

論文内容の要旨

Possibility of Local Allergic Rhinitis in Japan

(訳) 本邦における局所アレルギー反応性鼻炎 (LAR) の可能性

日本医科大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器学科分野

研究生 石田 麻里子

American Journal of Rhinology & Allergy (Published online August 16, 2019)

【背景】

アレルギー性鼻炎は鼻粘膜におけるダニ・スギを原因抗原とする I 型アレルギー性疾患で、原則的には発作性反復性のくしゃみ、(水様性) 鼻漏、鼻閉を 3 主徴とする。こうした症状を持ちながら、血中特異的 IgE (以下血中 sIgE) や皮膚テストが陰性であり非アレルギー性に分類される症例は、好酸球増多性鼻炎、血管運動性鼻炎などと診断されている。しかし近年、採血での特異的 IgE 測定や皮膚試験は陰性であるが、鼻粘膜局所で抗原特異的 IgE (以下 sIgE) 抗体が産生され、誘発テストが陽性となる Local Allergic Rhinitis (以下 LAR) の概念が確立されている。しかし本邦におけるダニ、スギ LAR の報告はなく、実態は不明である。そこで鼻科手術症例を対象にし、ダニ、スギを抗原とする LAR の実態についての検討を行った。

【方法】

本研究は日本医科大学武蔵小杉病院倫理委員会にて審査を経て承認された。(受付番号 314-28-11)

鼻閉・鼻汁等の鼻症状を持ち、日本医科大学武蔵小杉病院において、下鼻甲介粘膜切除を含む鼻科手術を施行した 50 例を対象とした。

術前に採血による総 IgE、sIgE (3 項目・スギ・ヤケヒョウヒダニ・コナヒョウヒダニ) の測定、皮内テスト、誘発テストを施行した。誘発テストは、ダニ (コナヒョウヒダニもしくはヤケヒョウヒダニ)、スギの項目のうち、血中 sIgE 抗体価がクラス 0 (IgE 値 0.34IU/ml 以下) の症例に対して施行した。

術後、下鼻甲介粘膜局所総 IgE、sIgE の測定を行った。下鼻甲介粘膜を生理食塩水で軽くすすいで付着血液を除去した後、液体窒素で凍結した。検体の重量を測定後、0.4ml の PBS (pH7.0) を添加し、バイオマッシャー (nippi Bio Masher®) を用いて 5 分間手動ですりつぶした。さらに 0.6ml の PBS を添加し、総容量を 1ml としたのち遠心分離機にかけ、その上澄みを用いて、総 IgE 値、特異的 IgE 値 3 項目 (スギ・ヤケヒョウヒダニ・コナヒョウヒダニ) を測定した。血中 IgE 値は IU/ml で表記されるため、測定値を検体 1g あたりの値に換算して算出した。測定機器はアラスタット 3 g (Siemens Healthcare Diagnostics AG, Erlangen, Germany) range 0.1~500IU/ml を用い、化学発光酵素免疫測定法にて行った。データの解析には、2 群間の相関に関してはスピアマン順位相関、2 群間の有意差に関しては Mann-Whitney U-test を用いた。IgE 値に関して、0.1 IU/ml 未満は、0 として処理した。

【結果】

1) 末梢血 IgE 値と局所 IgE 値の検討：

総 IgE 値、スギ、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニの 4 項目において血中 IgE 値と局所 IgE 値に、有意な正の相関関係が得られた ($p < 0.01$)。 (Figure 1)

2) ダニ・スギにおける皮内テストのスコアと局所 sIgE 値の検討：

スギ・ヤケヒョウヒダニ・コナヒョウヒダニにおいて、皮内テストスコアの陰性群・陽性群の間で、局所 sIgE 値が皮内テスト陽性群で有意に高かった。(スギ $p = 0.0003$ 、ヤケ

ヒョウヒダニ p=0.0026、コナヒョウヒダニ p=0.0151) (Figure 2)

3) ダニ・スギにおける誘発テストのスコアと局所 sIgE 値の検討：

スギ・ヤケヒョウヒダニ・コナヒョウヒダニにおいて、いずれの項目も、誘発テストスコアの陰性群と、疑陽性・陽性群の間で、局所 sIgE 値に有意差を認めなかった (スギ p=0.28、ヤケヒョウヒダニ p=0.53、コナヒョウヒダニ p=0.53)。 (Figure 3)

4) スギ LAR に関する検討： (Table 1)

鼻炎様の症状を有し、血中スギ sIgE 値がクラス 0 かつ皮内テスト陰性の症例は 14 例認められた。14 例中、局所スギ sIgE 値がクラス 2 以上 (0.7IU/ml 以上) に相当する症例は 8 例で、局所特異的 IgE の陽性率 8/14 (57%) であった。スギ誘発テスト陽性例は 3 例、疑陽性が 1 例、陰性例は 10 例であった。スギ誘発テスト陽性かつ、局所スギ sIgE 陽性に該当する症例は 2 例認められた。14 例の年齢別の LAR の頻度を示す。 (Figure 4 A)

5) ダニ LAR に関する検討： (Table 2)

鼻炎様の症状を持ちながら、ダニ血中 sIgE 値クラス 0 かつ皮内テスト陰性の症例は 21 例であった。局所ヤケヒョウヒダニ sIgE がクラス 2 以上の症例は 17 例で、局所ヤケヒョウヒダニ sIgE 陽性率は 17/21 (80.9%) であった。コナヒョウヒダニに関しては、21 例中、すべての症例で局所コナヒョウヒダニ sIgE 値がクラス 2 相当以上であり、陽性率は 100% であった。誘発テスト陽性が 5 例、疑陽性が 6 例、陰性例が 10 例であった。ダニ誘発テスト陽性かつ、局所ダニ sIgE 陽性に該当する症例は 5 例であった。21 例の年齢分布と LAR の割合を示す。 (Figure 4 B) 2 例の下鼻甲介粘膜病理標本 (HE 染色) を示す。 (Figure 5・6)

6) LAR の頻度：

スギ LAR 確定例 2/14 (14.3%)、スギ LAR 疑い例 8/14 (57.1%) であった。ダニ LAR 確定例 5/21 (23.8%)、ダニ LAR 疑い例 16/21 (76.2%) であった。

7) 血中 sIgE 値が陽性、局所 sIgE 値が感度以下の症例の検討：

スギでは 7 名が局所 sIgE 値感度以下であり、そのうち 2 名は血中 sIgE が陽性 (0.27 微弱陽性 1 名・0.39 クラス 1 が 1 名) であった。それぞれ、皮内テストは 2 +、陰性であった。ヤケヒョウヒダニでは 3 名が局所で sIgE 値が感度以下であり、いずれの症例も末梢血でも感度以下であった。コナヒョウヒダニでは全例で局所 sIgE が検出され、局所で感度以下の症例は認めなかった。

【結論】

本邦においてダニ、スギを抗原とする LAR は存在した。

【考察】

本邦において LAR を診断するにあたり、現状で局所 sIgE 測定には確立された方法がない。誘発テストは市販レベルでディスクの種類や質に問題があり、好塩基球活性化試験は日常診療における一般的な検査ではない。ガイドライン上に診断基準が示されていないことに加え、こうした理由からも本邦では LAR が非アレルギー性として見過ごされている可能性がある。

LAR の自然経過に関して Rondon らは、10 年間の前向き試験において、LAR は通常のアレルギー性鼻炎へ転化する過程ではなく独立した疾患であると結論づけている。また、LAR 患者は鼻症状の増悪、喘息への移行が見られ、LAR の早期診断・皮下免疫療法も含めた治療が必要としている。

日常診療の中で厳密に LAR を診断することは困難であるが、採血・皮膚テスト陰性でも症状から LAR の疑いがあれば積極的に誘発テストを施行することには意義があり、その結果を治療に生かすことが必要である。

今後、鼻粘膜局所における抗原特異的抗体産生の機序について検討していく必要がある。この検討を通じて、新しい感作機序の発見につながる可能性がある。