

0歳児の特異的IgE値および総IgE値によるアレルギー感作の予測

森川小児科医院
森 川 利 夫

要 旨

近年アレルギー発症の予知と予防の重要性が強調され、その予知のために、家族歴や臍帯血のIgE値の測定などが唱えられてきた。しかし最近になってその他に、乳児期における特異的IgE抗体の測定が、その予知のために有効であるとの報告もある。それで今回著者は、特異的IgE値による予測と、以前に著者が提案した血清総IgE値の基準値による予測とを比較してみた。

その結果、特異的IgE値も抗原を限定せずに、通常の臨床で測定される抗原に対する抗体価を合わせて用いれば、ある程度の予測は可能であることが判った。しかし一方、血清総IgE値は、著者が提案した基準値のGray zoneの下境界の値を分岐点として用いれば、現在または将来のアレルギー感作を予測するために、最も有効な方法であるとの結論に達した。

はじめに

先年MénaldoとBousque¹⁾は、アレルギーの発症を予知するために、血清総IgE値の測定は無効で、プリック・テストが有用であると主張している。またSasaiら²⁾も、乳児期の抗ダニRAST値が0.23U/ml以上であれば、将来の抗ダニ抗体陽性を予知できると報告している。そして、最近になってNickelら³⁾も、抗卵白特異的IgE抗体の測定が、その後の吸入性抗原感作の予知に役立つと報告している。一方著者^{4) 5) 6)}は、以前から、血清総IgE値の基準値を提案して、総IgE値の高・低によって、その児の将来のアレルギー発症の予知に役立てようと考えて来た。

それで今回著者は、乳児期の特異的IgE値(RAST値)の陽性・陰性別に、また乳児期の血清総IgE値の高・低別に、0歳児のRAST値がその後どのように推移するかを観察することにより、乳児期における特異的IgE値および総IgE値の測定が、将来のアレルギー感作の予知にどの程度役立つかを検討してみた。

調査対象および方法

調査対象は、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、気管支喘息などのアレルギー性疾患、またはそれを疑って、0歳時に血清総IgE値、および以下に述べるような、通

常のアレルギー診療の場で測定される特異的IgE値、即ちRAST値を測定した症例である。そのうちその後1年以上の間隔を置いて再びIgE値およびRAST値を測定できた患児56例で、合計126回の測定を行った。そしてその結果から、乳児期のRASTの陽性・陰性別に、そして総IgE値の高・低別に、その後のRAST値の推移を検討した。

測定はすべて、シオノギ・バイオメディカル・ラボラトリーズに依頼して、総IgE値の前半はファルマシアRIAキットによる低域測定法、そして後半はルミワード・インムノアッセイ・システム™によって行った。この両者による測定値は、相関係数： $r = 0.995$ と良く一致するという社内資料を得ている。また特異的IgE値はCAP-RAST法およびルミワード・インムノアッセイ・システム™によって測定した。

なお、特異的IgE値(RAST値)の陽性・陰性の判定は、0.35PRU/ml以上および0.34PRU/ml以下によって行い、その対象とした抗原は、通常のアレルギー診療の場で行われる検査の項目で、ダニ(1)、卵白、牛乳、大豆、マルチ穀物、猫上皮、犬上皮などを主とし、その他にそれぞれの患児ごとに、問診で疑われた抗原を追加した症例もあった。また、0歳時にRAST陽性であった症例には、あまり厳密ではない抗原の除去を指導したが、RAST陰性であった例には特別な指導をしないで経過を観察した。

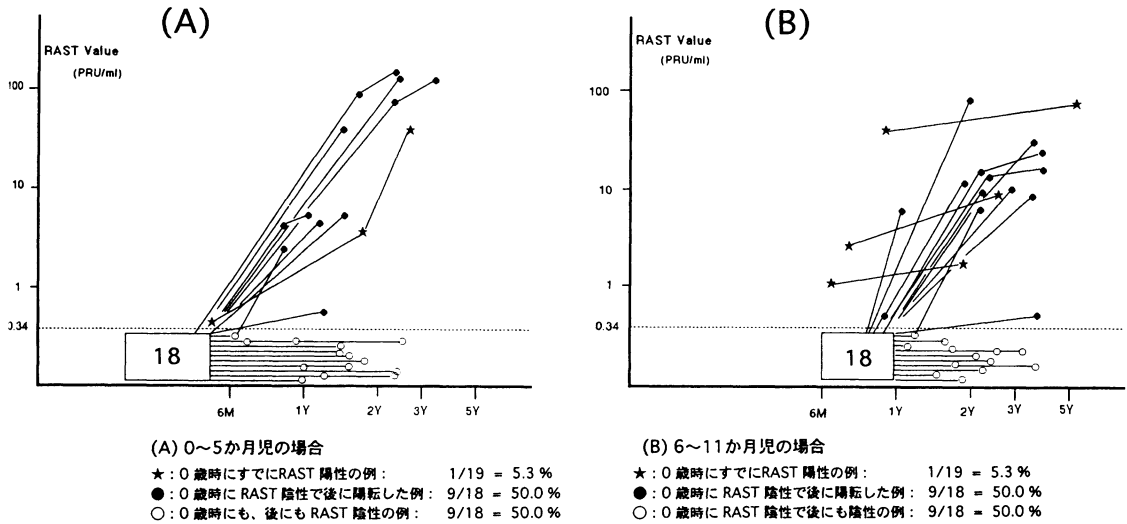


図1. 0歳児の抗ダニRAST値とその後の推移

表1. 0歳児のRASTによるその後の感作の予測

(A) 抗ダニ RAST のよるダニ感作の予測				(B) 抗卵白 RAST によるダニ感作の予測				(C) 各種 RAST による各種感作の予測			
	1歳以上抗ダニ RAST		計		1歳以上抗ダニ RAST		計		1歳以上各種 RAST		計
	(+)	(-)			(+)	(-)			(+)	(-)	
0歳時				0歳時				0歳時			
抗ダニ (+)	4	0	4	抗卵白 (+)	22	7	29	各種 (+)	30	4	34
抗ダニ (-)				抗卵白 (-)				各種 (-)			
RAST	18	18	36	RAST	5	13	18	RAST	6	8	14
計	22	18	40	計	27	20	47	計	36	12	48
感 度: 4/22 = 18.2 %				感 度: 22/27 = 81.5 %				感 度: 22/27 = 83.3 %			
特異度: 4/4 = 100 %				特異度: 22/29 = 75.9 %				特異度: 22/29 = 88.2 %			

結 果

1) 0-5か月児の抗ダニIgE抗体は、図1.(A)のよう、RAST値が0.35PRU/ml以上で陽性であった例は1例だけであったが、RAST陰性だった18例のうち9例が後に抗ダニRASTが陽転していた。また6-11か月児でも、図1.(B)のように抗ダニRAST値が0.35PRU/ml以上であった例は3例(14.3%)だけで、0.34PRU/ml以下であった例の半数は、その後に抗ダニRASTが陽性になっていた。また0歳時に抗ダニRASTが陽性の例は全例その後も陽性で、検出の特異

度 (Specificity) は100%だが、後に抗ダニRAST陽性の22例のうち、0歳時にRAST陽性であったのは4例だけで、検出感度 (Sensitivity) は18.2%であった(表1.(A))。

2) Nickelら³⁾のいうような、抗卵白RASTによる吸入性ダニ抗原感作の予測では、表1.(B)のように、0歳時の抗卵白RAST測定例のうち、0歳時に既に抗ダニRAST陽性であった例を除いた47例における検討で、抗卵白RAST陽性の29例の中、22例が後に抗ダニRASTが陽性になり、検出感度は75.9%であった。また後の抗ダニRAST陽性例27例のうち、22例が0

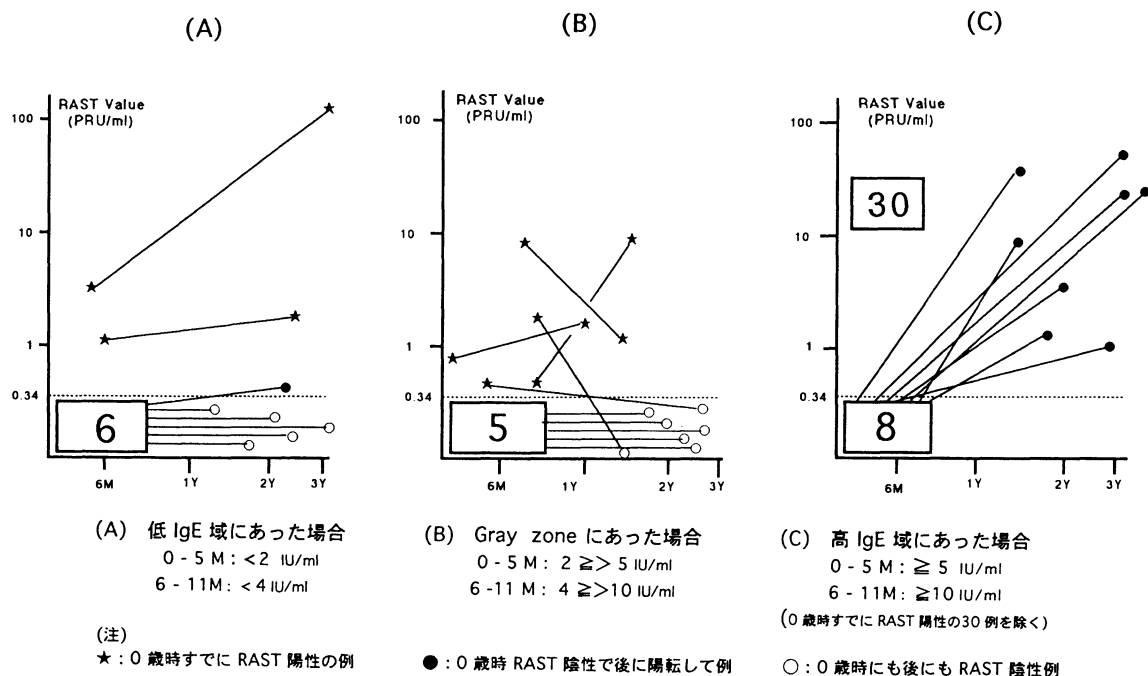


図 2. 0 歳児の血清総IgE値の高・低とその後の最高RAST値

歳時に抗卵白 RAST が陽性であったので、検出感度は 81.5% ということになる。

3) 通常のアレルギー診療の場で測定される、数種類の抗原に対する RAST の陽性・陰性によって、将来の何らかの抗原に対する RAST の陽性・陰性を予測してみた。表 1. (C) のように、後に何らかの抗原に RAST 陽性になった 36 例のうち 30 例が 0 歳時に既に RAST 陽性で、その検出感度は 83.3% であり、また 0 歳時に何らかの抗原に RAST 陽性であった 34 例のうち 30 例はその後まで RAST 陽性を維持し、その特異度は 88.2% と、更に良い成績であった。特異度が 100% にならないのは、0 歳時に RAST 陽性であっても、後に RAST 陰性になった 4 例のためで、これらはすべて 0 歳時の検査の後で、緩やかな除去食の指導を受けた、抗卵白 RAST 陽性の例であった。

4) 以前に著者が提案した血清 IgE 値の基準値による総 IgE 値の高域・低域および Gray zone との区分で、その時点およびその後の RAST の陽性・陰性の予測を検討してみた。図 2. (A) のように、0 歳時に総 IgE 値が低 IgE 域にあっても既に RAST 陽性の例もあり、その後に RAST が陽転した例もあった。また図 2. (B) のように、総 IgE 値が Gray zone 内にあった例には、その

時既に RAST 陽性の例も、その後に RAST 陰転した例も、また後々まで RAST 陰性の例も含まれており、これこそ本当の Gray zone であると言えよう。しかし 0 歳時に総 IgE 値が高 IgE 域にあった乳児は、その時点で 38 例中 30 例が既に RAST 陽性であり、またその時点では RAST 陰性であった 8 例も、図 2. (C) のように全例がその後に何らかの抗原に対して RAST 陽性になっていた。

5) これらをまとめると表 2. のようになる。

イ) 表 2. (A) 1) のように、その後も含めて RAST 陰性の 10 例中 5 例のみが、0 歳時に著者が提案した基準値の低域にあり、RAST 陰性児の検出感度は 50.0% となる。また 0 歳時に低 IgE 域にあった 8 例中 5 例のみが、将来とも RAST 陰性であり、特異度は 62.5% となっていた。

ロ) 表 2. (B) 4) にみるように、高 IgE 域にあった児は全例 RAST 陽性になり、特異度は 100% であったが、総 IgE 値が高 IgE 域にあるという判定基準では、RAST 陽性児 46 例中 8 例を見逃すことになり、検出感度は 82.6% となる。

ハ) 高 IgE 域内の例と Gray zone 内の例を一緒にして、それと低 IgE 域内の例とに分けて考えてみた。つまり

表2. 0歳時の総IgE値の高・低によるその時点およびその後の感作の予測

(A)

	0歳とその後の RAST		計
	(+)	(-)	
低 IgE 児	3	5	8
Gray zone & 高 IgE 児	43	5	48
計	46	10	56

(B)

	0歳とその後の RAST		計
	(+)	(-)	
低 IgE 児 & Gray zone	8	10	18
高 IgE 児	38	0	38
計	46	10	56

1) 低 IgE 児の RAST 陰性の予測

感 度: $5/10 = 50.0\%$ 特異度: $5/8 = 62.5\%$ 2) 高 IgE 児 & Gray zone
児の RAST 陽性の予測感 度: $43/46 = 93.5\%$ 特異度: $43/48 = 89.6\%$ 3) 低 IgE 児 & Gray zone 児の
RAST 陰性の予測感 度: $10/10 = 100\%$ 特異度: $10/18 = 55.5\%$

4) 高 IgE 児 の RAST 陽性の予測

感 度: $38/46 = 82.6\%$ 特異度: $38/38 = 100\%$

著者の基準値の Gray zone の下の境界の値、即ち 0 - 5 か月児で 2IU/ml 、6 - 11 か月児で 4IU/ml を分岐点として、現在および将来の RAST 陽性児を予知しようとした場合には、表 2. (A) 2) のように、検出感度が 93.5%、特異度は 89.6% となった。

考 案

アレルギー性疾患は一旦発症すると、治癒するまでに長い年月を要し、その患児の人生にいろいろな暗い影を落とすことも多い。したがって我々小児アレルギー医にとっては、その児の将来のアレルギー発症を早期に予知し、アレルギー発症の危険性の高い児に対しては、特に入念な環境整備などの生活指導をすることが必要となる。そのアレルギー発症の予知の方法として、これまでは家族歴が参考にされ、臍帯血の IgE 値^{7) 8)} や新生児期の濾紙血 IgE 値^{9) 10)} の測定が提案されてきた。しかし家族歴は、殊にそれが陰性の場合には信頼性に欠け検出感度が低い。また臍帯血 IgE

値や濾紙血 IgE 値の測定も、低い値での IgE 値の測定が困難なために false negative が多く、これらもまた検出感度が低い。それで著者^{1) 5) 6)} は以前から、日常診療の中で誰にでも測定できる、血清中の総 IgE 値に注目して、その基準値を提案してアレルギー感作および発症の危険性の予知に役立たせようと考えてきた。

しかし近年になって、血清総 IgE 値の測定よりも特異的 IgE 値の測定の方が、アレルギー発症の予知に有用であるという意見^{1) 2) 3)} も出てきた。それで今回著者は、乳児期の特異的 IgE 値および総 IgE 値の測定値別に、その時点およびその後の RAST 値を検討して、アレルギー感作の予知のために、更にはアレルギー性疾患発症の危険性の予知のために、これらのいずれの方法が最も有効であるかを検討してみた。

通常のアレルギー診療で用いられるように、 0.34PRU/ml を分岐点とした抗ダニ IgE 抗体の陽性・陰性によってダニ・アレルギーの発症を予知しようとすると、ダニ・アレルギー児の 80% 以上は見逃されてしまうので、抗ダニ RAST 値の 0.34PRU/ml を分岐

点とする基準では、その児が将来ダニ抗原に感作されるか否かを判断することは不可能である。少なくともダニ・プリック・テストで、将来のダニ・アレルギー発症を予測するのは不可能だろう。

Sasaiら²⁾によると、抗ダニRASTの陽性・陰性の分岐点を0.23U/mlとしてその後のダニ感作をみると、陽性例はその後も全例陽性であり、特異度は100%であったが、0歳時に抗ダニRAST陰性例93例のうち、39例(42%)がその後にダニRAST陽性になっており、後の抗ダニRAST陽性を予知するためには、もっと低い値に分岐点を設定する必要があるのではなかろうか。

最近のルミワード・インムノアッセイ・システム™を用いれば、特異的IgE抗体値を0.05PRU/mlまで正確に測定できる。それで今後とも、低い領域で抗ダニRAST値を測定した症例を重ねて行くことにより、0.34PRU/mlよりも0.23U/mlよりも低い領域に、将来のダニ感作を予想するための分岐点を設定するよう、検討を続けるべきであろう。

またNickelら³⁾が報告したような、乳児期の抗卵白特異的IgE抗体の陽性・陰性によって、吸入性抗原である特異的抗ダニIgE抗体の獲得を予測した場合は、今回の調査のように0.34PRU/mlを分岐点とした予測では、表1.(B)のように、特異度が81.5%、感度が75.9%となる。またSasaiら²⁾も抗卵白RAST値の0.23を分岐点として、特異度85.2%、検出感度85.2%であったと報告している。したがって抗卵白RAST値は抗ダニRAST値の場合と異なり、将来のダニ感作の予知法として、何とか使えるのではなかろうか。

抗卵白だけに限らずに、通常のアレルギー診療の場で測定される数種類の抗原に対するRASTの陽性・陰性によって、いろいろな抗原に対する感作を予測すれば、表1.(C)のように、特異度が83.3%、感度が88.2%となり、抗卵白と限った場合よりもっと良い成績になる。このように、乳児期の特異的IgE抗体の測定は、その後の抗原感作を予知するために、ある程度は有用であると言える。

それに対して、非特異的IgE値を用いた場合にはどうであろうか？ Sasaiら²⁾は問診により二親等内にアレルギー疾患のない正常児の血清総IgEの測定値の平均値+2SDの値を用いて、高・低の分岐点を58IU/mlに設定して検討している。そしてその結果、検出感度61%、特異度92%であったと報告している。しかしこのような基準での「正常児」には、高いIgE

値を持ちRAST強陽性の例、即ち無症候性のアレルギー感作例も含まれてしまい、分岐点も高く設定されてしまうのであろう。

著者が提案した基準値によって、0歳時に低域にある例でも、その後にRAST陽性になる例もあり、0歳時に低IgE域にあっても、将来ともRAST陰性であるとは言えない。これは抗原暴露が大きい環境条件にあれば、たとえ素因的には低IgE児でも、感作が成立することを示しているのであろう。その反面、乳児期に高IgE域にあった症例は、図2.(C)のように、全例がその後にはRAST陽性になっており、非特異的IgE値が著者の提案した基準値の高IgE域にあることで、将来のRAST陽性を予測した場合には、その特異度は100%となる。即ち乳児期の高IgE児は、すべてアレルギー素因を持った子であると考えて間違いない。しかし、高IgE域にあるということでRAST陽性を予測すると、46名のRAST陽性児のうち8名(17.4%)を見逃すことになる。

それで、高IgE域の症例とGray zoneの症例を合わせて、それと低IgE域内の例とに分けて考えてみた。つまり著者が提案した基準値のGray zoneの下値、即ち0-5か月児で2IU/ml、6-11か月児で4IU/mlを分岐点として、現在または将来のRAST陽性を予測すると、特異度が89.6%、感度が93.5%と共に高値になるので、この方法が将来のアレルギー発症を予知するために、最も適確な手段であると考えて良いであろう。

結 語

将来のアレルギー感作の予測において、近年報告されているような特異的IgE抗体の測定値と、以前に著者が提案した基準値による非特異的血清IgE値について、将来のアレルギー発症の予測した場合の、感度および特異度を検討して比較した。特異的IgE抗体の測定によっても、抗原を限定せずに、通常測定される数種類の抗原を合わせて用いれば、ある程度予測は可能であった。しかし著者の提案した基準値を用いて、しかもそのGray zoneの下値を分岐点として用いれば、血清総IgE値の測定は、将来のアレルギー感作を予知するために、最も有効な手段であると考えられた。

文 献

- 1) Méraldo, J.L. and Bousquet, J. : Early diagnosis of allergy in infancy. *ACI International* 8 : 155 - 157, 1996.
- 2) Sasai, K., Furukawa, S., Muto, T., Baba, M., Yabuta, K. and Fukuwatari, Y. : Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J. Pediatr.* 128 : 834 - 840, 1996.
- 3) Nickel, R., Kuling, M., Forster, J., Bergmann, R., Bauer, C.P., Lau, S., Guggenmoos-Holzmänn, I. and Wahn, U.: Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergen at the age of three years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99: 613 - 617, 1997.
- 4) 森川利夫：血清IgE値の基準値に関する提案。アレルギーの臨床 12, 907 - 909, 1992.
- 5) 森川利夫：新しい血清IgE値の基準値の検討。日本小児アレルギー学会誌 8, 81 - 85, 1994.
- 6) 森川利夫：乳児期の血清IgE値とその後の推移。日本小児アレルギー学会誌 11, 69 - 73, 1997.
- 7) 佐々木聖：アトピーの発症と予知。免疫と疾患 8, 49 - 55, 1984.
- 8) Varonier, H.S., Lacourt, G.C. and Assimacopoulos, A. : Cord serum IgE and early detection of the atopic phenotype : suitable for routine screening? *Eur.J.Pediatr.* 150 : 844 - 846, 1991.
- 9) 山入高志, 梅垣嘉子, 楠田聡：新生児濾紙血中IgE濃度とアトピー性皮膚炎発症頻度との関係。小児保健研究 48, 620 - 622, 1989.
- 10) Furukawa, K., Takeuchi, T. and Baba, M. : Neonatal blood IgE levels on filter paper as indicators of atopic disease. *Allergy* 45, 375 - 381, 1990.

PREDICTION OF FUTURE ALLERGIC SENSITIZATION WITH SPECIFIC AND
NONSPECIFIC IgE LEVELS AT THE FIRST YEAR OF LIFE

Toshio Morikawa
Morikawa Children's Clinic

Prediction and prevention of allergy is thought to be most important, for pediatric allergologists. And the determination of specific IgE in infancy is recently reported to be useful for the purpose of this prediction, besides the family history and the determination of cord blood IgE levels, proposed before.

I proposed, several years before, the standard values of serum IgE levels in infants and children, and proposed the prediction of future allergy with total serum IgE levels. At this time, I compared the specificity and sensitivity of the prediction with specific IgE values, to those with total serum IgE levels.

The prediction with specific IgE values for several kinds of antigen, used in ordinary clinical activities, was showed to be useful to a certain degree. However, when the standard values of serum IgE levels, I proposed before, is applied, the prediction with total serum IgE levels was proved to be more precise, for the prediction of the future allergic sensitization.

(Accepted : November 20, 1997)