

本邦アレルギー診療で用いられる吸入性抗原液の種類の再検討

—特に治療用抗原液供給の必要性について—

久我山病院アレルギー科, 杏林大学医学部第一内科

長屋 宏

日本国外に居住した経験のない21名のアレルギー性鼻炎または気管支喘息患者に, アメリカで通常使用されている75種類の吸入性抗原液を用いてプリックテストを行い, 個々の抗原に対する反応の程度と, その頻度から, それぞれの抗原の重要性を分析した。

吸入性抗原として最も重要性の高い抗原はダニで, ハウスダストが2位であった。しかし, 多くのイネ科の草やブタクサ類の雑草の花粉抗原も3位以下の上位を占め, スギ花粉抗原よりも重要性の高い花粉抗原が14種類あったが, そのいずれに対しても治療用抗原液は市販されていない。

この結果は, 日本でアレルギー患者の診療を行うには, 現在よりも多くの種類のイネ科の草やブタクサ類の雑草の花粉も含めて, 診断および治療用抗原液の種類を増加する必要性を強く示唆している。

Key words: allergen extracts for immunotherapy — allergenicity index — availability of inhalant allergens

はじめに

アレルギー疾患の診療に際し, 最も重要な点は原因抗原の確定である。われわれの生活環境内にはアレルギー反応を起こしうる抗原は多数存在するが, 吸入性抗原として通常アレルギー性鼻炎や気管支喘息を起こす抗原は, 過去70ないし80年の臨床経験に基づいて, だいたい下記の数種類のグループの抗原群に分けられる。その第一は数多い木々, イネ科の草, ブタクサなどの雑草の花粉類である。第二は, ハウスダストやダニなどを含めたホコリ類, 第三は, イヌやネコなどの家畜の表皮類, 第四は, ワタ, キヌ, 羊毛, 羽毛, ソバガラなど衣料, 寝具の材料, 第五は, アルテルナリア, クラドスポリウムなどのカビ類である。これらの中で, ホコリ類, 動物の表皮類, 衣料, 寝具材料及びカビ類は多かれ少なかれ世界的に共通な吸入性抗原としての重要性が認められ, これらに対応した抗原液は, かかる原因の診断及び治療の目的で臨床上不可欠なものであるため, 適正に準備され提供されなければならない。

諸外国, 特にアメリカでは花粉類の抗原としての意義が認識され, 大学病院など研究機関のみならず田舎

で開業するアレルギー専門医にも, わが国に比し遙かに多種の花粉類の抗原液が提供され, 季節性アレルギー性鼻炎あるいは気管支喘息の診断と治療に広く利用されている。

筆者は, 過去13年間ロスアンゼルス郊外のアレルギー疾患専門の診療所において現地で入手できる抗原液を使用し多数の日本からきた患者を診療する機会を得たが, その多くはスギ花粉のみならず種々の木, イネ科の草及びブタクサ類の雑草の花粉にも強い反応を示した。これらの患者には渡米後にそれらの花粉抗原に感作されたものも含まれようが, 一部は離日前既に感作されていた可能性もある。そこで筆者は前者を除外する目的で, ここでは日本から直接アレルギー診療を求めて渡米来院し, かつ過去に日本国外に居住した経験を有さない患者に限定し, 各種花粉を含めた吸入性抗原に対する皮膚反応成績の集計解析を試みたのでその結果を報告する。なおまた本邦アレルギー診療の場においてさらに多くの種類の抗原液が供給され, より確実な抗原の診断と治療を可能にすることの必要性が痛感されたので, この点に関する若干の問題点を指摘したい。

Received: August 11, 1990

Accepted: October 31, 1990

Abbreviations: A. Ambrosia; Ig immunoglobulin; w/v weight by volume

対象と方法

1. 対象者

アレルギー診療を目的として渡米し、しかもそれ以前に日本国外に居住した経験を有さない21名のアレルギー患者を対象とした。14名はアレルギー性鼻炎を主訴とし、7名は気管支喘息の症状を主訴として来院した。性別は、男性11名、女性10名で、年齢は5歳から54歳にわたった。これら21名の居住地または居住歴に含まれた地域は、東京、神奈川、千葉、埼玉、山梨の諸都県と名古屋及び神戸の両市であった。

2. 皮膚試験

合計75種類の吸入性抗原に対してプリックテストを行った。プリックテストの判定は、既に報告された標準方法¹⁾により陽性反応の程度を、直径2cm以下の紅斑のみの場合は1+, 直径2cm以上の紅斑で膨疹を伴わない場合は2+, 紅斑に膨疹を伴った場合は3+, 紅斑と共に偽足を伴った膨疹がある場合は4+と評価した。

75種類の吸入性抗原の内訳は、木の花粉21種類、イネ科の草(Grass)の花粉10種類、ブタクサ類の雑草(Weed)を含めた植物の花粉16種類、ホコリ、衣料、寝具材料および表皮14種類とカビ14種類であった。これら75種類の抗原液はすべてアメリカのHollister-Stier社から購入され、花粉抗原液の濃度は1:20(w/v)、ダニ以外のホコリ、衣料、寝具材料、表皮およびカビ抗原液の濃度は1:10、ダニ抗原液の濃度は1:50で、いずれも50%グリセリン溶液として供給された。

3. 吸入性抗原の重要性の判定

75種類の吸入性抗原の一つ一つの重要性を、これら21名の患者のグループとしての観点から判定するため、その重要性の目安として、それぞれの抗原に対する反応の程度とその頻度を掛け合わせた相乗の和を抗原性指数として表現した。たとえば、ある抗原に対して、21名の患者の中で10名が4+, 5名が3+, 3名が2+, 2名が1+, 1名が陰性の反応を示した場合には、その抗原の抗原性指数は、

$$4 \times 10 + 3 \times 5 + 2 \times 3 + 1 \times 2 = 63$$

もし、21名の患者全てがある抗原に対して最高の程度である4+で反応した場合には、その抗原の抗原性指数は $4 \times 21 = 84$ で、これがいかなる抗原に対しても最高の抗原性指数である。

結 果

日本国外に居住した経験を有さない5歳から54歳ま

での男性11名、女性10名のアレルギー性鼻炎または気管支喘息の患者に対して、75種類のHollister-Stier社製の吸入性抗原液を用いて行ったプリックテストの結果に基づいて、それぞれの抗原がこれら21名の患者グループにアレルギー症状を起こす重要性を検討した。

75種類の抗原(Allergen)を、その重要性を示す抗原性指数(Allergenicity index)の順位(Rank)に記載したのが表(Table) 1である。

考 案

表1から明らかなように、ダニとハウスダストが吸入性抗原としての重要性の第1及び2位をそれぞれ占めたことは予期されたとおりである。しかしライムギをはじめとしたイネ科の草の花粉抗原10種類中9種類が3位から13位を占め、13位の塩生草(*Salt grass-Distichlis stricta*)がスギと同位であったが、他の8種類のイネ科の草の花粉抗原がスギの花粉抗原より上位を占めたことは注目に値する。

ブタクサ類やそれに類似した雑草の花粉抗原の中でも、Western ragweed, False ragweed, Careless/pigweed, Bassia, および English plantain の花粉抗原がスギ花粉抗原と同等またはそれ以上の重要性を示したことも見逃せない。

このような順位から推して、臨床上スギ花粉抗原よりも重要性が高いともみなされるイネ科の草やブタクサ及びそれに類似した雑草の花粉抗原の中で、現在日本で販売されているのはカモガヤとチモシー花粉の診断用抗原液のみである。この2種類の重要なイネ科の草の花粉抗原²⁾³⁾に対しても治療用抗原液は市販されていない。そのみか、第1位にランクされたダニに対する治療用抗原液さえも本報告を執筆している現在、日本では販売されていない状態である。

本報告で第2位にランクされたハウスダスト抗原に含まれている臨床上最も重要な抗原成分はダニと考えられているが、それ以外にも多種の不明な混合物が存在する。その中にはヒトや家畜の表皮、昆虫、カビ、細菌などの抗原物質や除虫薬などの有毒物質も含まれ、免疫学的にはダニアレルギーとは全く無関係であるのみならず、治療用抗原液に混入している場合には人体に有害である可能性もある⁴⁾⁵⁾。したがって、減感作療法治験成績においてダニとハウスダスト抗原液の間で差がなかったとしても、有害な不純物を含む可能

Table 1 Allergenicity indices of 75 inhalant allergens

Rank	Allergen	Index
1	Mite(<i>Dermatophagoides farinae</i>)	71
2	House dust	64
3	Ryegrass pollen(<i>Lolium perenne</i>)	51
4	<i>Alternaria tenuis</i>	50
	Cattle hair & dander	50
5	Bluegrass pollen(<i>Poa pratensis</i>)	45
	Common wild oats pollen(<i>Avena fatua</i>)	45
6	Mesquite pollen(<i>Prosopis juliflora</i>)	43
7	Orchard grass pollen(<i>Dactylis glomerata</i>)	42
	Timothy pollen(<i>Phleum pratense</i>)	42
	Grain mill dust	42
8	Western ragweed pollen(<i>Ambrosia psilostachya</i>)	41
9	False ragweed pollen(<i>Ambrosia acanthicarpa</i>)	40
	Careless/pig weed pollen(<i>Amaranthus</i>)	40
10	Bermuda grass pollen(<i>Cynodon dactylon</i>)	39
	Smooth brome pollen(<i>Bromus inermis</i>)	39
	Mattress dust	39
11	Olive tree pollen(<i>Olea europaea</i>)	38
	Bassia pollen(<i>Bassia hyssopifolia</i>)	38
12	Meadow fescue pollen(<i>Festuca elatior</i>)	37
	Feather	37
13	Bailey's acacia pollen(<i>Acacia baileyana</i>)	36
	Japanese cedar pollen(<i>Cryptomeria japonica</i>)	36
	Salt grass pollen(<i>Distichlis stricta</i>)	36
	English plantain pollen(<i>Plantago lanceolata</i>)	36
14	Lamb's quarters pollen(<i>Chenopodium album</i>)	35
	Sagebrush pollen(<i>Artemisia</i>)	35
15	Arizona cypress pollen(<i>Cupressus arizonica</i>)	34
	California black oak pollen(<i>Quercus kelloggii</i>)	34
	Johnson grass pollen(<i>Sorghum halepense</i>)	34
	Rose pollen(<i>Rosa multiflora</i>)	34
16	Kochia pollen(<i>Kochia scoparia</i>)	33
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	33
17	Fremont cottonwood pollen(<i>Populus fremontii</i>)	32
	Common cocklebur pollen(<i>Xanthium strumarium</i>)	32
	Short ragweed pollen(<i>Ambrosia elatior</i>)	32
	<i>Fusarium vasinfectum</i>	32
18	Cat hair & dander	31
	Dock/Sorrel pollen(<i>Rumex</i>)	31
	Slender ragweed pollen(<i>Ambrosia confertiflora</i>)	31
19	Boxelder pollen(<i>Acer negundo</i>)	30
	Upholstery dust	30
	Tobacco	30
20	<i>Pullularia pullulans</i>	29

	<i>Epicoccum nigrum</i>	29
	Mulberry pollen(<i>Morus</i>)	29
21	California juniper pollen(<i>Juniperus californica</i>)	28
22	White birch pollen(<i>Betula pendula</i>)	27
	<i>Candida albicans</i>	27
23	Pecan tree pollen(<i>Carya pecan</i>)	26
24	Coast live oak pollen(<i>Quercus agrifolia</i>)	25
	<i>Hormodendrum cladosporioides</i>	25
	Arizona ash pollen(<i>Fraxinus velutina</i>)	25
	Elm pollen(<i>Ulmus</i>)	25
	California pepper tree pollen(<i>Schinus molle</i>)	25
	Dog hair & dander	25
25	<i>Trichophyton</i>	24
26	<i>Streptomyces griseus</i>	23
	Russian thistle pollen(<i>Salsola kali</i>)	23
	Daisy/Chrysanthemum pollen(<i>Chrysanthemum leucanthemum</i>)	23
	Horse hair & dander	23
27	Western sycamore pollen(<i>Platanus racemosa</i>)	22
28	<i>Cephalosporium acremonium</i>	21
	Eucalyptus pollen(<i>Eucalyptus globulus</i>)	21
29	<i>Monilia sitophila</i>	20
30	Arroyo willow pollen(<i>Salix lasiolepis</i>)	19
31	Saltbush/Scale pollen(<i>Atriplex</i>)	18
	Kapok	18
	<i>Penicillium</i>	18
32	<i>Botrytis cinerea</i>	17
33	Walnut pollen(<i>Juglans</i>)	16
34	<i>Helminthosporium</i>	15
35	White alder pollen(<i>Alnus rhombifolia</i>)	14
36	Cotton linters	11
37	Sheep wool	9

Allergenicity index for a given allergen was defined as a sum of a multiple of each of 4 grades of prick test reactions to the allergen and a number of patients reacting to the allergen with each corresponding grade.

性があるハウスダスト抗原液は治療用にはダニ抗原液に比して不適当である。このような憂慮から、アメリカの Allergenic Product Advisory Committee は Food and Drug Administration に対してハウスダスト抗原液の使用停止を提案した⁵⁾。

アメリカでは春の季節にアレルギー性鼻炎や気管支喘息の原因として最も重要であるイネ科の草の花粉抗原液だけでも20ないし30種類市販されている。前述したカモガヤとチモシー花粉の診断用抗原液以外に、イネ科に属するトウモロコシ (*Zea mays*) とススキ (*Miscanthus sinensis*) の花粉抗原液も日本で販売されているが、これらの花粉の花粉症の原因としての重要

性は確立されていない⁶⁾。

秋の季節の吸入性抗原として最も重要な花粉抗原はブタクサであるが、現在日本で市販されているブタクサは *Ambrosia elatior* (俗名 short ragweed) に限られている。そのほかにヨモギ (*Artemisia*)、セイタカアワダチソウ (*Solidago altissima*) 及びキク (*Chrysanthemum*) の花粉の診断用抗原液はあるが治療用抗原液は日本では販売されていない。

アメリカでは、市販されているブタクサ (*Ambrosia*) 類だけでも、*A. elatior* 以外にも *A. trifida*, *A. acanthicarpa*, *A. confertiflora* などを含めて10種類近くあり、さらに *Ambrosia* に類似した *Artemisia*, *Amaranthus*, *Atriplex*, *Chenopodium* や *Rumex* など20ないし30種類の臨床上重要な雑草 (weed) の花粉の診断並びに治療用抗原液も販売されている。

本報告の対象者の数が比較的少数であり、海外に居住した経験を有さない日本人で吸入性抗原に因るアレルギー症状をもつ患者の中で診療目的のために渡米したという、いわば特殊な条件つきの対象群ではあるが、21名全てが日本国内のそれぞれの居住地でアレルギー症状を起こした点では、日本在住のアレルギー患者の少なくとも一面をうかがわせると考えられる。

重要な点は、これら日本国外に居住した経験を有さない患者が、現在アメリカで使用されている多数の花粉、ホコリおよびカビなどの抗原液に強い反応を示した事実である。日本における花粉症の原因としてスギ花粉の重要性が強調されるあまり、イネ科の草やブタクサ類の雑草およびスギ以外の各種の木の花粉抗原が日本におけるアレルギー症状の原因となっている事実を認識させる妨げになっている可能性がある。本報告の対象者中、抗原性指数が高いイネ科の草やブタクサ類の花粉飛散期に症状の悪化を訴えた患者で、それぞれ、Hollister-Stier 社製の花粉抗原液を用いて減感作治療を受け、症状の軽快と共にそれらの花粉抗原液に対する皮膚反応の顕著な軽減を示した小、中、大学生を観察した事実は、そのような可能性を示唆している。

さらに強調したいのは、このような日本のアレルギー患者にとっても重要と思われる抗原液の多くのものが日本で市販されていない点である。イネ科の草の花粉抗原としても、カモガヤやチモシーよりも重要性で上位を占めた Ryegrass, Bluegrass 及び Oats の花粉抗原に対しては治療用はもちろん診断用の抗原液も販売されていない。スギよりも上位にランクしている14種類の花粉抗原中、治療用抗原液が販売されている

ものが全くない状態である。これら14種類の大部分はイネ科の草またはブタクサなどの雑草の花粉であるが、その中の例外として Olive と Mesquite の2種類の木の花粉が含まれている。

オリーブの木は、日本でも瀬戸内海沿岸で栽培されているところもあるが、日本全国で平均すると比較的少数の種類の木に属すると思われる。しかしながら、本報告の21名の対象者中8名が最高の程度である4+の反応を示した。しかもその中の1名は東京に在住する中学生であった。当然これら8名全て直接オリーブの花粉を吸って感作されたとも思われるが、洋の東西を問わず、同じ温帯地域には多かれ少なかれ類似した植物が存在するので、その中の何名かはオリーブの花粉抗原と交叉反応する他の植物の花粉抗原で感作されたとも考えられる。万一、オリーブと交叉反応を起こすモクセイ科の植物の花粉抗原で感作されたとしても、オリーブの花粉抗原液でテストをした時に陽性反応がでたのであるから、たとえ感作の原因となった植物が不明であっても、交叉反応するオリーブの花粉抗原液である程度は減感作することが可能であると思われる。

上記のように14種類のイネ科の草やブタクサ類の雑草を主とした花粉抗原が、スギ花粉抗原よりも重要性の順位で上位を占めたという事実から、スギ花粉抗原にアレルギーがある患者でも、これら14種類の中のいくつかの花粉抗原にも同時に感作されている可能性が強い。そのような症例においては、スギ花粉抗原液のみで減感作治療をしたのでは、他の花粉抗原による症状は軽減せず、一見スギ花粉抗原液による減感作療法が有効でないと誤解される可能性も生じる。

結 び

現在本邦で販売されている花粉の治療用抗原液は、アカマツ、スギ、ハウレンソウと1種類のブタクサに限られている。これらと同等に、あるいはこれら以上に重要と思われるイネ科の草や他種のブタクサ類の雑草の花粉の治療用抗原液は市販されていない。花粉以外でも、吸入性抗原として最も重要と思われるダニの治療用抗原液さえも市販されていない。日本のアレルギー患者の治療を促進するために、一刻も早くこれら臨床上重要な吸入性抗原液が容易に入手できるように努力すべきではないだろうか。

文 献

- 1) Reddy, M.P., Nagaya, H., Pascual, H.C., Lee, S. K., Gupta, S., Lauridsen, J.I. and Jerome, D.C.: Reappraisal of intracutaneous tests in the diagnosis of reaginic allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 61, 36-41, 1978.
- 2) 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における臨床上の意義の見直し. 診断と治療 74, 1473-1498, 1986.
- 3) 宮本昭正, 海野徳二, 奥田 稔, 形浦昭克, 可部順三郎, 他: アレルゲンスクラッチエキス「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.
- 4) Van Metre, T.E. and Adkinson, N.F.: Immunotherapy for aeroallergen disease. In "Allergy, Principles and Practice" 3rd ed. (ed. by E. Middleton, C.E. Reed, E.F. Ellis, N.F. Adkinson and J.W. Yunginger), The C.V. Mosby Company, St. Louis, pp.1327-1343, 1988.
- 5) Baer, H., Anderson, M.C. and Turkeltaub, P.C.: Allergenic extracts. In "Allergy, Principles and Practice" 3rd ed. (ed. by E. Middleton, C.E. Reed, E.F. Ellis, N.F. Adkinson and J.W. Yunginger), The C.V. Mosby Company, St. Louis, pp.373-401, 1988.
- 6) 佐橋紀男, 斎藤洋三: アレルギー原因植物(2). イネ科 (カモガヤ・チモシーなど). 医薬の門 29, 129-132, 1989.

REAPPRAISAL OF INHALANT ALLERGENS AVAILABLE FOR ALLERGY PRACTICE IN JAPAN A Need to Increase Allergen Extracts Available for Immunotherapy

Hiroshi Nagaya

*Department of Allergy, Kugayama Hospital and Department of Medicine,
Kyorin University School of Medicine*

In an attempt to assess whether or not the availability of inhalant allergens for diagnosis and treatment of allergic diseases in Japan is adequate, we tested 21 Japanese patients with allergic rhinitis or bronchial asthma against 75 inhalant allergens commonly used in the United States of America. These 21 patients had never lived outside of Japan and came to the United States for the purpose of diagnosis and treatment of their allergic diseases.

We determined the importance of each allergen by calculating an allergenicity index. Allergenicity index for a given allergen was defined as a sum of a multiple of each of 4 grades of prick test reactions to the allergen and a number of patients reacting to the allergen with each corresponding grade. Mite had the highest allergenicity index, followed by house dust. All 14 pollen allergens occupying the 3rd through 12th ranks including many grass and weed pollens are not available for immunotherapy in Japan. Japanese cedar pollen which is considered the most important pollen allergen in Japan ranked the 13th. Of a total 25 allergens occupying from the 1st through 13th ranks 22 allergens are not available for immunotherapy including the most important allergen, mite. These results suggest that we should expand the list of allergens available for diagnosis and treatment of allergic diseases in Japan.