゲン	治療効果
69M	異常感	(-)	(-)	(-)	無効
65F	異常感	(±)	(-)	スギ, カモガヤ	無効
78M	咳	(±)	(-)	(-)	無効
70M	異常感	(±)	(-)	(-)	無効
63M	咳	(-)	(-)	スギ	無効
65F	異常感	(-)	(±)	(-)	有効
63M	異常感	(-)	(±)	(-)	著効
77F	異常感	(-)	(-)	(-)	無効
63F	異常感	(-)	(-)	(-)	無効
41M	咳	(++)	(-)	HD, ダニ, ガ	無効
49F	咳	(-)	(-)	(-)	無効
67M	異常感	(±)	(+)	(-)	著効
58F	咳	(-)	(-)	(-)	有効
59F	咳	(±)	(-)	(-)	無効

は喉頭アレルギー患者の方が高率であった。また、喉頭アレルギー患者ではカンジダ、アスペルギルス、ピティロスポリウム、動物上皮の陽性例はなかった。

全症例の喉頭所見の一覧を表5に示した。aに喉頭アレルギー症例、bに非喉頭アレルギー症例をまとめた。両群間に特徴的な所見の差異は認めなかったが、喉頭の色調が蒼白であった症例は、喉頭アレルギー症例で18例中9

例(50%)、非喉頭アレルギーで14例中5例(35.7%)と喉頭アレルギーに多かった。喉頭の色調別に抗ヒスタミン薬の治療効果を検討した。蒼白例と正常例の有効率はそれぞれ75%、69%と差は認められなかったが(図3)、症状消失例に関しては蒼白例が多く認められた(図4)。浮腫については、16例で披裂に認めたが、喉頭蓋、声帯に認めた症例はいなかった。浮腫の有無では治療効果の

表5 喉頭所見

a 喉頭アレルギー			b 非喉頭アレルギー		
症例	披裂部色調	披裂部浮腫	症例	披裂部色調	披裂部浮腫
57F	正常	軽度	69M	正常	なし
36M	蒼白	なし	65F	赤	軽度
72M	蒼白	軽度	65F	正常	軽度
74M	赤	なし	78M	赤	なし
23F	蒼白	なし	70M	蒼白	軽度
38F	蒼白	なし	63M	正常	なし
69F	蒼白	なし	65F	正常	軽度
63F	正常	軽度	63M	正常	なし
59F	正常	なし	77F	蒼白	軽度
69F	蒼白	なし	63F	正常	なし
65M	正常	軽度	41M	蒼白	軽度
55F	正常	なし	67M	正常	中等度
27F	蒼白	なし	58F	蒼白	軽度
56F	蒼白	軽度	59F	蒼白	軽度
68M	正常	なし			
38M	赤	なし			
33M	正常	軽度			
60F	蒼白	軽度

図5 咽頭スメア

図6 咽頭スメア中好酸球別の抗ヒスタミン薬の効果

図3 披裂部色調と抗ヒスタミン薬の治療効果

図4 抗ヒスタミン薬の治療効果と披裂部色調

明らかな差は認めなかった。

咽頭スメアは鼻汁に比べて、好酸球が少量の例が多かったため、今回はどちらも±以上を陽性として集計した。咽頭スメア、鼻汁とも非喉頭アレルギーに比較して喉頭アレルギー症例に好酸球陽性例が多く、その中でも鼻汁好酸球よりも咽頭スメアの陽性例が多いという結果であった(図5)。喉頭アレルギーの診断における咽頭スメア好酸球検査の鋭敏度(感度)は67%、特異度は79%であった。咽頭スメア中好酸球の有無で、抗ヒスタミン薬の効果を比較した(図6)。好酸球陽性例では、非喉頭アレルギー症例を含めた全例で抗ヒスタミン薬治療による改善が認められ、好酸球陰性例の有効以上42%に比べ有意に改善がみられた。

考 察

喉頭アレルギーは、1888年にOsler¹⁾により初めて報告され、その後も海外では幾つかの報告が続いた²⁾。その後、Pang³⁾は喉頭アレルギーを、喉頭浮腫のため呼吸困難から生命の危険に陥る可能性がある急性またはアナフィラキシー型と、鼻アレルギーや喘息症状に似てゆっくりとした経過を来す気道アレルギーの1亜型として慢性型に分類している。しかし慢性型は診断が難しく、多くは慢性喉頭炎として診断されていた。しかし近年、咽喉頭症状を訴えるス

ギ花粉症患者や、咽喉頭異常感症患者の中にアレルギーの関与を疑わせる症例が存在することなどから、慢性型の喉頭アレルギーの存在が注目を集めるようになってきた。

本邦では、1988年に喉頭アレルギー研究会が組織され、1995年には喉頭アレルギーの診断基準が示された。その後2000年と2005年に見直しが行われ、その度に新しい診断基準が提唱されている。2005年案では花粉による季節性のものと抗原のはっきりしない通年性に分類することが提唱されている⁴⁾。季節性については、Naito^{5,6)}らがスギ花粉症患者を対象とした臨床的な研究を行い、スギ花粉症の咽喉頭症状の頻度は38～70%で、抗ヒスタミン薬による初期治療が有効であったと報告している。さらにSakurai⁷⁾は感作動物実験を行い、喉頭粘膜においてスギ花粉抗原に対するI型アレルギー反応が起きることを証明した。以上の結果から、スギ花粉症患者の咽喉頭症状は、喉頭アレルギーに由来するものであることが強く示唆されている。

一方で、抗原を明確に特定することが難しい通年性の喉頭アレルギーは、鑑別すべき類似疾患が数多くあることや、それらの疾患も解明されない点が多いことなどから、いまだに不明な点が多いのが現状である。喉頭アレルギーの2大症状は咽喉頭異常感と執拗な咳嗽である。咳嗽を主症状とする疾患のうち、特に咳喘息、アトピー咳嗽、アレルギー性気管支炎、非喘息性好酸球性気管支炎の4疾患は、いずれもアトピー素因の関与を疑わせ、鎮咳薬の無効な乾性咳嗽を呈する。その他にも胃食道逆流症、後鼻漏症候群、かぜ症候群後遷延性咳嗽、薬剤誘発性咳嗽、心因性・習慣性咳嗽なども鑑別疾患に挙げられる。喉頭アレルギーを独立疾患として診断するためには、これらの類似疾患と的確に鑑別ができ、しかも一般臨床でも応用可能な診断基準が必要である。2005年に提唱された通年性喉頭アレルギー診断基準では、厳しい診断基準案(以下厳しい基準)とともにあまい診断基準案(以下あまい基準)も示された。厳しい基準ではすべての鑑別すべき類似疾患が除外され、純粋に喉頭アレルギーのみが選別されるが、あまい基準では類似疾患が合併している可能性を否定できない。しかし、厳しい基準では喉頭アレルギーが存在していても、類似疾患を合併していると除外される可能性がある。

今回我々は、通年性喉頭アレルギー患者の抗原について検討を行った。18例のうち通年性抗原が陽性を示したのは14例で、抗原の種類はHD、ヤケヒョウヒダニ、ゴキブリ、ガのみで、アスペルギルス、カンジダ、ピチロスポリウム等の真菌類はすべて陰性であった。その抗原の陽性率を、当院アレルギー外来の鼻アレルギー患者と比較した。HD、ダニは両群とも高率で差は無かったが、ゴキブリ、ガは喉頭アレルギー患者に高率に陽性であった。渡部⁸⁾は1999年に咽喉頭アレルギーにおける陽性アレルゲンの検討を行い、同様に鼻アレルギー患者と比較している。それによると、コナヒョウヒダニが鼻アレルギーに比べ有意

に陽性率が低く、ゴキブリが有意に高いという結果を得ている。また、ガも有意差はないが喉頭アレルギー患者に高率であった。今回の検討では症例数が少なく、有意差は認めなかったが、ゴキブリ、ガに関しては同様な結果であった。喉頭アレルギーにおいては、HD、ダニ抗原の関与が最も重要であると考えられるが、一方でゴキブリ、ガ抗原は喉頭アレルギーに特徴的な抗原である可能性が示唆された。

喉頭アレルギー患者の喉頭所見は、非喉頭アレルギー症例と比較して、特徴的な所見は認めなかったが、色調は蒼白が多い傾向にあった。色調や浮腫の有無と治療効果を検討したが、喉頭アレルギーの診断あるいは抗ヒスタミン薬の治療効果を推測し得るような特徴的な喉頭所見は明らかではなかった。

乾性咳嗽や咽喉頭異常感症における咽頭スメア好酸球検査の有用性についても検討した。咽頭スメア検査の利点は、患者に負担を与えることなく簡便に行え、即座に結果を得ることができることである。問題点としては、咽頭スメアが咽頭局所のみのもので所見を反映しているのか、鼻咽腔や下気道の病態を反映するのか明確ではないことである。渡部らは⁹⁾乾性咳嗽や咽喉頭異常感を主訴に受診した患者64例を咽頭スメア検査の結果で好酸球群、好中球群、非炎症群に分類し、それぞれに塩酸アゼラスチンとトリル酸スプラタスト、クラリスロマイシンとカルボシステイン、トフィソパムを投与し、その効果を検討している。全体の有効率は73.4%で、好酸球群は75%でやや有効以上であったと報告しているが、好酸球群とそれ以外の群での、抗ヒスタミン薬の効果の差が明らかではなかった。

今回我々は、全ての症例に、鼻汁および咽頭スメアの好酸球検査を施行し、抗ヒスタミン薬を投与した。咽頭スメア、鼻汁とも喉頭アレルギー群に好酸球陽性例が多く認められた。しかし、鼻汁と咽頭スメア検査の結果には明確な相関はなく、鼻汁よりも咽頭スメアの陽性例が多いという結果であった。このことから咽頭スメア中好酸球の起源として鼻汁が主要なものではないと思われた。今回の検討では喉頭アレルギー診断における咽頭スメア中好酸球検査の鋭敏度(感度)は67%、特異度は79%であり、初期検査として応用可能な展望が開けるのではないかと考える。また咽頭スメア中の好酸球が陽性であった全例に抗ヒスタミン薬の投与で改善が認められ、陰性例に比べ有意に良い結果であった。渡部⁸⁾も有効率75%と報告しており、咽頭スメア中の好酸球陽性例では抗ヒスタミン薬を第一選択にしてもよいのではないかとと思われる。

最後に、今回の検討は32例という少ない症例数ではあるが、通年性喉頭アレルギー症例における、原因抗原および喉頭所見に関して、ある程度の傾向を明らかにできたと考える。今後も症例数を集め、結果の精度を高めていくとともに、厳しい基準での喉頭アレルギー症例においても検討していきたい。

ま と め

1. 喉頭アレルギーの通年性抗原では HD, ダニの陽性数が多かった. 鼻アレルギーと比較すると, ガ, ゴキブリの陽性率が高い傾向にあった
2. 喉頭アレルギー症例において, 喉頭粘膜蒼白例が半数に認められた.
3. 喉頭アレルギー診断における咽頭スメア好酸球検査の鋭敏度(感度)は67%, 特異度は79%であった.
4. 咽頭スメア中好酸球陽性例は, 抗ヒスタミン薬が有意に有効であった.

本論文の要旨は, 喉頭アレルギー研究会 2012 (名古屋) で発表した.

参 考 文 献

- 1) Osler Ww: Hereditary angio-neurotic edema. Am J Med Sci 95 : 362-367, 1888.
- 2) Anderson OE : Laryngeal obstruction due to antibiotic therapy. Arch Otolaryngol 54 : 34-37, 1952.
- 3) Pang LG : Allergy of the larynx, trachea and bronchial tree. Otolaryngol Clin North Am 7:719-734, 1974.
- 4) 内藤健晴: 喉頭アレルギー. 慢性咳嗽の診断と治療に関する治療指針(2005年版), (藤村政樹). 16-21, 前田書店, 金沢, 2006.
- 5) Naito K, Iwata S, Yokoyama N : Laryngeal symptoms in patients exposed Japanese cedar pollen : allergic reactions and environmental pollution. Eur Arch Otorhinolaryngol 256 : 209-211, 1999.
- 6) 伊藤周史, 内藤健晴, 斎藤正治ほか: 塩酸フェキソフェナジンのスギ花粉症に対する野外比較試験による臨床効果の検討. 鼻アレルギーフロンティア 5 : 80-85, 2005.
- 7) Sakurai K, Naito K, Ishii G et al : Influence of local antigen exposure dose in the upper respiratory tract on sensitization with cedar pollen. Allergol Int 51 : 9-12, 2002.
- 8) 渡部 浩, 長田理加, 竹野幸夫ほか: 咽喉頭アレルギーにおける陽性アレルゲンの検討. 喉頭 11 : 43-46, 1999.
- 9) 渡部 浩, 井門謙太郎, 石野岳志ほか: 咳嗽, 咽喉頭異常感症例における咽頭スメア検査. 耳鼻臨床 補 102 : 50-53, 1999.

別刷請求先 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

広島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

井門謙太郎