

簡易アレルゲン皮膚テスト器具 Multi Skit (仮称)

東京医科大学皮膚科学教室

宮野径彰 加藤雪彦 大塚孝裕
佐伯紀孝 徳田安章

我々は皮膚テストを安全、的確、簡便に行なうことを目的に簡易アレルゲン検査器具 Multi skit (Mu) を試作、検討してきた。AD 65例において9種の抗原(ダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサ、卵白、牛乳、大豆、小麦、米)においてIgE RAST (RA) に対する皮内テスト (In), Mu の相関を、また文献から収集したRA とスクラッチテスト (Sc) の相関を陽性一致率、陰性一致率、総合一致率、偽陽性率、偽陰性率を比較することで Mu の有用性を検討した。食餌抗原における In ではすべての抗原で相関(一)であったが、Mu では大豆を除く4抗原で相関を有し、総合一致率は66.2~87.7%であり、これは Sc に優る。環境抗原では Mu は偽陽性において Sc に劣る (In に優る) 以外は陽性一致率、陰性一致率、および総合一致率(73.9~89.2%)、偽陰性において最も優秀であった。Mu は機構上、他の皮膚テストで最も問題である施行者による結果のばらつきはまずなく、鋭敏性と特異性のバランスのとれた結果の得られる安全、簡便な皮膚テストスクリーニング器具として有用であると思われた。

Key words: atopic dermatitis — intradermal test — prick test — scratch test — skin test

緒言

アトピー性皮膚炎(AD)をはじめとしたアレルギー性疾患の診断、治療上アレルゲン検索の重要性はいくまでもない。日常診療上主なものにはRASTをはじめブリックテスト (Pr), スクラッチテスト (Sc), 皮内テスト (In) などの皮膚テストがあげられる。

皮膚テストのうち In は鋭敏で陽性率が高いが、非特異的反応まで陽性 (false positive) となる可能性も高く、ショック、強反応の出現に注意を要する。Pr, Sc は安全だが鋭敏性で劣り (false negative が多い)、しかしその分特異性が高いとも言える。

RAST は陽性率でいうと In と Pr, Sc の中間程度であり、放射性同位元素を使用し、高価である。直接的な薬物の影響を受けないが Pr, Sc は抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤などの薬物の影響を受ける。

結果の再現性に関しては、RAST ではキットによっ

て¹⁾、皮膚テストでは特に Pr, Sc において施行者によって²⁾結果のばらつきが少なくない。

多種類のアレルゲン検索を安全、簡便、的確かつ経済的に施行し得る検査法が望ましいが各々一長一短があり、すべての条件を一つの検査法で充たすことは困難である。現状では皮膚テストは多施設において頻用されているとは言えず、RAST の普及するところとなっており、最近では MAST, FAST など放射性同位元素を用いず、一度により多くのアレルゲン検索を可能とする方法もあり、それなりに有用ではあるが、あくまで血清中の特異 IgE 抗体を測定する in vitro の検査法であることに変わりはない。

この点から言えば、皮膚テストは多様な抗原を含んだアレルゲンに対する皮膚局所での生物学的反応をみるわけであり、また過去に集積されたデータとの比較、検討が可能である点からも有用で、より実際的な検査法と考えられる。

以上のことから皮膚テストをより理想的に、つまり安全、簡便、的確、経済的に行うことができれば、アレルゲン検索において、さらにその有用性が高まるものと思われる。そこで我々は一度に8種の抗原の皮膚テストが可能な検査器具 Multi skit (Mu) を試作、検討してきた。

Received: August 31, 1990

Accepted: March 19, 1991

Abbreviations: AD atopic dermatitis; FAST fluorescence allergosorbent test; In intradermal test; MAST multiple antigen simultaneous test; Pr prick test; RAST radioallergosorbent test; Sc scratch test

対象及び方法

AD 65例 (男29例, 女36例, 3~57歳, 平均20.5歳) において, 9種の抗原におけるIgE RAST (RAST) とIn, Muの相関性および文献³⁾⁴⁾より収集した同種抗原におけるRASTとScの相関性も併せて比較し, Muの有用性を検討した。

1. Muについて

Muはハンドル (Fig. 1) と平板プレート (Fig. 2) よりなり, このプレートには8本の円柱が配され, 各々の円柱先端には3本の針用突起 (Fig. 3) を有する。ここにスクラッチエキスを一滴付着させ, ハンドルに装着し (Fig. 4), 被検部に押圧する (Fig. 5, 6) 直上より押圧し, 8本の円柱が皮膚に埋没し, 相対的に盛り上がった皮膚が平板部に触れる程に押すのが丁度良い力加減である。

これで一度に8種類の抗原検索が可能であり, プレートの交換でより多くの抗原検索を進められる。プレートは被検者, 抗原が変わる毎に廃棄するディスプレイである。MuとInは同一被検者の前腕屈側または背部に同時に施行, 15分後に判定した。Fig. 7はその1例で, 前腕の内側にMu, その周辺にInを施行。ダニ, 真菌 (カンジダ) でMu, Inとも陽性, 他は陰性。

2. 抗原

Muでは環境抗原としてダニ (Df), スギ, カモガヤ, ブタクサの4種, 食餌抗原として卵白, 牛乳, 大豆, 小麦, 米の5種, 合計9種のトリイスクラッチエキスを使用し, Inにおいては同エキスをダニでは500倍に, その他の抗原は100倍に希釈して用いた。この希釈倍率は, 一般的にスクラッチエキスを皮内エキスの濃度比が1:100であることによるが, ダニだけはショック, 強反応の危険防止のため500倍に希釈した。

3. 判定基準

RASTはScore 2以上を陽性⁵⁾, MuではPrやScの一般的な陽性判定基準の1つである対照の2倍以上を陽性²⁾とした。Inは石崎の判定基準 (膨疹径9mm以上または紅斑径20mm以上を陽性)⁶⁾を用いた。Mu, Inとも施行15分後に判定した。なお文献³⁾⁴⁾からのRASTとScの相関データは同じくトリイスクラッチエキスをを用い, かつ陽性判定基準としても同様に対照の2倍以上を採っているものを収集した。

4. 統計学的処理

前述の如き判定基準により, 検査の判定は (+) ま

たは (-) のいずれかに判定し, RASTの結果に対するIn, Sc, Muの検査結果の一致率および相関性を下記の式より求めた。有意差検定は χ^2 検定による。

		In or Mu or Sc		
		+	-	
RAST	+	a	d	f (a + d)
	-	c	b	g (b + c)
		h (a + c)	i (b + d)	j (a + b + c + d)

$$\text{陽性一致率 (\%)} = \frac{a}{a + c + d} \times 100$$

$$\text{陰性一致率 (\%)} = \frac{b}{b + c + d} \times 100$$

$$\text{一致率 (\%)} = \frac{a + b}{j} \times 100$$

$$\text{相関性 } \phi = \frac{a b - c d}{\sqrt{f g h i}} \quad \chi^2 = j \phi^2$$

結果及び考案

各抗原におけるRASTの結果とIn, Sc, Muの結果の関係をTable 1~9に示す。

1. Inにおけるダニエキスの濃度について

ダニのInにおいて, 我々はトリイスクラッチエキス (濃度1:100) を500倍希釈, つまり5万倍に希釈して用いた。これは通常のダニのInにおける際に用いられる濃度, 2万倍希釈⁴⁾⁷⁾より薄い, 陽性率は65例中52例, 80.0%で, RASTの陽性率72.3% (47/65) より高い。またRASTとInの陽性一致率は83.3%, 一致率は86.2% ($\phi = 0.636$, $p < 0.005$) であった。またfalse positiveが35.0%と, Mu (28.0%) やSc (11.5%) よりまだ高いことなどより, 5万倍という希釈濃度が薄すぎるといえることはないと思われる。またショック, 強反応の発生も2万倍希釈に比べ少なかった。よってInにおいて使用するダニエキスの濃度は, 少なくともRASTとの相関性からいえば通常の2万倍希釈より5万倍希釈, もしくはもう少し薄くても, より安全で, かつ結果もより正確になるのではないと思われる。

2. 食餌抗原における皮膚テストについて

元来, 食餌抗原における皮膚テストはRASTの結果との相関性が悪いが, 今回も特にInは食餌抗原のすべてにおいて有意な相関性を持たなかった。一方Scは卵白, 大豆, 米において, またMuは卵白, 大豆, 米, 小麦においても弱いながら相関性を有していた。しか

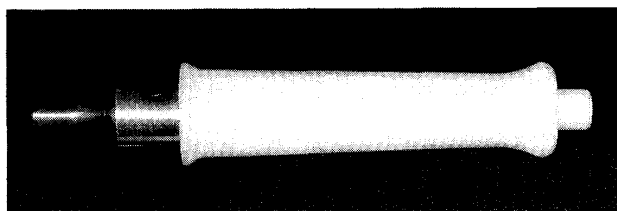


Fig. 1. Handle of Multi skit.

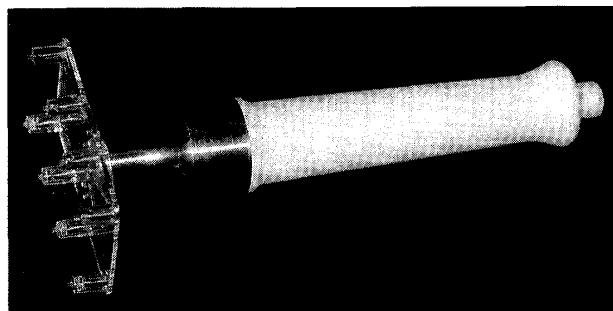


Fig. 4. The plate attached to the handle.

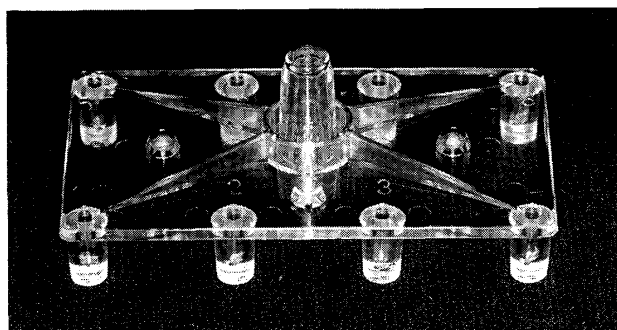


Fig. 2. Plate of Multi skit.

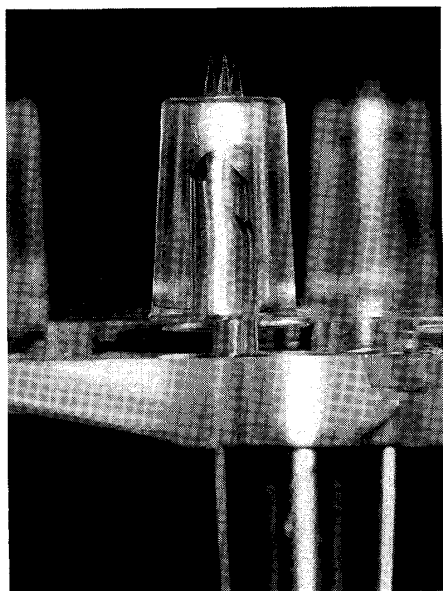


Fig. 3. Magnification of the cylinders of the plate of Multi skit.

The plate has 8 cylinders. The tip of each cylinder has 3 needle-like projections to which allergens are applied.

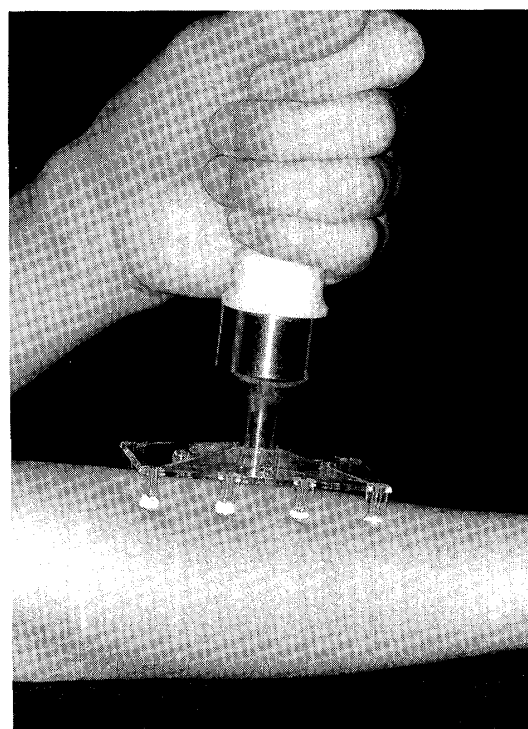


Fig. 5. Actual application of Multi skit.

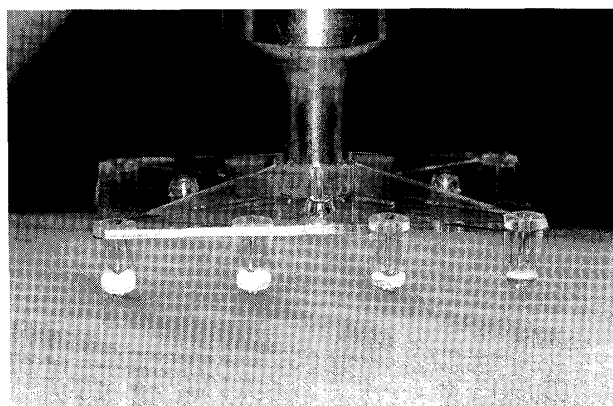


Fig. 6. Magnification of Fig. 5.

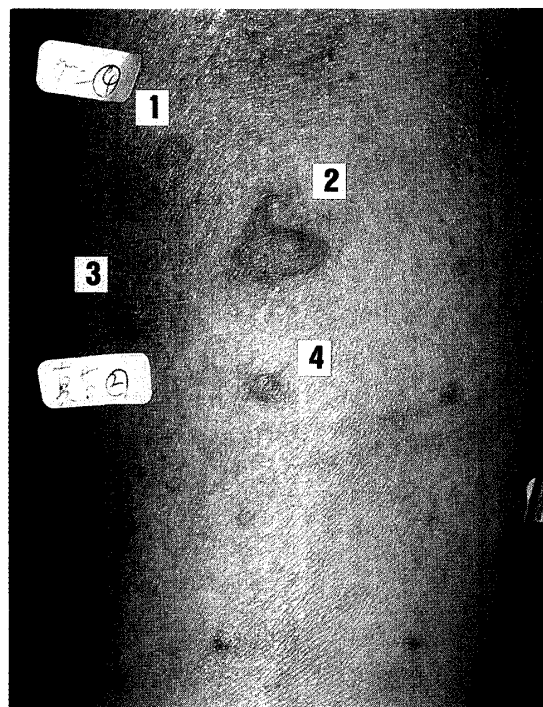


Fig. 7.

- (1) : Positive intradermal test response to mite.
 (2) : Positive Multi skit test response to mite.
 (3) : Positive intradermal test response to *Candida*.
 (4) : Positive Multi skit test response to *Candida*.
 Others : Negative to both intradermal and Multi skit tests.

しこのことから食餌抗原における皮膚テストはInに比べSc, Muが優るとはいえないと思われる。何故ならば実際の食餌抗原と検査用抗原エキスの質的な相違が環境抗原に比べて大きい、というのは調理による熱変性、消化の段階での酸変性などの修飾をうける食餌抗原をin vivo (In) であってもin vitro (RAST) であっても、生の抗原液で調べ、なおかつ両者を比較することには無理があると思われるからである。よって食餌抗原においてはRAST, 皮膚テストを問わず、それらの検査結果からのみアレルギーの診断を下すことには慎重でなければならないと思われる。

3. Mu, In, Scの有用性の比較

Muは被検部位に対する抗原のapplyの仕方から考えると皮膚テストのなかでPrに最も近いといえるが、一般的にPrはScとともに、Inに比べ陽性率が低いfalse positiveが少なく、陰性率が高いfalse negativeが多い。よってRASTとの陰性一致率は高くなるが、陽性一致率が低くなる。しかるに、MuはIn, Scに比べ4種の環境抗原すべてにおいて陰性一致率が最も高かっただけでなく、陽性一致率でもダニを除く3種の環境抗原で最も良い成績を示した。Table 10上段は各抗原におけるRASTに対するIn, Sc, Muの相関性を陽性一致率、陰性一致率、一致率、false positive, false negativeの率からその優劣の比較をまとめたものである。それぞれの率が統計学的に有意な数値 (Table 1~9)のみ列挙、比較した。皮膚テストとして

Table 1~9 Correlation between responses to different allergens obtained by the In, Mu and Sc and those obtained by RA

Table 1 Mite (Df)

		Intra dermal test n=65		Multi skit n=65		Scratch test n=327	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
RAST	Positive	45	2	40	4	188	46
	Negative	7	11	7	14	16	77
Positive response coincidence rate		83.3%		78.4%		75.2%	
Negative response coincidence rate		55.0%		56.0%		55.4%	
False positive		35.0%		28.0%		11.5%	
False negative		3.7%		7.8%		18.4%	
Overall coincidence rate		86.2%		83.1%		81.0%	
Correlation ϕ		0.636 $p < 0.005$		0.602 $p < 0.005$		0.588 $p < 0.005$	

Table 2 Cedar Japanese

		Intradermal test n=65		Multi skit n=65		Scratch test n=112	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
RAST	Positive	28	6	33	2	25	29
	Negative	10	21	5	25	7	51
Positive response coincidence rate		63.6%		82.5%		41.0%	
Negative response coincidence rate		57.8%		78.1%		58.6%	
False positive		27.0%		15.6%		8.0%	
False negative		13.6%		5.0%		47.5%	
Overall coincidence rate		75.4%		89.2%		67.9%	
Correlation ϕ		0.508 $p < 0.005$		0.785 $p < 0.005$		0.379 $p < 0.005$	

Table 3 Orchard grass

		Intradermal test n=65		Multi skit n=65		Scratch test n=37	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
RAST	Positive	19	8	18	5	10	8
	Negative	10	28	11	31	2	17
Positive response coincidence rate		51.4%		52.9%		50.0%	
Negative response coincidence rate		60.9%		66.0%		63.0%	
False positive		21.7%		23.4%		7.4%	
False negative		21.6%		14.7%		40.0%	
Overall coincidence rate		72.3%		75.4%		73.0%	
Correlation ϕ		0.437 $p < 0.005$		0.501 $p < 0.005$		0.481 $p < 0.005$	

Table 4 Ragweed

		Intradermal test n=65		Multi skit n=65		Scratch test n=64	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
RAST	Positive	9	9	13	12	13	15
	Negative	15	32	5	35	3	33
Positive response coincidence rate		27.3%		43.3%		41.9%	
Negative response coincidence rate		26.8%		9.6%		5.9%	
False positive		27.3%		40.0%		48.4%	
False negative		57.1%		67.3%		64.7%	
Overall coincidence rate		63.1%		73.9%		70.8%	
Correlation ϕ		0.168		0.449 $p < 0.005$		0.436 $p < 0.005$	

Table 5 Egg white

		Intradermal test n=65		Multi skit n=65		Scratch test n=688	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
RAST	Positive	4	13	6	11	79	86
	Negative	2	46	2	46	41	482
Positive response coincidence rate		21.1%		31.6%		38.4%	
Negative response coincidence rate		75.1%		70.8%		79.2%	
False positive		3.2%		3.4%		6.7%	
False negative		68.4%		57.9%		41.7%	
Overall coincidence rate		76.9%		80.0%		81.5%	
Correlation ϕ		0.180		0.416 $p < 0.005$		0.451 $p < 0.005$	

Table 6 Cow's milk

		Intradermal test n=65		Multi skit n=65		Scratch test n=686	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
RAST	Positive	1	6	2	5	18	47
	Negative	6	52	3	55	38	583
Positive response coincidence rate		7.7%		20.0%		17.5%	
Negative response coincidence rate		80.0%		87.3%		87.3%	
False positive		9.4%		4.8%		5.7%	
False negative		46.2%		50.0%		45.6%	
Overall coincidence rate		81.5%		87.7%		87.6%	
Correlation ϕ		0.039		0.272 $p < 0.005$		0.231	

Table 7 Soy bean

		Intradermal test n=65		Multi skit n=65		Scratch test n=216	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
RAST	Positive	5	12	3	14	17	17
	Negative	10	38	5	43	20	162
Positive response coincidence rate		18.5%		13.6%		31.5%	
Negative response coincidence rate		63.3%		69.4%		81.4%	
False positive		16.7%		8.1%		10.1%	
False negative		44.4%		63.6%		31.5%	
Overall coincidence rate		66.2%		70.8%		82.3%	
Correlation ϕ		0.049		0.097		0.377 $p < 0.005$	

Table 8 Wheat

		Intradermal test n=65		Multi skit n=65		Scratch test n=45	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
RAST	Positive	7	17	6	18	6	18
	Negative	6	35	2	39	3	18
Positive response coincidence rate		23.3%		23.1%		22.2%	
Negative response coincidence rate		60.3%		66.1%		46.2%	
False positive		10.3%		3.4%		7.7%	
False negative		56.7%		69.2%		66.7%	
Overall coincidence rate		64.6%		69.2%		53.3%	
Correlation ϕ		0.175		0.300 $p < 0.025$		0.134	

Table 9 Rice

		Intradermal test n=65		Multi skit n=65		Scratch test n=144	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
RAST	Positive	5	22	7	20	6	6
	Negative	3	35	2	36	6	126
Positive response coincidence rate		16.7%		24.1%		33.3%	
Negative response coincidence rate		58.3%		62.1%		91.3%	
False positive		5.0%		15.6%		4.3%	
False negative		11.6%		3.4%		33.3%	
Overall coincidence rate		61.5%		66.2%		91.7%	
Correlation ϕ		0.159		0.295 $p < 0.025$		0.455 $p < 0.005$	

望ましいのは陽性一致率が高くかつ false positive が低い、陰性一致率が高くかつ false negative が低い、つまり鋭敏性と特異性とのバランスがとれた上で一致率が高いことである。このことをふまえて In, Mu, Sc 3 者の優劣の比較のため、試みに各々の有用性の数値化を行った (Table 10 下段)。統計学的に 3 者比較が可能な項目では陽性一致率、陰性一致率、一致率の高い順に 3 点、2 点、1 点、2 者比較では 2 点、1 点、RAST との相関を有さないものは 0 点、相関性を有するのが 1 者のみの場合は平均点である 2 点とした。false positive, false negative は低いほうから順に 3 点、2 点、1 点とした。よって合計点が高い方が皮膚テストとして優秀であることの指標になるかと思われる。

る。

その結果、統計学的に 3 者比較の可能なダニ、スギ、カモガヤにおいても、また環境抗原合計、食餌抗原合計においても Mu は陽性一致率、陰性一致率、一致率、false negative において最も優秀で、環境抗原での false positive において Sc に劣るものの、鋭敏性と特異性のバランスのとれた最も有用な皮膚テストと思われる。

以上より Multi skit はその機構上、皮膚テストにおいて最も問題である施行者による結果のばらつき、危険性のほとんどない、簡便、的確なアレルゲン検索のスクリーニング器具として期待できるものと思われる。

Table 10 Correlation between RA and In, Mu and Sc

	Positive response coincidence rate	Negative response coincidence rate	Overall coincidence rate	False positive	False negative	
Mite (Df)	I > M > S	M > S > I	I > M > S	I > M > S	S > M > I	
Cedar Japanese	M > I > S	M > S > I	M > I > S	I > M > S	S > I > M	
Orchard grass	M > I > S	M > S > I	M > S > I	M > I > S	S > I > M	
Ragweed	M > S	M > S	M > S	M > S	S > M	
Egg white	S > M	S > M	S > M	S > M	M > S	
Cow's milk	M	M	M	M	M	
Soy bean	S	S	S	S	S	
Wheat	M	M	M	M	M	
Rice	S > M	S > M	S > M	M > S	S > M	
Score	3 > 2 > 1	3 > 2 > 1	3 > 2 > 1	1 > 2 > 3	1 > 2 > 3	
	Correlation (—) 0			Correlation (—) 0		Grand total
Mite (Df)	M=8	M=9	M=8	S=9	M=8	M=38
Cedar Japanese	I=7	S=6	I=6	M=5	I=7	I=27
Orchard grass	S=3	I=3	S=4	I=4	S=3	S=25
Subtotal						
Enviromental allergen	M=10	M=11	M=10	S=11	M=10	M=47
	I=7	S=7	I=6	M=6	I=7	S=31
Subtotal	S=4	I=3	S=5	I=4	S=4	I=27
Food allergen	M=6	M=6	M=6	M=7	M=7	M=32
	S=6	S=6	S=6	S=5	S=5	S=28
Subtotal	I=0	I=0	I=0	I=0	I=0	I=0

The upper half of the table compares the In, Mu and Sc in terms of the positive and negative response coincidence rates. Overall coincidence rates and false-positive and false-negative responses. The lower half of the table shows quantitative (scored) comparisons.

文 献

- 1) 伊藤幸治, 須甲松伸, 宮本昭正, 小林節雄, 中澤次夫, 他: 昆虫, ダニアレルギーディスクを用いた RAST の有用性の検討. アレルギー 38, 413-422, 1989.
- 2) スクラッチ研究班(班長: 松村龍雄): スクラッチ(掻破)反応一術式の検討および陽性判定基準について. アレルギー 21, 50-63, 1972.
- 3) 石崎 達, 奥田 稔, 小林節雄, 信太隆夫, 高島宏哉, 他: 診断用アレルギーエキスをにおける臨床上の意義の再検討. 診断と治療 74, 161-186, 1986.
- 4) 宮本昭正, 海野徳二, 奥田 稔, 形浦昭克, 可部順三郎, 他: アレルギースクラッチエキスを「ダニ」, 「ヨモギ花粉」および「チモシー花粉」の有用性および安全性に関する臨床学的検討について. 基礎と臨床 15, 298-308, 1981.
- 5) 油井泰雄, 宮本裕一, 西村 浩, 清水章治, 信太隆夫: RAST によるアトピー性アレルギーの診断, 特に花粉抗原を中心として. アレルギー 25, 493-502, 1976.
- 6) 石崎 達: 即時皮内反応一陽性判定基準を中心にして. アレルギー 12, 14-32, 1963.
- 7) 中島香代子: ハウスダスト・ダニ鼻アレルギーにおける皮膚テストの検討. アレルギー 39, 410-417, 1990.

SIMPLE ALLERGEN SKIN TEST DEVICE MULTI SKIT (TENTATIVE NAME)

Michiaki Miyano, Yukihiro Kato, Takahiro Otsuka, Noritaka Saeki and Yasuaki Tokuda

Department of Dermatology, Tokyo Medical College

We have developed a device tentatively named Multi Skit (Mu), a simple allergen test device, in order to conduct the skin test safely, accurately and conveniently. The utility of this device was evaluated by determining how the results obtained by the intradermal test (In) and Mu were correlated with those obtained by IgE RAST (RA) in 65 AD patients. RA values concerning nine antigens were compared to results obtained by the In and Mu in terms of the positive and negative response coincidence rates, overall coincidence rates, and false-positive and false-negative response rates. The correlation between RA data obtained from the literature and the results of the scratch test (Sc) was also evaluated. The results of In and RAST values showed no correlation regardless of the food antigen used. Mu and RAST values showed correlation with respect to all 4 food antigens except soy-bean, resulting in overall coincidence rates of 66.2 to 87.7%, which were higher than those concerning the Sc. With respect to false-positive responses to environmental antigens, the rate obtained by Mu was higher than that by the Sc, but it was lower than that by the In. However, Mu was the most excellent test with respect to the other indices, i.e., positive and negative response coincidence rates, overall coincidence rates (73.9~89.2%) and false-negative responses. The mechanism of Mu makes it possible to minimize variations from one investigator to another, and the major drawback of all other skin tests. Mu is a safe and convenient screening skin test device which provides accurate and specific test results.
