

〔原 著〕

アレルギー性鼻炎 (atopic, extrinsic allergy) と
血管運動性鼻炎 (non-atopic, intrinsic
allergy) の簡単な鑑別法

— 抗ヒト IgE ウサギ血清の鼻反応 —

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任: 奥田 稔教授)

奥田 稔 金 善坤 関根啓一 打越 進

(受付: 1月29日, 1971)

発作性再発性のくしゃみ, 水性鼻漏, 鼻閉を主訴とする患者を臨床検査により, アレルギーが関与しているアレルギー性鼻炎 atopic or extrinsic nasal allergy と, 関与していない血管運動性鼻炎 non-atopic or intrinsic allergyにわけ必要がある。ふつうの臨床検査でアレルギーの関与があきらかな例はまだよいとしても, あきらかでない例は, ほんとうにアレルギーが関与していないのか, 関与はしているが検査法が不十分で発見できないのか, 臨床上述うことも多い。石坂¹⁾²⁾³⁾らはアトピー性アレルギーは IgE が関係するのを明らかにした。著者⁴⁾らは抗ヒト IgE ウサギ血清を用いて, アトピー性アレルギーに特徴的な好酸球増多を局所におこす方法を開発した⁴⁾。今回はこの抗ヒト IgE ウサギ血清 (抗 IgE と略す) をアレルギー性鼻炎と血管運動性鼻炎の鑑別に利用する簡便な臨床検査法を考案した。

方 法

1. 昭和44年11月より45年末までに和歌山県立医大耳鼻咽喉科アレルギー外来を訪れた, 未減感作療法の患者が検査対象となった。

検査前3日間は抗アレルギー剤, ステロイド剤の服用, 点鼻薬の使用を禁止した。詳細な問診, 鼻鏡検査, 鼻X線検査, 血液, 鼻汁中好酸球検査, 市販抗原抽出液 (トリイ) による皮内反応, 抗原誘発ディスク⁵⁾による誘発反応をおこなった。検査は以下の検査をふくめて多く午後2~5時の間におこなった。

2. 抗 IgE (石坂研究室, 一部 Behring-werke) 1,000 倍生食水稀釈液をツベルクリン反应用注射針で2, 3滴濾紙片上 (東洋濾紙 No. 5 A, 3 × 3 mm大), 一部に小綿花塊にたらし, 下鼻甲介前端部粘膜表面に付着した。付着10分内の観察で, くしゃみ, 鼻内搔痒感, 水性鼻漏の発現, 粘膜蒼白化, 腫脹のあきらかな変動のあつたものを陽性とした。水性鼻漏にくしゃみを伴うものを(卅), 搔痒感を伴うものを(卅), 水性鼻漏のみのものを(十)とした。抗 IgE の応用にさきだつて, 抗ヒト IgG ウサギ血清 (Behring-werke, 抗 IgG と略す) 1,000 倍液を対照として試験した。症状が付着直後に現われた場合は非特異的刺激とまぎらわしいので除外した。

3. 抗血清の濃度を10倍から 10^5 倍まで, 10倍稀釈で連続稀釈し, 低濃度から, 両側鼻粘膜に交互に応用し, 現れる反応を観察した。

4. 抗 IgE 血清を $\times 10^3$ から $\times 10^5$ まで, 10倍稀釈で連続稀釈液を作り, その0.02ml を用いて皮内反応をおこない, 同じ日におこなつた抗 IgE の誘発反応と比較した。皮内反応はほぼ石坂⁶⁾にしたがつており, 前報⁴⁾にのべたとおりである。皮内反応の強さは minimum effective dosis (MED) であらわした。

5. ハウスダストアレルギーでハウスダストによる減感作施行中の症例に, 減感作療法開始直前と, 減感作中に抗 IgE による粘膜反応をおこなつた。減感作期間は1カ月から4カ月とした。減感作療法の方法は別に述べたとおりである⁷⁾。

成績

1. 抗 IgE 1,000倍液を粘膜表面に付着すると、多くは1～5分以内に反応が現われる。症状のうちもつとも多いのは水性鼻漏であつて、それにくしやみを伴うのが11, 搔痒感を伴うのが8, 鼻漏と腫脹のみのものが19例であつた(表1)。

表1 抗IgEおよび抗原による鼻反応

		抗原		抗 Ig E		
N	R (+)	S (+)	8	10例	5	11例
		S (-)	2		6	
J	R (+)	S (+)	21	28例	1	8例
		S (-)			7	
	R (-)	S (+)	4			
		S (-)	3			
	R (+)	S (+)	6	8例	3	19例
		S (-)	2		15	
	R (-)	S (+)			1	

N : くしやみ, J : 搔痒感.
R : 水性鼻漏, S : 粘膜腫脹.

2. 抗 IgE $\times 10^3$ 液による鼻反応は、抗原による皮内反応、誘発反応とも陽性者で16/20 (80%), 皮内反応のみ陽性者で19/36 (53%), 両者陰性者で8/18 (44%) に陽性であつた。ただし鼻アレルギー症状のない例ではすべて陰性であつた。対照の抗IgGによる鼻反応は、鼻アレルギー症状をもち、抗原による皮内、誘発反応とも陽性群の2例をのぞき、すべて陰性であつた(表2)。

表2 抗 IgE, IgG による鼻粘膜反応

抗血清	反応	鼻アレルギー 症状 (+)			(一)	計
		皮(+) 誘(+)	皮(+) 誘(-)	皮(-) 誘(-)		
Ig E	+	16	19	8		43
	-	4	17	10	19	54
Ig G	+	2				2
	-	11	17	7	19	54

皮 : 抗原による皮内反応.
誘 : 抗原による誘発反応.

3. 抗 IgE の濃度をますにつれ反応が増強する傾向があつた。 $\times 10^3$ で陰性でも、それ以上の濃度、たとえば $\times 10$ 液で陽性となつたものは、抗原による皮内反応、

表3 抗 Ig E 濃度による鼻反応の変化

症例	$\times 10$	$\times 10^2$	$\times 10^3$	$\times 10^4$	$\times 10^5$
1	(+)	(+)	(-)	(-)	
2	(+)	(+)	(-)	(-)	
3	(+)	(+)	(-)	(-)	
4	(+)	(+)	(+)	(+)	
5	(-)	(-)	(-)	(-)	
6			(+)	(+)	
7			(+)	(+)	
8			(+)	(+)	(+)
9	(+)	(+)	(+)		
10	(-)	(-)	(-)		
11			(+)	(-)	(-)
12		(+)	(+)	(-)	(-)
13	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
14	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
15	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
16	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
17				(+)	(-)
18	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
19	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
20			(+)	(-)	(-)
21			(+)	(-)	(-)

表4 抗 Ig E 鼻反応と好酸球増多

		抗 Ig E 反応			
		(一)	(+)	(+)	(+)
皮 (+) 誘 (+)	E (+)	1	3	2	2
	E (-)		4	2	1
皮 (+) 誘 (-)	E (+)	5	6	4	4
	E (-)	9	2	2	1
皮 (-) 誘 (-)	E (+)	1	1	1	2
	E (-)	5			1

皮 : 抗原皮内反応, 誘 : 抗原鼻反応.
E : 好酸球増多.

誘発反応陽性例では $\frac{4}{5}$, 皮内反応だけ陽性例では $\frac{3}{3}$, 両者陰性例では $\frac{1}{2}$ にみられた。しかし鼻アレルギー症状をもたない例では $\frac{0}{7}$ であつた(表3)。

4. 鼻漏中好酸球増多例と反応の強さを比較した。好酸球増多の判定は別に記してある⁸⁾。抗原による皮内、誘発反応陽性例では、好酸球増多例の $\frac{7}{8}$, 増多のない例の $\frac{7}{7}$ が鼻粘膜反応陽性であつた。おなじく皮内反応のみ

陽性例ではそれぞれ $1/10$, $5/14$ が, 両者陰性例ではそれぞれ $1/6$, $1/6$ であつた (表4). すなわち皮内反応のみ陽性または両者とも陰性例でも, 好酸球増多があれば誘発反応陽性率がいちじるしく高かつた.

5. 抗 IgE による皮内反応の強さMEDと, 誘発反応の強さには, 一定の関係がみられなかつた (図1).

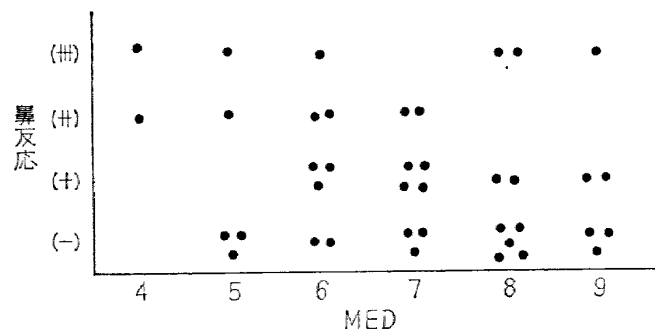


図1. 抗 IgE による皮内, 鼻反応の比較.

6. 減感作療法による鼻粘膜反応の変動をみると, すべてに減弱をきたした. 減感作期間長期例は少ないので, 1~4月例だけについてみると, 陰性化したものが $5/10$ であつた. 陰性化例でも抗 IgE の濃度をあげると反応が現われた. 他の5例中4例は反応の強さが, (II), (III) から (+) になり, 不変は1例にすぎなかつた (図2).

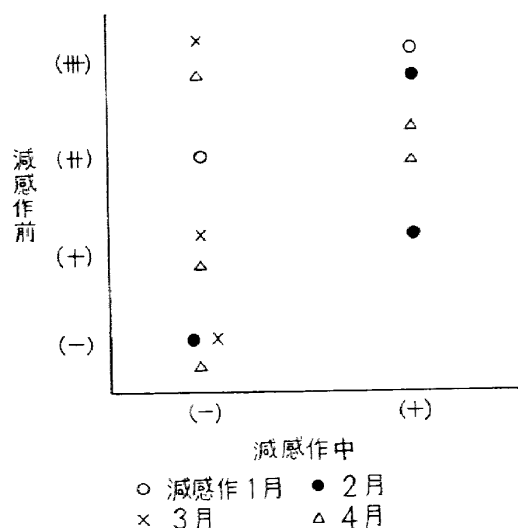


図2. 減感作による抗 IgE 鼻反応の変化.

まとめ

いわゆる鼻アレルギー症状をもつ患者が, はたしてア

レルギー性疾患であるか, 内因性疾患であるか, 長い論争の時代があつた. 現在では検査法の進歩につれ, アレルギーの関与が証明できる例が少なくない. 著者らの臨床でも, 典型的鼻アレルギー症状をもつ患者の過半数は, 臨床的にアレルギー性鼻炎と診断できる. あとの40~50%は抗原による皮内反応が陽性だが誘発反応が陰性であつたり, 両者が陰性なのに好酸球増多がいちじるしかつたりして, 決定に迷うことがある.

いままでアレルギーか否かの臨床診断には, 抗原, 抗体の証明のほか, 好酸球増多の有無が参考にされた. 好酸球検査はアレルギーと非アレルギーの鑑別には大切な方法である. これが陽性なら, 特に鼻漏中に多量にみられれば, アレルギー性と考えてまず間違いはない. しかし陰性の時, 程度がごく軽度の時は迷いをおこす. 好酸球は, 発作と検査の時間的間隔で変動があるし, 鼻汁が少なく採取できず十分な検査のできないこともある. 血液好酸球はいくつかの因子の影響をうける. それゆえ, 好酸球検査のほか, 他の検査法が必要である⁸⁾.

石坂ら⁹⁾¹⁰⁾がアトピー性アレルギーの抗体レアギン, は IgE に属し, IgE は局所で産生されるので, 鼻汁, 鼻粘膜に多量にあるのを明らかにした. Donovan¹¹⁾も鼻茸中に多量の IgE があると報告し, Berg¹²⁾, Johansson¹³⁾らは, アトピー性アレルギーの血清中の IgE の増量を証明している. それゆえ血清, 鼻汁中の IgE の増量を証明すれば臨床アレルギーか否かの鑑別に役立つのであるが, 現在臨床に用いるよい IgE の定量方法はない. 石坂⁹⁾らは, 皮膚にも IgE がアレルギー患者では増量していると考え, 抗 IgE を用いて皮内反応を試みた. 抗 IgE と皮内の IgE との reversed type allergy 反応である¹⁴⁾¹⁵⁾. しかし皮内反応の強さMEDは正常人も, アレルギー患者も差がなかつた⁶⁾. 著者もこれを追試し, アレルギー性鼻炎と血管運動性鼻炎の鑑別には役立たないのを知つた¹⁶⁾. そこで著者らは, IgE が局所で産生され, 局所に高濃度にあるなら, 抗 IgE を直接粘膜に用いれば, 目的を達成できると考えた. その結果, 抗 IgE による鼻反応は鼻アレルギー症状をもたない例はすべて陰性であつた. 鼻アレルギー症状があつても, $\times 10^3$ 稀釈液による鼻反応において, 陽性者は, 抗原による皮内, 誘発反応陽性例に高率に現われ, 皮内反応のみ陽性または両者陰性でも, 好酸球増多例に多いのを明らかにした. さらに興味があるのは次のような成績である. 1) 抗 IgE の濃度をあげれば反応が強くなる. 2) 反応の症状は抗原による誘発反応と少しくいちがい, 水性鼻汁がいちじるしい. いま抗原誘発例の症状を

みてみると、46例中くしゃみ、水性鼻漏、その他の症状が10、鼻内掻痒感、水性鼻漏、その他が28、水性鼻漏に粘膜腫脹があるのが8例であつた(表1)。これに反し抗 IgE 反応では、38例中くしゃみ11、鼻内掻痒感8、鼻汁のみ19であつて、鼻汁のみ、または粘膜腫脹のあるものが症例の50%をしめている。3) 抗 IgE の鼻反応は抗 IgE の皮内反応と強さにおいて関係がない。4) 減感作により反応が減弱する。

以上の成績から抗 IgE の鼻反応により、アレルギー性鼻炎と血管運動性鼻炎が鑑別できる可能性を知ることができた。この反応が抗 IgE に特異的なのは抗 IgG で反応がおこらないことでもわかる。反応が抗 IgE 中の非特異的刺激物質によるものでないことは、正常人で反応がみられないことから推定できる。鼻アレルギー症状をもっているアレルギー性鼻炎と血管運動性鼻炎の間に差があるのも非特異的でない証拠である。なぜなら鼻粘膜過敏性たとえばヒスタミンに対する反応性は、鼻アレルギー症状をもたない例はもっている例より弱い、アレルギー性鼻炎と血管運動性鼻炎では大差がないからである⁶⁾。しかしながらこの反応陽性者がアトピー性で、陰性者はすべて非アトピーといえるか問題がある。×1,000液による反応では、アレルギー性鼻炎に陰性例が少ないが、血管運動性鼻炎にも反応陽性例がある。好酸球増多の関係からみると、抗原による皮内、誘発反応陰性で好酸球増多のない例に反応陰性が多いので、この反応の信頼性はたかい。しかし好酸球増多は変動があるので、将来 IgE の定量が確実におこなえるようになったら、両者を対比するのも興味がある。抗 IgE の濃度をませば反応も強くでるので、鼻アレルギー症状のない例や、血管運動性鼻炎でも抗 IgE の濃度をあげれば、反応が現われる可能性もある。それゆえ、×1,000液による反応に加えて、反応閾値の測定をおこなう必要がある。それにしても、抗 IgE による皮内反応¹⁶⁾、好酸球反応⁴⁾がいずれも鼻アレルギー症状の有無、抗原による皮内反応、誘発反応と関係がなく、しかも抗 IgE 皮内反応と鼻反応の間にもはつきりした関係のみられないのは興味ある事実であつて、血液、皮膚、鼻粘膜の抗体量につよい相関関係がないためであろう。この場合、局所過敏性の問題もあるので、ヒスタミン鼻反応と対比しながら検討していきたい。

さてこの鼻反応がいかなる機序でおこるかは、鼻アレルギーの発症機序研究の上で興味深い、石坂らが抗 IgE の皮内反応で説明しているように、この鼻反応は局所

における IgE と抗 IgE の反応の結果とするのが妥当であろう¹⁴⁾¹⁵⁾。ここで興味のあるのは、この抗 IgE の鼻反応が抗原による鼻反応と症状の上で少しく異つてゐることである。抗原による鼻反応ではくしゃみ、鼻内掻痒感をおこすことが多いが、抗 IgE の場合、鼻内掻痒感、くしゃみ発作が少なく、そのわりに水性鼻漏がいちじるしい。この症状のちがいは両者が機序の上でちがひがあるためであろうか。たとえば抗原による反応では、抗原そのものにくしゃみをおこす物質がふくまれているいたり、また粘膜上の粘液中でくしゃみをおこす物質がつけられるのであろうか。かつて著者⁷⁾は鼻アレルギー鼻粘膜表面に I¹²⁵ をラベルした発症抗原を付着させ、発症と同時に付着部粘膜を切除して、オートラジオグラフィにより抗原の行方を検査した。くしゃみ反応のつよい例では、I¹²⁵ は粘膜上皮下に入りにくい。おなじように、抗 IgE を粘膜表面につけ、発症直後粘膜を切除し、蛍光抗体法で抗 IgE の粘膜内分布をしらべると、蛍光が粘膜上皮下に一面にみられた。詳しくはあらためて発表の機会があろう。とにかく抗原と抗 IgE では上皮下への入り方にちがひがあるようである。

ハウスダストアレルギー患者にハウスダスト抗原で減感作をおこなうと、比較的短期間で抗 IgE 反応が減退した。臨床的には減感作療法の効果判定に、基礎的には減感作療法の効果の機序の解明に興味ある事実である。このような1～4月の減感作で IgE がいちじるしく減少するのは認められていず¹⁷⁾、1月ぐらいではかえつて上昇することもある¹²⁾。ハウスダスト抗原の減感作であるので、ハウスダストに対する遮断抗体はできても、抗 IgE に対するそれができないと考えてよからう。すなわち、この現象はレアギンの減少、遮断抗体の上昇では説明できない。石坂³⁾らの想定のように、肥細胞からの chemical mediator 遊離機構の変化なども検討の必要がある。

むすび

1. 1,000倍抗 IgE 血清を鼻粘膜に付着すると、鼻アレルギー様症状をおこす。この反応は抗原による皮内、誘発反応陽性のアレルギー性鼻炎患者に高率に陽性で、血管運動性鼻炎には低率である。血管運動性鼻炎でも好酸球増多のある例には陽性者が多い。鼻アレルギー症状のない例はすべて陰性である。このことから、抗

IgE 血清による鼻粘膜反応でいわゆる atopic と non-atopic の鑑別が可能であり、いままで non-atopic (血管運動性鼻炎)といわれていた例の中にも atopic で、抗原不明の例が入っていると推定された。

2. この反応は抗 IgE の濃度を増すと強くなる傾向がみられた。抗原抽出物の鼻反応と症状がやや異り、水性鼻漏の出現がいちじるしかった。また抗原による減感作療法で、短期間内に反応が減弱していった。抗 IgE による鼻反応は粘膜の IgE と抗 IgE の reversed type allergy と考えられるが、鼻アレルギー発症機序、減感作療法奏効機序の研究の上で興味深く考えられた。

3. 鼻粘膜反応はおなじく抗 IgE による皮内反応と関係がなく、鼻粘膜と皮内では、抗体量が平行しないのではないかと想像された。

この実験に使用した抗ヒト IgE ウサギ血清は石坂研究室、小児喘息研究所、Denver, Colorado, USA で作製されたもので、千葉大学医学部第二病理学教室多田富雄博士の御好意により分与された。研究上の適切な御助言とともに、厚く感謝の意をあらわしたい。またこの研究には文部省科学研究助成金の援助をうけた。

文 献

- 1) K. Ishizaka et al.: Physicochemical properties of reaginic antibody. Association of reaginic activity with immunoglobulin other than γ A or γ G globulin. *J. Allergy* 37, 169, 1966.
- 2) K. Ishizaka et al.: Human reaginic antibodies and immunoglobulin E. *J. Allergy* 42, 330, 1968.
- 3) K. Ishizaka et al.: The significance of immunoglobulin E in reaginic hypersensitivity. *Ann. Allergy* 28, 189, 1970.
- 4) 奥田 稔他：好酸球増多とアレルギー。アレルギー 20 (5), 1971.
- 5) 奥田 稔他：鼻アレルギー診断用誘発ディスクの臨床的検討。耳喉 43, 225, 1971.
- 6) Newcomb, R.W. et al.: Skin reactions to Anti- γ E antibody in atopic, non-atopic, and immunologically deficient children and adult. *J. Allergy* 43, 292, 1969.
- 7) 奥田 稔他：鼻アレルギーの発症機序をめぐって。アレルギー 18, 653, 1969.
- 8) 奥田 稔他：鼻アレルギーにおける皮膚反応の意義。アレルギー 15, 526, 1966.
- 9) Tada, T. et al.: Distribution of γ E forming cells in lymphoid tissues of the human and monkey. *J. Immunol.* 104, 377, 1970.
- 10) Newcomb, R.W. et al.: Physicochemical and antigenic studies on human γ E in respiratory fluid. *J. Immunol.* 105, 85, 1970.
- 11) Donovan, R. et al.: Immunoglobulins in nasal polyp fluid. *Int. Arch. Allergy* 37, 154, 1970.
- 12) Berg, T. et al.: IgE concentrations in children with atopic diseases. *Int. Arch. Allergy* 36, 219, 1969.
- 13) Johansson, S.G.O. et al.: Some factors influencing the serum IgE levels in atopic diseases. *Clin. exp. Immunol.* 6, 43, 1970.
- 14) K. Ishizaka et al.: Reversed type allergic skin reactions by anti- γ E globulin antibodies in humans and monkeys. *J. Immunol.* 100, 554, 1968.
- 15) K. Ishizaka et al.: Immune mechanisms of reversed type reaginic hypersensitivity. *J. Immunol.* 103, 588, 1969.
- 16) 奥田 稔他：IgE に関する臨床的研究 (続報), 一抗 IgE 血清の皮膚粘膜反応—日耳鼻 74, 298, 1971.
- 17) Sherman, W.B.: Hypersensitivity. Saunders 1968.

ABSTRACTS OF ORIGINALS

A Simple Clinical Test for Distinguishing Atopic Nasal Allergy from Non-Atopic One

Minoru Okuda, Sun Kom Kim, Keiichi Sekine and Susumu Uchikoshi

Dept. of Otolaryngology, Wakayama Medical College

1. Onset of symptoms like nasal allergy occurred following application of 1 : 1000 dilution of anti-human IgE rabbit serum (anti-IgE) to the surface of the nasal mucous membrane in the case of nasal allergy. Such nasal reaction was characteristic in atopic nasal allergy, but also in the case with negative skin and nasal provocative test with suspected offending allergen extract but with eosinophilia in nasal smear. By contrast normal persons without nasal allergy showed negative reaction. Using anti-human IgG rabbit serum instead of anti-IgE the same test was performed and positive reaction was not obtained. From the results of the present experiment it was revealed that some case of nasal allergy with negative skin and nasal provocative test with allergen extract was atopic and nasal provocative test with anti-IgE was available in distinguishing atopic nasal allergy from non-atopic one.

2. Additional experiments of anti-IgE nasal test were carried out under varied conditions. As the higher concentrations of anti-IgE were used in the present test, the nasal reactions appeared to become stronger. In comparison of the reactions before and during the periods of 1 to 4 months of hyposensitization treatment, the treatment caused the decrease in the intensity of the reaction. There was a difference in symptom of nasal reaction produced with allergen extract from with anti-IgE: The former was associated with sneezing or itching of the nose more markedly in frequency than the latter and the latter showed watery rhinorrhoea in amount more than the former.

3. The mechanism of the nasal reaction in the present experiment was presumed to be reversed type allergy induced by combination of IgE in the nasal mucous membrane with anti-IgE given.

Complement Fixing Ability of Urea Treated IgG and IgG Subunits

Kiyoaki Tanimoto and Shun-ichi Hirose

Dept. of Internal Medicine and Physical Therapy, Faculty of Medicine,

University of Tokyo

Human IgG, aggregated with heat or urea, acquired new biological activities such as complement fixation, antigenicity to rheumatoid factor (RF) and vascular permeability in guinea pig skin. These activities, especially complement fixing ability, were studied in relation with the structural change of IgG.

Urea denatured human IgG was separated into polymer-type (pU-IgG) and monomer-type IgG (mU-IgG), and IgG preparations were treated either with 2-Mercaptoethanol (2ME) alone for reduction (pU-IgG(M), mU-IgG(M)) or with both of 2-Mercaptoethanol for reduction and Mono-iodoacetamide for alkylation (pU-IgG(MM), mU-IgG(MM)). H-chain and L-chain were obtained by the similar treatment on IgG. Papain digestion of IgG was used to prepare Fab and Fc fragments.

Anti-complementary activity of these preparations was measured by Mayer's 50% hemolytic method and by IA inhibition test. Hemolytic activity and immune adherence phenomenon were observed with the tanned sheep red cells coated with these preparations as antigen. In the experimental series fresh guinea pig serum was used as complement source. pU-IgG showed strong anti-complementary activity and fixation of whole complement components in the passive hemolysis test. Reduced and alkylated