

アレルギー反応から見た高齢者気管支喘息の特徴

国立相模原病院アレルギー科

秋山一男 前田裕二 田部一秋 金子富志人
 早川哲夫 長谷川真紀 田所憲治 三田晴久
 信太隆夫 宮本昭正

我が国における成人気管支喘息の30%を占める高齢者喘息患者(60歳以上)の特徴をアレルギー反応の観点から検討した。高齢者喘息患者においては、1. 即時型皮内反応陰性例が多く、陽性例においても一人あたりの陽性抗原数は少ない。2. ハウスダスト、ダニ、スギ等主要な抗原に対する即時型皮内反応陽性率は年齢とともに減少し、高齢者では著減する。3. カンジダに対する即時型皮内反応陽性率は年齢による変動は少なく、高齢者ではかえって増加する。50歳以上では陽性率第1位であり、カンジダ単独陽性例が多い。4. 皮内反応陽性例における血中IgE抗体の陽性頻度、吸入誘発反応・眼反応陽性頻度、末梢白血球ヒスタミン遊離反応陽性頻度は若年喘息群と変わらない。以上の事実から、高齢者喘息ではアトピー型関連喘息の頻度は少ないが、その内容は若年者と変わらない(カンジダを除く)。しかし、高齢者喘息においては加齢により新たにアトピー素因を獲得する可能性を含めて、若年喘息群とは別の観点からアレルギー反応を考えることが必要と思われる。

Key words: bronchial asthma in the elderly — bronchial provocation test — conjunctival provocation test — intradermal skin test — RAST

はじめに

わが国の人口に占める高齢者の割合の増加に伴って、気管支喘息患者においても高齢者の頻度が増加している。そこで高齢者喘息の実態を明らかにするための一助としてアレルギー反応の面から高齢者喘息の特徴を検討した。

対象と方法

国立相模原病院アレルギー科を受診中、あるいはかつて受診し、アレルギー学的諸検査を実施した60歳以上の気管支喘息患者。また、59歳以下の気管支喘息患者において実施したアレルギー学的諸検査の結果も比較対照する為に検討した。対象症例数は諸検査ごとに異なるが、全対象症例数、()内60歳以上の対象症例数の順に、皮膚反応8668名(1070)、眼反応603(188)、吸入誘発反応381(22)、RAST 517(121)、末梢白血球ヒスタミン遊離反応42(12)であった。アレルギー

学的検査としては、①皮膚反応：当院でルーチン検査として実施している方法にのっとり主要な約35種のアレルゲンを用いた皮内反応で15～30分後の即時型反応と24時間後の遅延型反応を検討した。②眼反応：1：10ハウスダスト抗原液、1：100スギ花粉抗原液、1：400その他の花粉抗原液、1：400カンジダ抗原液を使用し、皮膚反応実施時に行った。③吸入誘発反応：日本アレルギー学会の標準法¹⁾に則った当院のルーチン法で実施した。④血中総IgE値、抗原特異的IgE抗体価：それぞれRIST法、RAST法によった。⑤末梢白血球ヒスタミン遊離反応：全血を用いたペーパーディスク法²⁾にて実施した。使用した抗原はハウスダスト、コナヒョウヒダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、卵白、牛乳、ソバ、大豆、小麦、アスペルギルス、カンジダ、アルテルナリアの14種であった。

結 果

1. 即時型皮内反応陽性抗原数

Fig. 1に高齢者喘息1070名に実施した約35種のアレルゲンに対する皮内反応において即時型反応陽性を示した抗原数と患者頻度を示す。すべての抗原に陰性

Received: April 28, 1993

Accepted: October 8, 1993

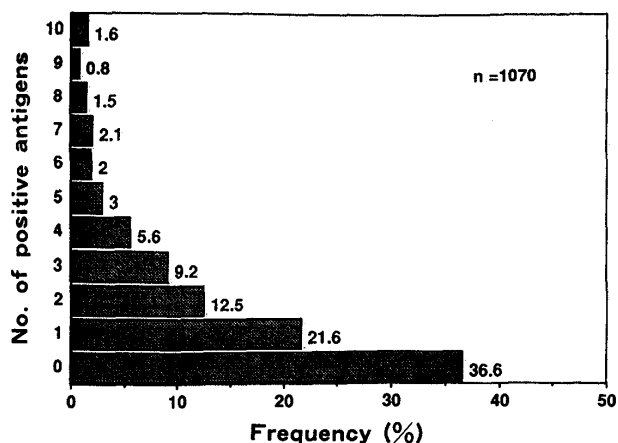


Fig. 1. Frequency of number of positive antigens in the immediate intradermal skin response among 1070 elderly asthmatic patients.

であった患者の頻度は36.6%であり、順に1抗原のみが21.6%、2抗原が12.5%、3抗原が9.2%となり、多数の抗原に陽性を示す頻度は非常に少ない。

2. 即時型皮内反応陽性抗原の年代別頻度

Fig. 2 に1976年から1989年までの14年間に当院で実施した皮内反応受検者8668名の皮内反応受検時の年齢別にみた主なアレルゲンに対する即時型反応の陽性率を示す。アトピー型の主要抗原であるハウスダスト

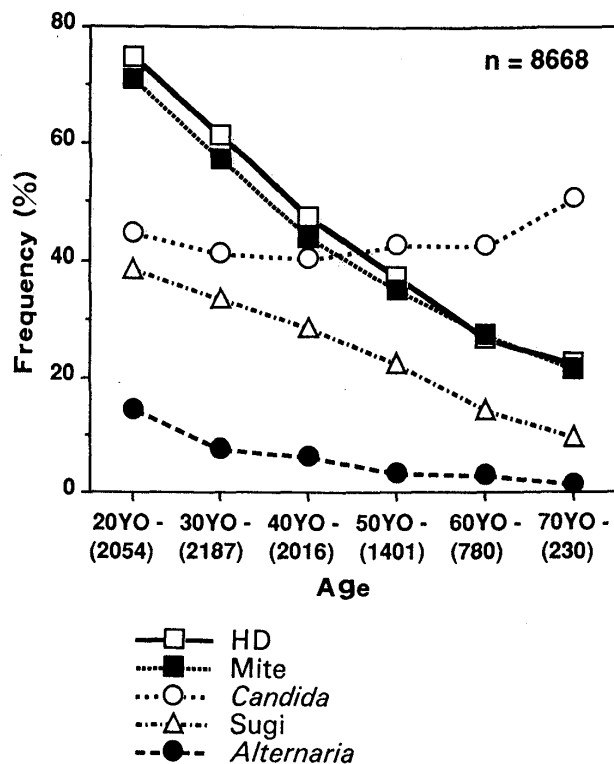


Fig. 2. Frequency of positive immediate intradermal skin response to major antigens at the different age groups. No. in parenthesis shows the number of patients examined.

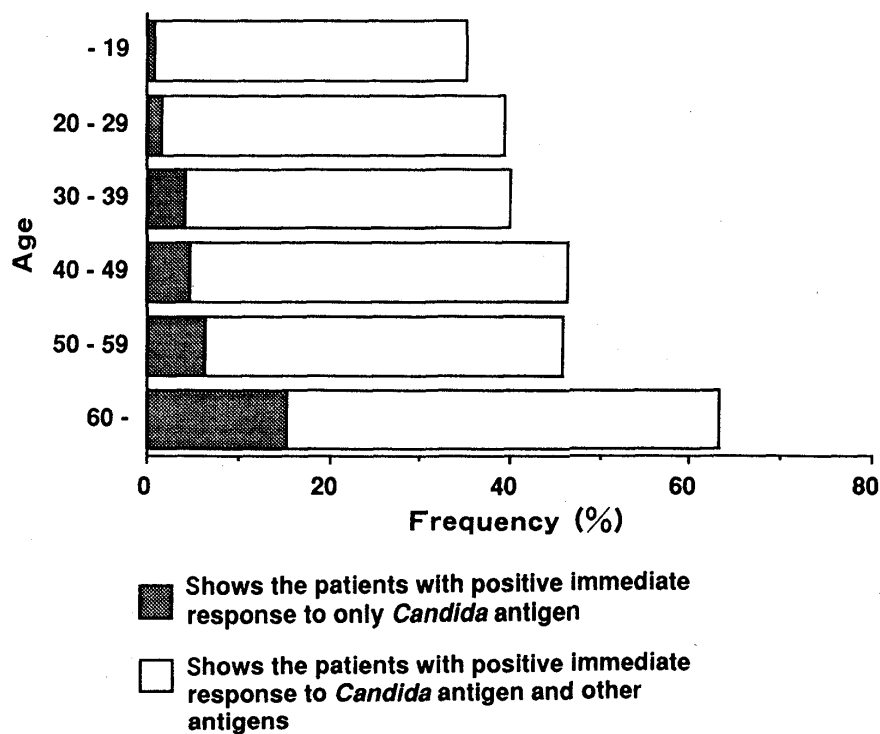


Fig. 3. Frequency of positive immediate intradermal skin response to *Candida* antigen.

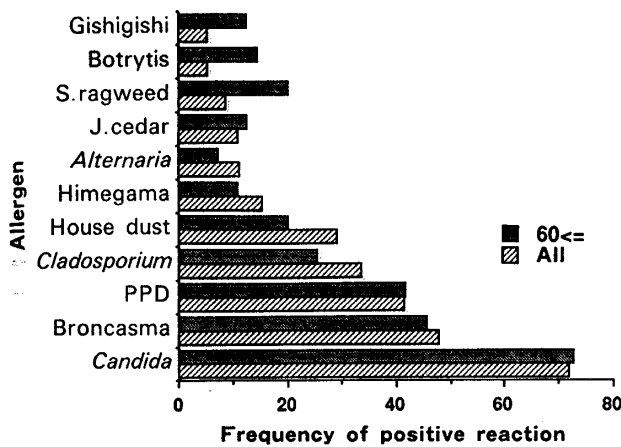


Fig. 4. Allergens showing positive delayed intradermal response among elderly asthmatics (older than 60 years old) and all patients tested.

およびダニは20歳代では70%以上の陽性率を示すが、年齢とともに低下し、高齢者では20%台となる。花粉抗原の代表としてのスギ、また真菌抗原の中でアトピー型抗原の代表と考えられるアルテルナリアに対しても同様に高齢者では著しく減少する。一方、ヒト皮膚、粘膜常在真菌であるカンジダは年齢による変動はなく、高齢者ではかえって増加し、50歳代以上ではハウスダスト、ダニをぬき即時型反応陽性頻度のトップとなる。

3. カンジダ皮内反応陽性率の年代別頻度

高齢者での即時型皮内反応の陽性率第1位を示すカンジダに対する年代別陽性頻度を Fig. 3 に示す。20歳以下では40%以下であるが、年齢とともに漸増する。特に濃いバーで示すカンジダ単独陽性例（皮内反応に用いた全抗原のうちカンジダのみに即時型陽性を示した患者）は20歳以下では0.9%であるのに対して、高齢者では15.4%であった。

4. 遅延型皮内反応陽性頻度

各種抗原に対する24時間後の遅延型皮内反応の陽性頻度を高齢者と全受検者で比較した (Fig. 4)。両群ともカンジダが約70%陽性で最も多く、次いでブロンカスマ、PPD、クラドスポリウム、ハウスダストの順で差はみられなかった。

5. IgE 抗体陽性頻度

即時型皮内反応陽性抗原について実施した IgE RAST の陽性頻度を示す。Fig. 5 は抗ダニ IgE 抗体の年代別陽性頻度を示す。若年者では皮内反応陽性例はそのほとんどが抗ダニ IgE 抗体を持っているが、その頻度は年齢とともに減少し50歳代では陽性率は50%と

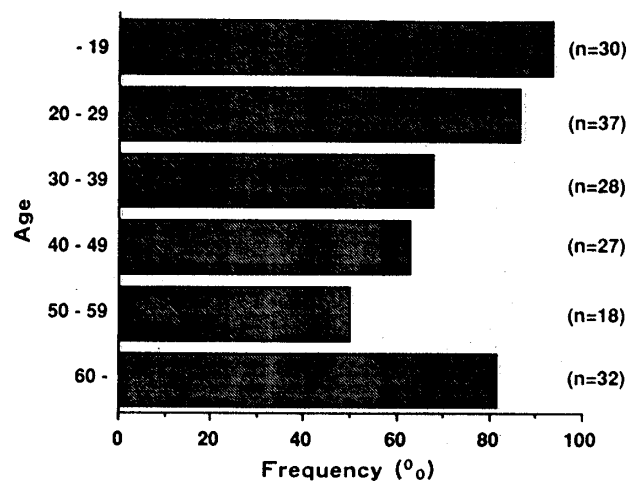


Fig. 5. Frequency of RAST positive patients among skin-positive patients to mite antigen.

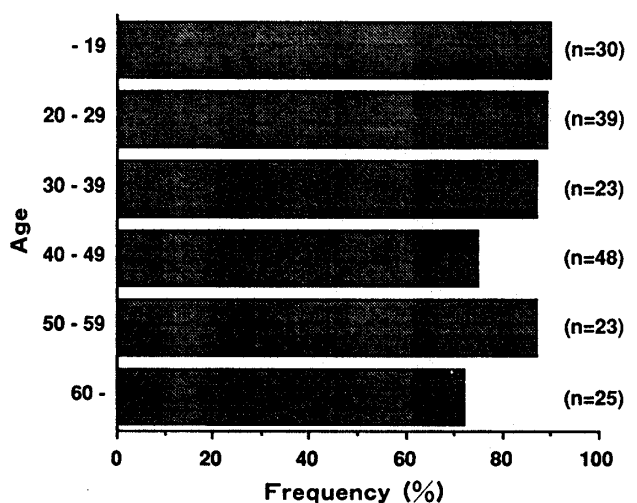


Fig. 6. Frequency of RAST positive patients among skin-positive patients to Japanese cedar pollen antigen.

低下する。しかし高齢者ではその頻度が81.3%と増加し若年者とはほぼ同様となる。この傾向は抗ハウスダスト IgE 抗体でも同様である。Fig. 6 はスギ即時型皮内反応陽性者における抗スギ IgE 抗体の頻度を示すが、高齢者でやや低下するものの顕著な差は見られない。他の花粉抗原、カンジダを除く真菌抗原でも同様であった。カンジダでは Fig. 7 に示すように (20歳代での突出があるが) 即時型皮内反応陽性者での IgE 抗体陽性頻度は高齢者ほど高くなる傾向があり他の抗原とは異なった動向をとる。

6. HD 吸入誘発試験陽性率

Fig. 8 はハウスダスト即時型皮内反応陽性者381名（この内60歳以上は22名）に実施したハウスダスト吸入

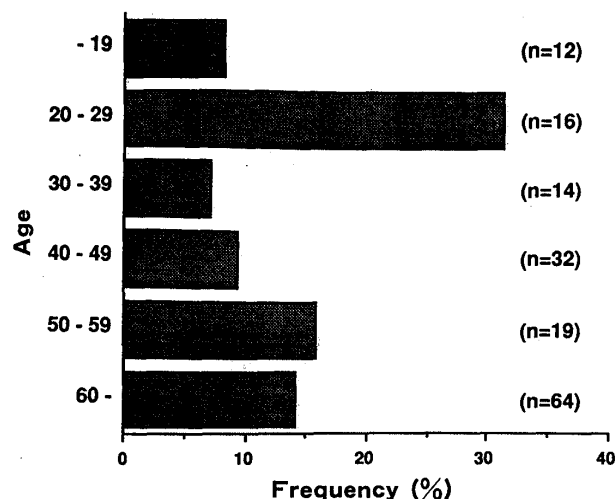


Fig. 7. Frequency of RAST positive patients among skin-positive patients to *Candida* antigen.

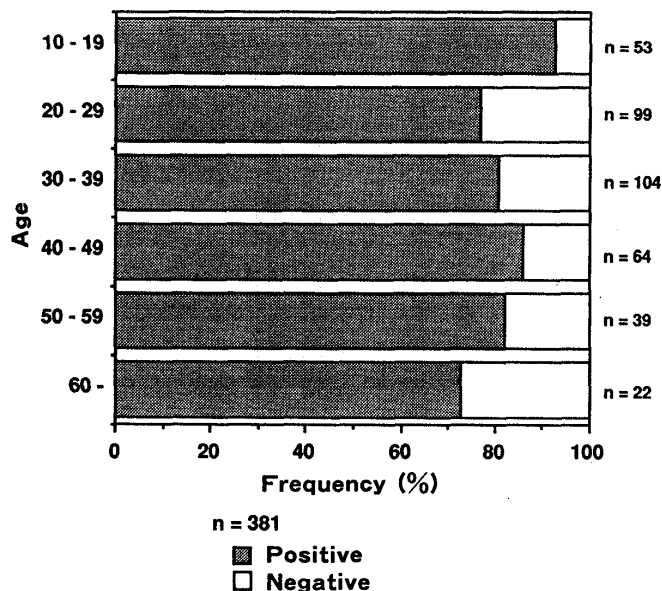


Fig. 8. Frequency of positive bronchial provocation response to house dust antigen among skin-positive patients.

誘発試験の即時型反応陽性頻度を示す。10歳代では90%を越えているが、高齢者においても70%以上の陽性率を示し、20歳代とほぼ同様である。

7. 眼反応陽性率

当院においては過去の経験から、喘息の原因抗原決定のための検査として、患者への負担の軽減という点から吸入誘発試験の前に眼反応を実施している。ハウスダスト、真菌抗原では、眼反応陽性例は皮膚反応、RAST 陽性と併せることにより、その95%以上が吸入誘発試験陽性となるため、最近、これらの抗原に関

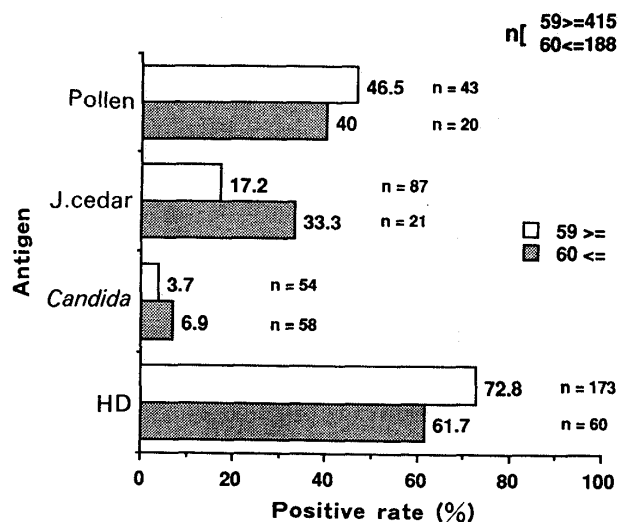


Fig. 9. Frequency of positive conjunctival provocation response among skin-positive patients.

Table 1 The relationship between the results of histamine release from peripheral leukocytes by 14 antigens and RAST

Age group	RAST		+	-	
	HRT				
	20~40	+	20	16	
	-	5	141		

$H\oplus / R\oplus$	80.0%
$H\ominus / R\ominus$	89.8%
n=13	

40~60	RAST		+	-	
	HRT				
	+	22	8		
	-	7	201		

$H\oplus / R\oplus$	75.9%
$H\ominus / R\ominus$	96.2%
n=17	

60~	RAST		+	-	
	HRT				
	+	13	5		
	-	4	146		

$H\oplus / R\oplus$	76.5%
$H\ominus / R\ominus$	96.7%
n=12	

しては眼反応陽性例を吸入試験をすることなしに原因抗原と診断している³⁾⁴⁾。この眼反応の結果を高齢者群(188例)と若年者群(415例)で比較したのが Fig. 9 であるが、抗原によりいくぶんのばらつきがあるが、少なくとも高齢者で低下している事実はない。

8. 末梢血白血球ヒスタミン遊離反応

患者末梢血白血球を用いた14種抗原によるヒスタミン遊離反応の結果を年代別に RAST 陽性、陰性抗原で

検討した。Table 1 に示すように上から順に20～40歳、40～60歳、60歳以上の高齢者の結果であるが、RAST陽性抗原を用いたヒスタミン遊離反応陽性抗原の割合(H+/R+)及びRAST陰性抗原によるヒスタミン遊離反応陰性の割合(H-/R-)ともに抗原によりいくぶんのばらつきがあるが、少なくとも高齢者で低下している事実はない。

考 察

我が国における成人気管支喘息の約30%を占める高齢者喘息患者(60歳以上)⁵⁾の特徴をアレルギー反応の観点から検討した。アレルギー学的検査のスクリーニングとして実施している主要抗原約35種による皮内反応では高齢者喘息患者の36.6%がすべての抗原に対して陰性であったが、当院での喘息患者全体での即時型皮内反応全陰性率は10～15%であり、高齢者喘息患者において陰性者が多いことは明らかであろう。ちなみにプレドニゾロン10mg/日以上服用している難治性喘息患者での陰性率は32.6%であった⁶⁾。高齢者で陰性者が多い理由として高齢者では加齢による非特異的な皮膚の反応の低下があるのではないかと考えられる。加齢によってはヒスタミンに対する皮膚の反応性は低下しないといわれているが⁷⁾⁸⁾、一方高齢者では α -IgEや非特異的ヒスタミン遊離物質であるcompound 48/80による皮膚反応が低下しているといわれ、すなわちマスト細胞の反応性の低下による可能性は考えられる⁷⁾。しかしながら今回末梢血好塩基球と組織マスト細胞との違いによるかもしれないが14種抗原によるHRTとRASTとの一致率でみると高齢者群と若年者群とでは差がみられなかった(Table 1)。一般にIgE、IgE抗体の産生は年齢とともに低下することが知られているが⁷⁾⁹⁻¹¹⁾、高齢者群では、いわゆる内因型ないしは感染型が多いと考えるべきか、あるいは現在知られている主要抗原以外の原因抗原の関与があるのか等も考慮しなければならない。平成元年に実施された成人喘息実態調査では60歳以上の高齢者喘息患者においてはその90%以上が成人発症であり若年成人喘息に比べて明らかに感染型が多いことが示されている¹²⁾。

即時型皮内反応陽性率の年代別頻度では、いわゆる外因性、アトピー抗原の代表であるハウスダスト、ダニ、スギ、アルテルナリアはFig. 2に明らかなように

加齢とともにその頻度は減少していくが、ヒト皮膚、粘膜常在真菌であるカンジダのみは特異的なパターンをとる。すなわち加齢による変動はほとんどなく、かえって高齢者で陽性頻度が増加している。しかもFig. 3にみられるように高齢者ではカンジダのみに陽性を示す患者が若年者に比べて多い。さらにFig. 7に示すようにカンジダ即時型皮内反応陽性者でのカンジダ特異的IgE抗体陽性の頻度は高齢者で高い。我々はカンジダ、特に*Candida albicans*が分泌する特異的酵素であるacid proteaseがカンジダに対するアトピー反応の重要な抗原であることを示してきたが¹³⁾、高齢者喘息においては、カンジダのようなヒト皮膚、粘膜常在菌に対するI型アレルギー反応も原因として考慮する必要があると考えられる。Fig. 7で20歳代の突出の理由は不明であるが、若年者の症例数が少ないこともあり今後症例数を増やして検討する必要がある。

ダニ、ハウスダスト即時型皮膚反応陽性者における抗ダニ、ハウスダストIgE RASTの年代別陽性頻度は、加齢とともに減少してくるが、60歳以上の高齢者になるとかえって増加し若年者の陽性頻度に近づく(Fig. 5)。スギでは加齢による変動は見られない。すなわち即時型皮膚反応陽性例におけるIgE抗体の関与は加齢の影響を受けないと考えられる。ダニ、ハウスダスト即時型皮膚反応陽性例での加齢によるIgE抗体陽性率の減少の理由として、①IgE以外たとえばIgG1、IgG4抗体の関与、②low affinity IgE抗体の関与、すなわちin vitroでのIgE抗体測定法であるRAST法では洗浄の過程でlow affinityのIgE抗体は抗原との結合が離れてしまうために測定されないという可能性、③非特異的反応、等が考えられる。ただし、上記の内①については抗ダニIgE RAST score 0の若年者(30歳以下)と中高年者(46歳以上)とでは抗ダニIgG4抗体値に差がないという報告があり⁸⁾、IgG4抗体の関与については否定的であるが、一方、小栗栖らは、加齢に伴い、特に中高年発症型気管支喘息患者ではダニに比しカンジダに対する抗体産生がIgEよりもIgG、IgG1優位となることを示している¹⁴⁾。即時型皮膚反応と血中抗体との関係については今後の検討が更に必要である。②についてはマウスの実験ではあるが、高齢マウスにおいてはDNPに対するIgE抗体のavidityが若年マウスに比べて低いことが知られている¹⁵⁾。一方、高齢者においてダニ即時型皮膚反応陽性率は低下するが、皮膚反応陽性者に占めるIgE抗体陽性頻度が再び増加する理由も不明である。RAST陽

性の高齢者喘息群の中でアトピー家族歴、合併症などいわゆるアトピー素因を持たない患者が約10%程度みられるが、前述のようにカンジダに対するアレルギー反応が高齢者において頻度が高いことなどを併せ考えると、高齢者喘息群においては大気汚染等の環境要因の影響によるアジュバント作用など加齢により新たにアトピー素因を獲得する可能性を含めて、若年群あるいは中年群とは別の観点からアレルギーを考えることが必要と思われる。

結 語

高齢者喘息患者のアレルギー反応からみた特徴は、

1. 即時型皮膚反応陰性例が多く、陽性例においても一人あたりの陽性抗原数は少ない。
2. ハウスダスト、ダニ、スギ等主要な抗原に対する即時型皮膚反応陽性率は年齢とともに減少し、高齢者では著減する。
3. カンジダに対する即時型皮内反応陽性率は年齢による変動は少なく、高齢者ではかえって増加する。50歳以上では陽性率第1位であり、カンジダ単独陽性例が多い。
4. 以上、高齢者においては即時型皮内反応陽性頻度は明らかに低下するが、皮内反応陽性例における血中IgE抗体の陽性頻度、吸入誘発反応・眼反応陽性頻度、末梢白血球ヒスタミン遊離反応陽性頻度は、若年者と変わらない。

本研究の一部は第3回日本アレルギー学会春季臨床集会で発表した。

文 献

- 1) 牧野荘平, 小林節雄, 宮本昭正, 信太隆夫, 高橋昭三, 他: 気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法. アレルギー 31, 1074-1076, 1982.
- 2) 田所憲治, 三田晴久, 秋山一男, 早川哲夫, 長谷川真紀, 他: RAST用ペーパーディスクを抗原とする全血ヒスタミン遊離試験の臨床的検討—皮内テスト, RAST, 眼反応との相関. アレルギー 40, 1477-1484, 1991.
- 3) 秋山一男, 油井泰雄, 信太隆夫: 真菌喘息の研究—皮内反応, radioallergosorbent test, 眼反応, 吸入誘発反応間の相関の検討. アレルギー 29, 74-84, 1980.
- 4) 油井泰雄: アレルゲン吸入誘発試験. アレルギーの臨床 20, 49-53, 1983.
- 5) 秋山一男, 饗庭三代治, 柳川 洋, 吉良枝郎, 三上理一郎: 我が国における成人気管支喘息の実態. 日胸疾会誌 29, 984-992, 1991.
- 6) 秋山一男: 難治性気管支喘息の病因—アレルゲン—. 第12回六甲カンファレンス「難治性喘息をめぐって」(宮本昭正, 長野 準, 小林節雄, 中島重徳編集). ライフサイエンス出版, 東京, pp.72-85, 1992.
- 7) Delespesse, G., De Maubeuge, J., Kennes, B., Nicaise, R. and Govaerts, A.: IgE mediated hypersensitivity in ageing. *Clin. Allergy* 7, 155-160, 1977.
- 8) 前田裕二, 安枝 浩, 油井泰雄, 信太隆夫: 室内塵ダニ喘息におけるIgE濃度, 末梢白血球からのヒスタミン遊離およびヒスタミン, アセチルコリンの組織の反応性に及ぼす加齢の影響. アレルギー 36, 1037-1046, 1987.
- 9) Hanneuse, Y., Delespesse, G., Hudson, D., De-Halleux, F. and Jacques, J.M.: Influence of ageing on IgE-mediated reactions in allergic patients. *Clin. Allergy* 8, 165-174, 1978.
- 10) Barbee, R.A., Halonen, M., Lebowitz, M. and Burrows, B.: Distribution of IgE in a community population sample; correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68, 106-111, 1981.
- 11) Stoy, P.J., Roitman-Johnson, B., Walsh, G., Gleich, G.J., Mendell, N., et al.: Aging and serum immunoglobulin E levels, immediate a skin tests, and RAST. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68, 421-426, 1981.
- 12) 秋山一男, 三上理一郎, 可部順三郎, 江頭洋祐, 岩田猛邦, 他: 成人気管支喘息の新しい分類の提唱. 一小児発症喘息, 成人発症喘息, 成人再発喘息. アレルギー 41, 727-738, 1992.
- 13) 秋山一男, 安枝 浩, 三田晴久, 柳原行義, 金子富志人, 他: *Candida albicans* が分泌する acid protease に対するアレルギー反応. アレルギー 42, 1628-1632, 1993.
- 14) 小栗栖和郎, 高橋 清, 宗田 良, 荒木雅史, 角南宏二, 他: 成人喘息におけるIgGサブクラス抗体に関する研究 第2報 気管支喘息の重症難治化とIgG抗体に及ぼす加齢の影響について. アレルギー 41, 7-14, 1992.
- 15) Fujiwara, M. and Kishimoto, S.: IgE antibody formation and aging. I. Age-related changes in IgE antibody formation and avidity for the DNP-determinant in mice. *J. Immunol.* 123, 263-268, 1979.

ALLERGIC CHARACTERISTICS OF BRONCHIAL ASTHMA IN THE ELDERLY

Kazuo Akiyama, Yuuji Maeda, Kazuaki Tabe, Fujito Kaneko, Tetsuo Hayakawa, Maki Hasegawa,
Kenji Tadokoro, Takao Shida and Terumasa Miyamoto
Allergy Section, National Sagamihara Hospital

Allergic characteristics were investigated in asthma patients older than 60 years of age. Among these asthmatic patients: 1. About 37% showed negative immediate skin response to all antigen extracts tested. 2. The frequency of positive immediate skin response to house dust, house dust mite, Japanese cedar and *Alternaria* decreased with aging. 3. There was no difference in the frequency of positive immediate skin response to *Candida* antigen among patients in different age groups. *Candida* was the antigen that most frequently produced positive immediate skin response among the patients over 50 years old. 4. There was no difference between skin-positive elderly asthmatics and young asthmatics in the frequency of positive IgE antibody titer, bronchial response, conjunctival response and histamine release from peripheral leukocytes by specific antigens. These findings show that atopic asthmatics are less frequently found in elderly asthmatic patients than in young patients. Nevertheless, there is no difference in the characteristics of atopy, except in the response to *Candida* antigen.
