

成人気管支喘息患者におけるネコアレルギーの臨床的重要性について —吸入誘発試験の成績—

国立相模原病院リウマチ・アレルギーセンター臨床研究部内科

前田裕二 村上恵理子 秋山一男 長谷川眞紀
早川哲夫 金子富志人 宮本昭正

ネコに感作されている40例の成人喘息患者を対象としてネコの喘息における臨床的な意義を検討するために吸入誘発試験を行った。即時型 (IAR) および遅発型 (LAR) いずれかの反応は40例中29例にみられた。IARのみがみられた例は12例 (30%), LARのみは7例 (17.5%), 二相性反応 (DAR) は10例 (25%), 反応がみられなかった例は11例 (27.5%) であった。各反応群における年齢, 吸入前 $FEV_{1.0}$ %, %MMF, ネコ上皮への RAST スコアおよびアセチルコリンによる気道過敏性の閾値の常用対数値はいずれの2群間においても統計学的には有意差はみられなかった。ネコとの接触歴がLAR群では14%と他の2群 (DARでは78%, 無反応群では70%) よりも有意に低い率であった。ラストスコアが高くかつ気道過敏性が亢進している例は他の二群よりもDAR群に多くみられた。喘息反応はネコとの接触歴がある患者では15/22 (68.2%) に, 接触歴のない例では10/16 (62.5%) にみられ出現率は同じであった。以上の成績から小児のみではなく成人においてもネコアレルギーは重要であると考えた。

Key words: adult asthmatics — bronchial provocation test — cat — RAST

はじめに

ペットは室内塵と同様に日常的に接触するアレルギーである。とくにイヌ・ネコはペットの中でもっとも飼育される機会が多い。イヌ・ネコへの皮膚試験の成績では一般にネコはイヌよりも感作頻度が高いことが報告されている^{1)~3)}。このことはネコアレルギーはイヌのそれよりも感作力が強い可能性を示唆している。ネコはイヌとは異なり屋内で飼育されることが普通であり, このためにネコアレルギーへの曝露はイヌよりもより日常的と考えられる。以上の二点を考えると喘息のアレルギーとしてネコは重要なものであることが予想される。しかし, これまではネコによる喘息の報

告は症例報告^{4)~9)}にとどまり, 特に成人では喘息の起因アレルギーとしては多いものではないとされていた⁸⁾⁹⁾。しかし, 皮膚試験でみたこれまでの成績^{1)~3)}および著者等の成績でも¹⁰⁾決して稀なアレルギーとは考えられない。特に飼育者のみを対象とした場合の皮内反応の成績では感作率はさらに高率であり, 特異的IgE抗体価を有する例もまた多い¹⁰⁾。そこで, ネコへ感作されている成人喘息患者を対象としネコアレルギーがどの程度喘息発作の誘因として重要なのかを吸入誘発試験により検討した。

対象と方法

皮内試験 (Hollister 社製のネコ上皮アレルギー1000倍液), 特異的IgE検査からネコに感作されている成人喘息患者40例を対象とした。内訳は男性17例, 女性23例である。ネコとの接触歴は過去あるいは現在有しているものは22例, 無いものは16例, 確認できなかった例が2例である。ここでいう接触歴とは身近にネコがいて接触する機会が多少でもあるものとした。例えば, 自分の家ではネコを飼育していなくても, 実家ではネコを飼育しているために接触の機会があるという

Received: June 19, 1994

Accepted: September 19, 1994

Abbreviations: BPT bronchial provocation test; DAR dual asthmatic response; $FEV_{1.0}$ forced expiratory volume in one second; IAR immediate asthmatic response; IgE immunoglobulin E; LAR late asthmatic response; PC_{20} provoking concentration of twenty percent fall in $FEV_{1.0}$; PER peak expiratory flow rate; RAST radioallergosorbent test; %MMF percent of mean maximum expiratory flow

例も接触歴ありとした。

気管支吸入誘発試験 (BPT) の方法および即時型喘息反応 (IAR) の判定はアレルギー学会の標準案¹¹⁾に従った。使用したネコアレルギーエキ스는 Hollister-Stier 社製のネコ上皮アレルギーからグリセリンを除去し20倍エキスとして4°C冷所保存したものを用時に希釈調整して使用した。全例朝の9時より開始し、即時型喘息反応の有無を判定後帰宅させた。以後の呼吸機能の推移はピークフローメーターにより患者自身が自己測定するように指導した。

遅発型喘息反応 (LAR) は以下のようにして検討した。試験前日および2日前と検査当日にミニライトのピークフローメーターにより朝9時から就寝まで、原則として1時間ごとにピークフロー値 (PER) の自己測定を実施しこの値の推移から LAR の有無を判定した。PER の測定は各測定時間に3回実施し最も高い値をその時間の値とした。遅発型喘息反応は吸入試験開始4時間後から認められ、5時間後～7時間後に PER が低下する例が最も多くみられた。したがって LAR の陽性基準は吸入3時間以後に PER の低下がみられ、試験前値より15%以上低下し、かつ試験前日および2日前のコントロールにはそのような低下がみられ

ない場合とした。コントロールの測定が1日しか行われていない場合は1日のみの対照から判定した。最高濃度は100倍液とし、この濃度の吸入においても IAR がみられない場合を IAR 陰性とし、それ以上の濃度については吸入は施行しなかった。アセチルコリンによる気道過敏性試験はアレルギー学会の標準案に従った。なおアレルギーによる遅発型喘息反応出現による気道過敏性の亢進への影響を考慮し、吸入誘発試験はアセチルコリンによる吸入誘発試験の後に実施した。その時間的な間隔はおよそ2カ月以内である。

統計学的な検討はロータス1-2-3実用医学統計 (Lotus 1-2-3 Family ソフト, Version 2, 南江堂) により行った。検査値については対応のない2群間の検定、 χ^2 検定で行い、ネコとの接触歴の有無は母比率の差の検定を両側検定で行った。危険率が5%以下の場合を有意と判定した。

成績

PER の推移から IAR のみ (I 群, 例を Fig. 1 に示す), LAR のみ (L 群, Fig. 2), 二相型喘息反応群

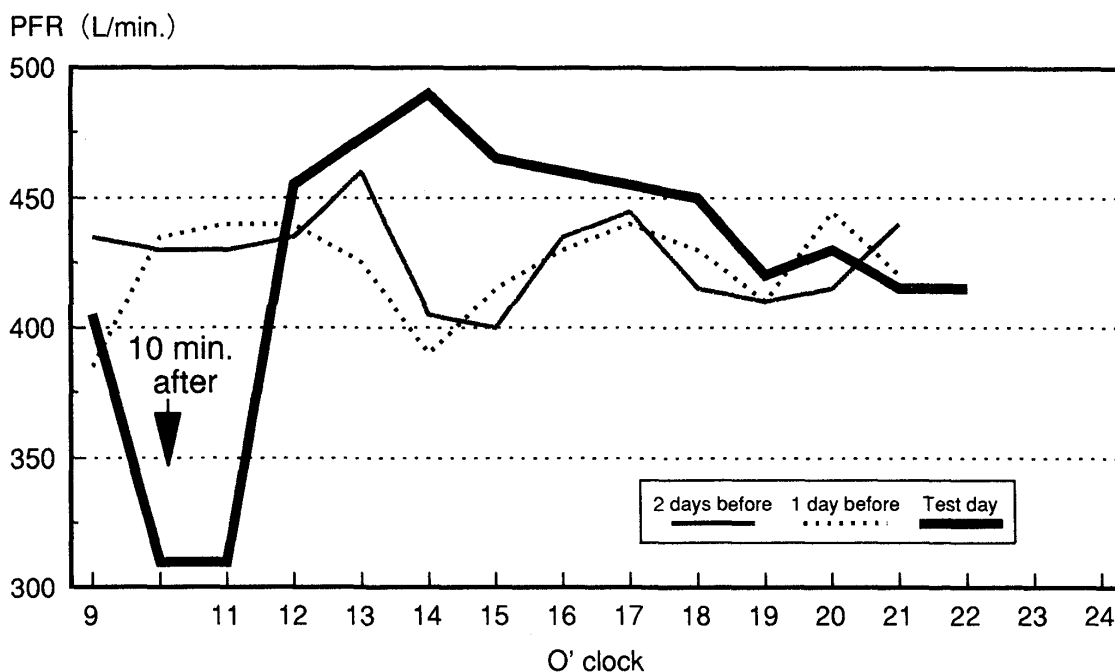


Fig. 1. Pattern of immediate asthmatic response (IAR) alone. On the day when bronchial provocation test was done, this case showed an immediate decrease ($\geq 20\%$ of baseline value) of peak expiratory flow rate (PER) and no late decrease of PER. On the two control days, no late decrease of PER was found. We defined this PER pattern as IAR alone.

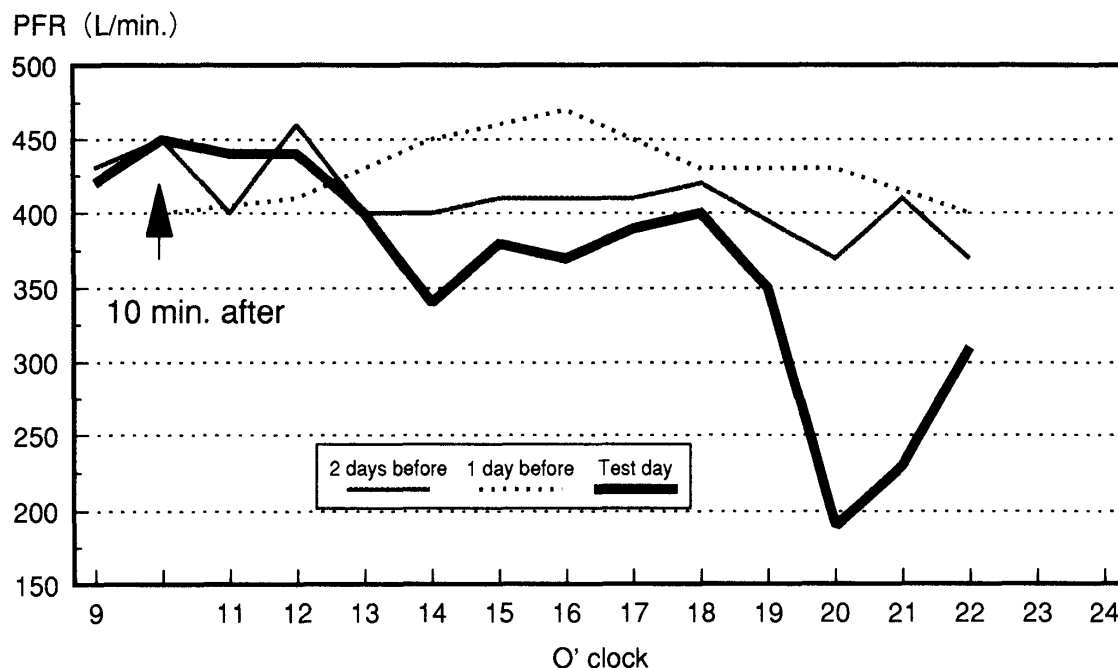


Fig. 2. Pattern of late asthmatic response (LAR) alone. On the day when bronchial provocation test was done, this case showed no immediate decrease of peak expiratory flow rate (PER) but showed a late (≥ 3 hours after a final allergen challenge) decrease ($\geq 15\%$ of baseline level) of PER. On the two control days, no late decrease of PER was found. We defined this PER pattern as LAR alone.

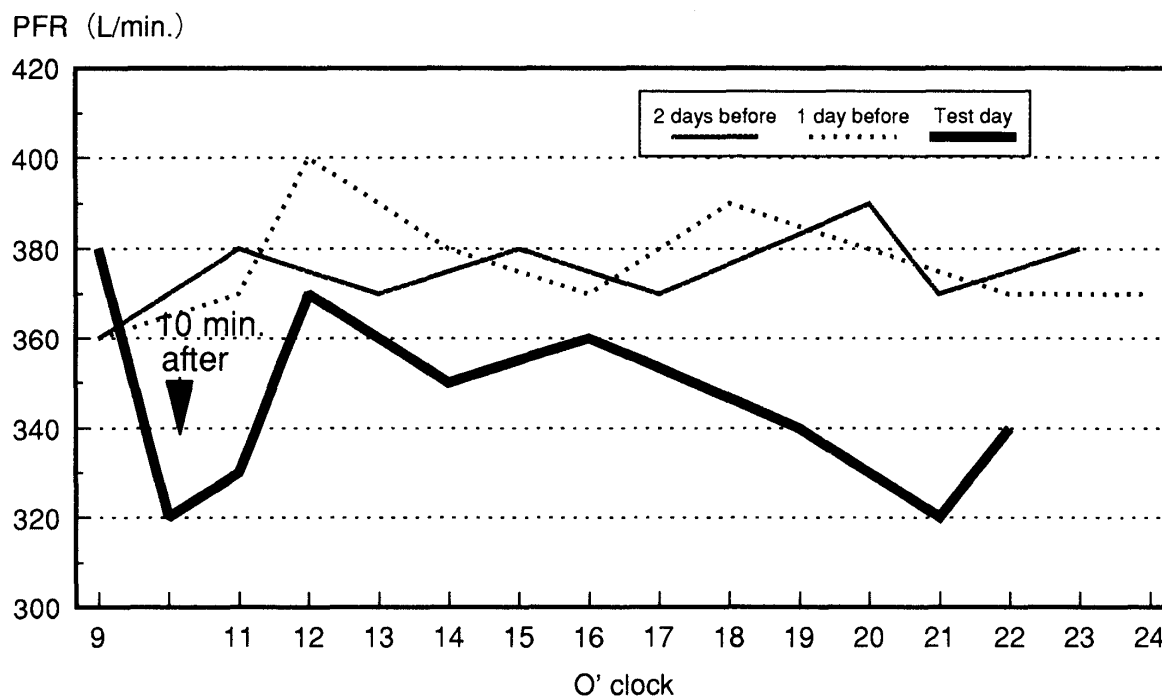


Fig. 3. Pattern of dual asthmatic response (DAR). On the day when bronchial provocation test was done, this case showed both an immediate and a late decrease of peak expiratory flow rate (PER). On the two control days, no late decrease of PER was found. We defined this PER pattern as dual asthmatic response.

(DAR, D群, Fig. 3) およびいずれの反応もみられない陰性(N群)に分類した。各喘息反応のパターンの図についてはLARの有無を示す都合上, 変化の全てをPERで表してある。

各喘息反応群の出現率と背景因子をTable 1に示す。出現頻度はI群は12例, 30%, L群は7例, 17.5%, D群は10例, 25%であった。いずれの反応もみられない陰性, N群は11例の27.5%であった。すなわち少なくともIARあるいはLARいずれか一方の喘息反応は72.5%の割合でみられた。LAR(L+D群)は42.5%にみられ, IARよりも高率であった。

検査時の年齢はIARのみ, および陰性反応群にやや若年者が多い傾向がみられたが, いずれも統計学的には有意ではなかった。吸入誘発試験前の1秒率はL群が平均70.4%と他の3群と比べやや低値の傾向であったが統計学的には各群間には有意差はみられなかった。より末梢気道の狭窄の状態を反映すると考えられ

る%MMFもL群では $48.8 \pm 16.1\%$ とやや低い値であった。しかし統計学的には4群間には差はみられなかった。すなわち遅発反応のみを示した群では他に比べ吸入誘発試験前の呼吸機能は一般に低値を示したが有意な差ではなかった。

ネコとの接触歴の有無を確認できた38例について各反応群での喘息反応陽性率をみると接触歴がある例ではなんらかの喘息反応がみられた率は15/22 (68.2%)であった。これに比べネコとの接触歴のない例でも喘息反応は10/16 (62.5%)にみられ, 吸入誘発試験の陽性率はネコの飼育の有無による差はみられなかった。個々の反応パターン別の接触歴をみると無反応群で接触歴を有する例は7/10 (70%), IAR群では7/12 (58%) およびDAR群7/9 (78%)とこれら3群ではいずれもほぼ同率であった。これに比べLAR群のみの群での有飼育歴は1/7 (14%)と低率であるのが注目された。この割合はDARおよび無反応群の接

Table 1 Characteristics of asthmatics in each response group

	Frequency	M/F	Age(yr.)	FEV _{1.0} (%)	%MMF(%)	Contact' yes'
IAR only (I)	12(30.0%)	5/7	22.8 $\pm$ 5.6	71.2 $\pm$ 13.8	63.8 $\pm$ 32.7	7/12(58%)
LAR only (L)	7(17.5%)	5/2	30.9 $\pm$ 9.2	70.4 $\pm$ 9.3	48.8 $\pm$ 16.1	1/7 (14%)
DAR (D)	10(25.0%)	3/7	29.0 $\pm$ 12.5	73.9 $\pm$ 12.7	59.0 $\pm$ 28.7	7/9 (78%)
NAR (N)	11(27.5%)	4/7	24.5 $\pm$ 6.9	78.1 $\pm$ 9.1	64.0 $\pm$ 22.5	7/10(70%)
Significance		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	L: D, L: N $P < 0.05\%$

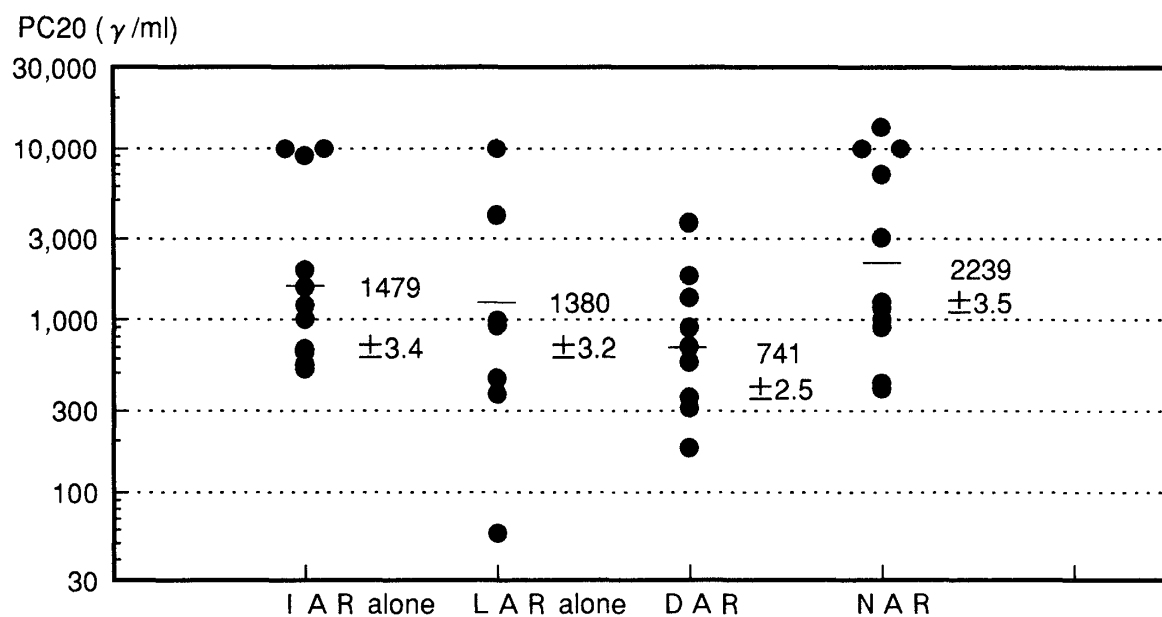
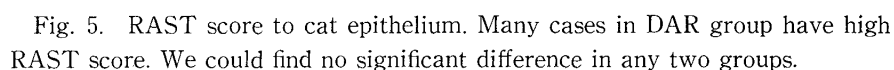


Fig. 4. Threshold of airway hypersensitivity test with acetylcholine in four types of asthmatic response. The mean log value of PC₂₀ was low in DAR group but not significant.



ネコ上皮への RAST スコアの分布 (Fig. 5) も気道過敏性と同様に統計的には有意差はみられなかった。しかし DAR 群には高いスコアを示すものが多い傾向がみられた。

本邦では1934年に鈴木がネコが気管支喘息の誘因アレルギーとなることを最初に発表した⁴⁾。鈴木は生理食塩水によって抽出したネコ毛アレルギーを用い43例の気管支喘息患者に皮内試験を行い2例が陽性であったと報告している。そのうちのネコ毛のアレルギーにのみ皮内試験が陽性であった1例はネコの除去により喘息発作の消失したと報告している。この後、実に半世紀以上経過しているにもかかわらず本邦ではネコによる喘息の報告は極めて少なく^{4)~9)}、報告のほとんどは症例報告に止まっている。これまでの報告からは小児においてはアレルギーとしての重要性は認識されているが成人では重要なアレルギーとしては意識されて

今回、著者らは BPT の対象をネコアレルギーによる皮内試験陽性、かつ RAST も陽性の例としたが、これらの条件を満たす例では IAR および LAR のいずれかの喘息反応を示す例は 72.5% の高率にみられた。このことは吸入誘発試験により積極的にアレルギーであるか否かを確認した場合、ネコが喘息発作のアレルギーである例は稀ではないことを示すものである。ネコアレルギーへは日常的に暴露されていることを考えると臨床的に重要と考えられる。今回の研究で注目すべき点は普段ネコとの接触歴のない気管支喘息例においてもアレルギーであることが確認できた例は実に 76.9% と高率であることである。すなわちネコとの接触歴のある喘息患者と比べても吸入誘発試験の陽性率

はほとんど変わらないといえる。ネコアレルゲンはネコを飼育していない家庭の室内塵中にも検出される¹²⁾¹³⁾。これら非飼育家庭のネコアレルゲンの量は少なく、普段の喘息発作の誘因となるとは考えにくい。しかし、ネコはペットとして飼育されている家庭が多いことから飼育家庭を訪問した際に知らないうちにアレルゲンに曝露され発作を誘発している可能性がある。

30%の頻度でみられた IAR に比べ LAR は42.5%の患者、およそ半数の例にみられたことは二つの点で重要である。一つは喘息発作の発現が遅れる LAR では発作の原因として患者自身に認識されにくいという点、このために患者はネコがアレルゲンであるということに懐疑的でありそれゆえ回避が難しくなること、二つ目は LAR が喘息が本態である気道過敏性の亢進につながり¹⁴⁾¹⁵⁾喘息を慢性化させている点である。

通常、BPT では使用する抗原の濃度を漸次上昇させ一定濃度まで行う。低濃度では喘息反応は見られなくともより高濃度では IAR はしばしば出現する。このことから IAR の出現は吸入アレルゲンの量に依存することは明らかである。一方 LAR の出現はその吸入誘発試験に用いるアレルゲンの濃度ばかりではなく種類にも影響される¹⁶⁾という。またメサコリンによる気道過敏性が高いほど、さらに RAST 値が高い患者ほど LAR は出現しやすいとも言われている¹⁷⁾。したがって吸入誘発試験に用いる濃度が濃いほど IAR ばかりでなく LAR が出現する頻度はより高率になる可能性はある。本研究では最高濃度を100倍液としたがこの濃度が妥当であるかどうかは検討すべき問題である。BPT に用いる妥当なアレルゲン量は生活の中で吸入し得るアレルゲン量を測定しこれに近い量を用いることである。著者らは BPT では経験的に室内塵では10倍液を最高濃度としている。ネコアレルゲンでは最高100倍液とし、この濃度で陰性の例を BPT 陰性とするのが妥当かどうかは先に述べたように検討の余地がある。しかし、より低濃度での BPT の成績はより実際の頻度を反映しているものと考えられる。

今回の著者らの成績ではネコ上皮への RAST スコアの分布は DAR 群では高い RAST スコアを示す例が多い傾向がみられた。しかし各喘息反応のパターンと特異的 IgE 抗体価には統計学上の有意な差はみられなかった。

Mosimann ら¹⁸⁾は IAR のみを示す患者と DAR を示す患者について特異的 IgE 抗体の面から検討して

いる。彼らによると両者の間にはネコアレルゲンの中で主要な分画とされているアルブミンと Fel dI への特異的 IgE 抗体には差が見られない。しかし DAR 群では100%反応するが IAR のみの群では38%にしか反応しない蛋白分画があるという。これは喘息反応のパターンが特定の抗原に対する I 型反応により決定され得ることを示唆したものであり興味深い。もう一つの重要な因子と考えられる気道過敏性と喘息反応パターンとの関係についても検討したが DAR 群には IAR および無反応群と比べ気道過敏性閾値の低値例が多い傾向がみられたが統計学的には有意な差ではなかった。RAST、気道過敏性を個々にみると統計学的には有意な差ではないが両因子を同時にみると二相性反応群では RAST 値が高く、気道過敏性の閾値が低い例が多いように思われる。喘息反応のパターンを決定する因子は RAST スコアのみではなく気道過敏性も重要と考えられる。

統計学的に唯一差がみられたのはネコとの接触歴である。LAR のみを示した群でのネコとの接触歴は DAR 群および無反応群と比べ有意に低値であったが理由は不明である。

さて、これまでネコが気道支喘息の誘発アレルゲンであることが少ないとされてきたのは積極的に BPT を行わなかったことが理由であろうと著者らは考えている。室内塵がそうであるように、しばしば日常的に曝露されている抗原にはかえってアレルゲンであることが自覚できない場合も多い。ペットの場合は患者あるいは家族がかわいがっているのは当然である。このような場合は患者にはネコがアレルゲンであると思いたくないという意識が働き、自覚を妨げている可能性もある。実際、BPT によりネコが喘息の起因アレルゲンであることが確認されてもなお患者本人がネコを手放さない、あるいは家族との関係から手放せないという訴えをしばしば経験する。アレルギー疾患の治療の原則はアレルゲンからの回避であることは論を待たない。職業性の気管支喘息患者でそのアレルゲンからの回避ができた患者¹⁹⁾、さらに実験的にダニアレルゲンの回避が長期間できた場合は気道過敏性の低下が見られることが報告されている²⁰⁾。ペットは数少ない回避可能な環境中のアレルゲンである。医師の側からペットとの接触状況を積極的に聞き出し原因アレルゲンであるか否かを検討し、陽性であればこれを回避させることが喘息の治療上重要と考えられる。

まとめ

ネコアレルギーに感作されている成人喘息患者を対象として喘息の起因アレルギーとしてのネコの重要性を検討するために吸入誘発試験を行った。即時型、遅発型いずれかの喘息反応を示す例は全体の72.5%にみられた。LARを示す例は全体の42.5%にみられた。LARが気道過敏性を亢進させる要因であること、ペットとしてのネコとは常時接触することを考えると成人でも臨床上重要なアレルギーと結論できる。

この論文の要旨は第42回日本アレルギー学会総会（1992年10月）にて報告した。

文 献

- 1) 上田雅之, 鳥居新平, 稲垣義彰, 金井 朗, 森啓太郎, 吉田政己: ペット(犬, 猫)による小児の気管支喘息について. 小児科臨床 29, 599-603, 1976.
- 2) 中村凱次, 木川義治, 林 修平, 林 律子, 三浦正義, 他: 気管支喘息児の pet sensitivity について. 日児誌 85, 360-360, 1981.
- 3) 石崎 達, 奥田 稔, 小林節雄, 信太隆夫, 高嶋宏哉, 他: 診断用アレルギーエキスにおける臨床上の意義の再検討. 診と療 74, 1473-1498, 1986.
- 4) 鈴木 明: 本邦ニ於ケル気管支喘息症ノ「アレルギー」観察. 臨床病理学血液学雑誌 3, 1-37, 1934.
- 5) 中山喜弘: 吸入抗原によるアレルギー. 小児科臨床 18, 35-47, 1965.
- 6) 西脇敬祐, 竹浦茂樹, 大岩茂則, 大宜見辰雄, 酒井英造, 他: 猫毛皮膚による気管支喘息の1例. 日胸疾会誌 14, 754-755, 1976.
- 7) 中村 晋: 愛玩動物の飼育に関連して惹起されたと考えられる気管支喘息の症例について. アレルギー 3(5), 43-46, 1983.
- 8) 野口昌幸, 中森祥隆, 中田紘一郎, 谷本晋一, 伊藤征子: 猫毛皮膚喘息の1例. アレルギー 34, 239-244, 1985.
- 9) 磯部 宏, 西村正治, 稲葉秀一, 山本宏司, 神島薫, 川上義一: 猫毛による気管支喘息の1例—特に二相性反応の臨床的, 肺生理学的変化について—. 日胸疾会誌 25, 535-538, 1987.
- 10) 前田裕二, 秋山一男, 長谷川眞紀, 早川哲夫, 金子富志人, 他: イヌ, ネコ飼育成人喘息患者における症状および感作の状況. アレルギー 42, 691-698, 1993.
- 11) 牧野莊平, 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誘発試験の標準法. アレルギー 31, 1074-1076, 1982.
- 12) Wood, R.A., Eggleston, P.A., Lind, P., Ingemann, L., Schwartz, B., et al.: Antigenic analysis of household dust samples. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137, 358-363, 1988.
- 13) 前田裕二, 秋山一男: シンポジウム I, アレルギーと環境. (1) ダニ・カビ・ペットなどを中心に. アレルギー 41, 232, 1992.
- 14) Cockcroft, D.W., Ruffin, R.E., Dolovich, J. and Hargreave, F.E.: Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin. Allergy* 7, 503-513, 1977.
- 15) Cartier, A., Thomson, N.C., Frith, P.A., Roberts, R., Tech, M. and Hargreave, F.E.: Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine; relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J. Allergy Clin. Immunol.* 70, 170-177, 1982.
- 16) Spector, S.: Bronchial provocation tests. "Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics." 2nd Ed. (Ed by E.B. Weiss, M.S. Segal, M. Stein) Little, Brown and Company, Boston/Tronto, pp.360-386, 1985.
- 17) Ihre, E.: Late asthmatic reactions and bronchial variability after challenge with low dose of allergen. *Clin. Allergy* 18, 557, 1988.
- 18) Mosimann, B., Aubert, V., Frey, J.G., Leuenberger, P. and Pecoud, A.: Bronchial provocation with cat allergen: Correlation between the individual IgE-CRIE pattern and occurrence of a late allergic reaction. *Clin. Exp. Allergy* 24, 46-52, 1994.
- 19) Lam, S., Wong, R. and Yeung, M.: Non-specific bronchial reactivity in occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 63, 28-34, 1979.
- 20) Platts-Mills, T.A.E., Tovey, E.R., Mitchell, E.B., Moszoro, H., Nock, P. and Willkins, S.R.: Reduction of bronchial hyperactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 2, 675-677, 1982.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CAT ALLERGENS IN ADULT ASTHMATICS
—A Study of Inhalation Provocation Tests—

Yuji Maeda, Eriko Murakami, Kazuo Akiyama, Maki Hasegawa, Tetsuo Hayakawa,
Fujito Kaneko and Terumasa Miyamoto
National Sagamihara Hospital Research Center for Rhemato-Allergology

We performed a bronchial provocation tests on 40 adult cat sensitive asthmatics to study the clinical significance of cat allergens. Immediate asthmatic responses (IAR) and/or late asthmatic responses (LAR) were provoked in 29 out of the 40 cases. IAR alone was provoked in 12 cases (30%), LAR alone in 7 cases (17.5%), dual asthmatic responses (DAR) in 10 cases (25%), and no asthmatic response in 11 cases (27.5%). There was no statistical significance in the following parameters among the groups: age, baseline of FEV_{1.0}% and of %MMF, RAST score to cat epithelium and log value of PC₂₀ in acethyl-choline airway hyperreactivity tests. The frequency in contact history with cat was lower in LAR alone (14%) than in the other two gorups (78% in DAR, 70% in no asthmatic response). High RAST scores and low PC₂₀ values were more frequent in DAR than in the other groups. Asthmatic responses were found in 15 out of 22 cases (68.2%) with a cat contact history and in 10 out of 16 cases (62.5%) without a contact history. These prevalence rates were the same. We concluded that cat allergens were an important factor not only for child asthmatics but also for adult asthmatics.
