

〔原 著〕

ハウスダストによる減感作療法と好塩基球の反応性の変化

岡山大学医学部第二内科

駒越春樹* 周藤眞康* 谷崎勝朗*
 貴谷 光 合田吉徳 佐々木良英
 多田慎也 高橋 清 木村郁郎

Key words: bronchial asthma — house dust — immunotherapy — reactive basophil

(受付: 12月7日, 1983)

緒 言

増量法で週1回ずつ注射を行った。

著者らは気管支喘息における好塩基球の役割について、これまで検討を重ねてきた^{1)~4)}。また特異抗原添加時に出現する反応好塩基球の出現率が、皮内反応、気管支吸入誘発試験、RAST scoreなどと相関することを見明らかにした⁵⁾。今回は、この好塩基球好酸球同時直接算定用希釈液を用いた反応好塩基球の観察法、direct count of reactive basophils (DCRB)⁶⁾により、減感作療法による好塩基球の反応性の変化を検討したので報告する。

方 法

1) 反応好塩基球の出現率の観察

さきに報告した反応好塩基球の観察法⁵⁾ (DCRB) に従い観察を行った。すなわちヘパリン加静脈血2 mlに、ハウスダスト凍結乾燥末 (鳥居薬品提供) に生理食塩水を加え100倍希釈したもの、あるいは抗ヒトIgE (Hoechst) に生理食塩水を加え10倍希釈したものを0.1ml添加し、37℃で15分間 incubation した。つづいてゆるやかに5分間混和後、白血球用メランジュールを用いて好塩基球好酸球同時直接算定用希釈液⁶⁾で1:10に希釈染色した。ついで Fuchs-Rosenthal 計算盤で好塩基球数を算定すると、同時に好塩基球を20個観察し、洋梨状に形態の変化を呈した反応好塩基球の出現率を測定した。

2) 総 IgE の測定

Phadebas IgE test kit による RIST 法で測定した。

3) ハウスダスト特異的 IgE の測定

減感作療法前後の各時期に採取した血清を-20℃で凍結保存し、同時に RAST 法 (Pharmacia) により測定した。結果は特異抗原の診断には RAST score で、また経時的变化の観察には radioactivity の count で表した。なお RAST score は、RAST キットのレファレンス血清の radioactivity を規準に0-4の5段階で表現された。

4) ハウスダストエキス添加によるヒスタミン遊離量の測定

ヘパリン加静脈血9mlを採取し、その1cmmあたりの好塩基球数を算定したのち、ハウスダストエキス(×

対 象

対象は岡山大学第2内科外来を受診した気管支喘息患者16例で、その内訳は男7例、女9例、年齢18-58歳(平均32.8歳)である。いずれもハウスダスト抗原に対し、皮内反応、吸入誘発試験が陽性を示した。なお吸入誘発試験では、ハウスダストエキス(×100)を0.5ml吸入し、20分後の1秒量が前値に比し20%以上低下したものを陽性とした。また、RAST score は8例が2+, 7例が1+であった。また総IgE値は1例を除き500IU/ml以上の高値を示し、ハウスダストエキス添加により反応好塩基球が高率に(30-80%, 平均55.3%)出現した。この16例はいずれもハウスダストエキスによる減感作療法を施行され、臨床的に有効であった症例である。なお減感作療法は、ハウスダストの皮内反応閾値の1/10濃度の0.05mlより開始し、50%

* 現 岡山大学医学部三朝分院内科

Abbreviations: DCRB direct count of reative basophils; RAST radioallergosorbent test

100) 0.45ml を添加し, DCRB と同様に37℃で15分間 incubation したのち, その血漿中のヒスタミンを Shore の方法⁷⁾で測定した. 結果は好塩基球 1×10^4 個あたりの遊離量で示した.

成 績

1) ハウスダストエキスを添加時の反応好塩基球の出現率の変動

減感作療法開始後18カ月まで経過を観察しえた15例について検討した. 減感作療法開始前には, 平均 $55.6 \pm 3.3\%$ (mean $\pm$ SEM) と高率に反応好塩基球の出現をみた. 3カ月後には $53.5 \pm 3.0\%$, 6カ月後には $46.0 \pm 3.4\%$ としだいに出現率は低下し, 12カ月後には $41.9 \pm 2.5\%$ ($p < 0.01$), 18カ月後には $40.0 \pm 2.2\%$ ($p < 0.005$) と有意の低下が認められた. すなわち, ハウスダストによる反応好塩基球の出現率は減感作療法の期間に比例して減少する傾向がみられた (図1).

2) 抗ヒト IgE 添加時の反応好塩基球の出現率の変動

減感作療法開始前には平均 $60.1 \pm 4.4\%$ (mean $\pm$

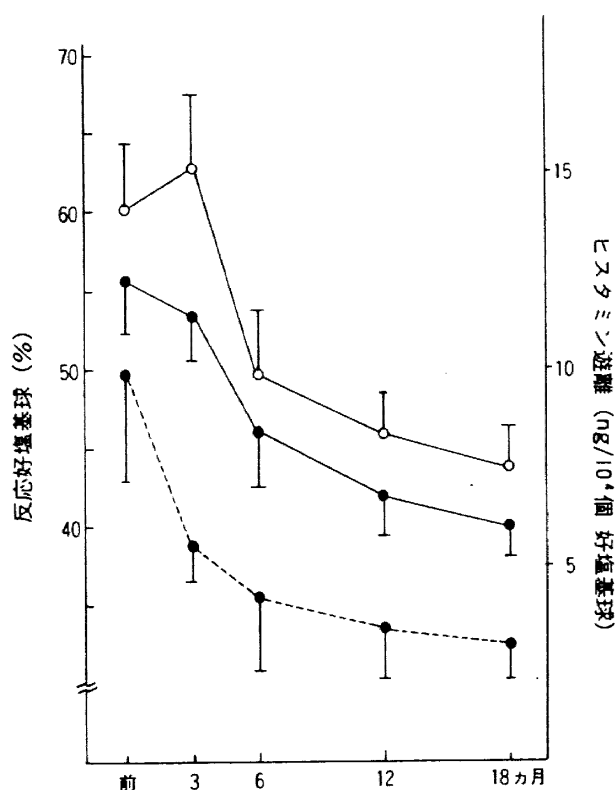


図1. ハウスダスト(●—●), 抗ヒト IgE (○—○) 添加時の反応好塩基球の出現率およびハウスダスト添加時のヒスタミン遊離 (●---●) の経時的変化.

SEM) と反応好塩基球が高率に出現しており, 3カ月後には $62.8 \pm 4.9\%$ と出現率は開始前よりむしろ上昇した. 6カ月後には平均 $49.6 \pm 4.0\%$ となり, 12カ月後には $49.1 \pm 2.4\%$ ($p < 0.01$), さらに18カ月後には $43.8 \pm 2.6\%$ ($p < 0.005$) と有意の反応好塩基球の出現率の低下傾向が観察された. すなわち, 減感作療法における抗ヒト IgE に対する反応好塩基球の出現率は, 特異抗原添加時とはほぼ同様の推移をとり, 減感作療法により特異抗原と同時に抗ヒト IgE に対する好塩基球の反応性も低下する可能性が示唆された (図1).

3) 総 IgE 値の変動

13例について検討を行ったが, 18カ月間の減感作療法期間中の血清総 IgE 値の変動は不定であり, 明らかに減少傾向を示す症例は認められなかった.

4) 特異抗原添加によるヒスタミン遊離量の変動

16例中5例について検討を行った. 減感作療法開始前のハウスダスト添加時のヒスタミン遊離量 (ng/10⁴個好塩基球) は 9.9 ± 3.8 であったが, 3カ月後には 5.5 ± 0.9 , 6カ月後には 4.2 ± 1.9 , 12カ月後には 3.4 ± 2.3 , 18カ月後には 3.0 ± 1.6 となり, 減感作療法開始6カ月以後では, いずれの時期においても治療前と比べ低下傾向がみられた (図1).

5) 特異的 IgE 値の変動

減感作療法前後18カ月間のハウスダストの特異的 IgE 値の変動を, 7例について検討した. 7例中5例において減感作療法開始後特異的 IgE 値の低下傾向がみられ, 減感作療法により特異的 IgE 値が減少する可

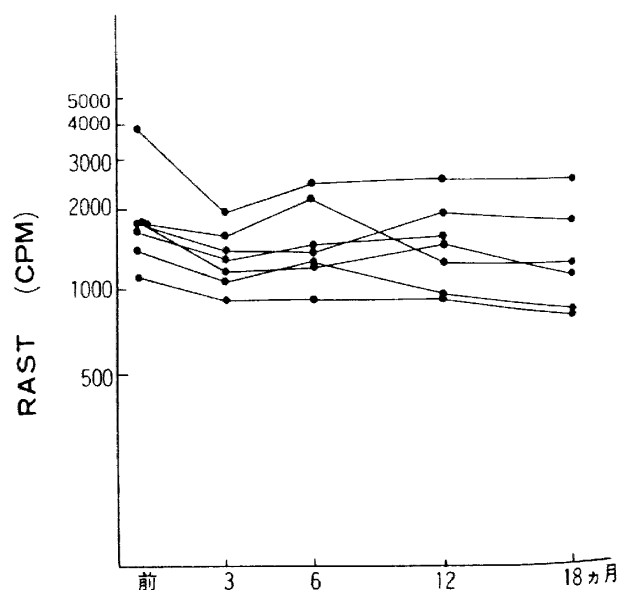


図2. 減感作療法によるハウスダスト特異的 IgE 抗体の経時的変化.

能性もある程度示唆された(図2)。

結 語

総括ならびに考案

減感作療法の有効性については、Frankland らの二重盲検法による検討⁹⁾や、Norman らのブタクサ花粉症に対する減感作療法の効果の詳細な検討⁹⁾など、有効とする報告もかなりみられるが、なお議論の余地も多い。実際、減感作療法の有効性を示唆する臨床的な parameter は現在見い出されておらず、その判定は主として臨床症状の改善の有無によることが多い。今回著者らは、ハウスダストエキスによる減感作療法における好塩基球の反応性の変化を反応好塩基球直接算定法で形態的に観察検討した。その結果、減感作療法により反応好塩基球の出現率は特異抗原のみでなく、抗ヒト IgE に対しても減感作療法開始後 1 年より有意に低下することが判明した。また同時に、減感作療法により、特異的 IgE 抗体やハウスダストエキス添加によるヒスタミン遊離量は低下する傾向がうかがわれた。

減感作療法により生ずる変化として、IgE 抗体の減少、遮断抗体の産生、肥満細胞や好塩基球の反応性の低下などが報告¹⁰⁾されている。特異的 IgE 抗体が減少すれば、当然抗原に対する肥満細胞や好塩基球の反応性が低下することが予想され、また遮断抗体がこれら target cell 上の IgE 抗体と抗原との反応を抑制するものであれば、その結果は好塩基球の反応性の低下として観察される可能性も強い。すなわち好塩基球の反応性が減感作療法により、早期にしかも明らかに低下することは興味深く、減感作療法の効果判定の parameter のひとつとなりうる可能性が示唆される。今回の著者らの検討では遮断抗体との比較は行われなかったが、特異的 IgE 値の低下と好塩基球の反応性の低下との間には必ずしも密接な関連はみられなかった。また、ハウスダストによる減感作療法により抗ヒト IgE による反応好塩基球の出現率が低下する機序は、本研究からは明らかにしえなかった。今後特異的 IgE 値の低下や遮断抗体の産生亢進と、肥満細胞や好塩基球の反応性の変化との関連を詳細に観察し、あわせて臨床症状との相関の検討がなされなければならないと考えられる。

ハウスダストが原因抗原である気管支喘息16例について、減感作療法による好塩基球の反応性の変化を観察した。その結果、減感作療法により、ハウスダストあるいは抗ヒト IgE に対する好塩基球の反応性の低下がみられ、またヒスタミン遊離量の減少と特異的 IgE 値の低下の傾向が観察された。

本論文の要旨は、第31回日本アレルギー学会総会において発表した。

文 献

- 1) Kimura, I., Moritani, Y. and Tanizaki, Y.: Basophils in bronchial asthma with reference to reagin-type allergy. *Clin. Allergy* 3, 195-202, 1973.
- 2) Kimura, I., Tanizaki, Y., Takahashi, K., Saito, K., Ueda, N. and Sato, S.: Emergence of basophils at sites of local allergic reactions using a skin vesicle test. *Clin. Allergy* 4, 281-290, 1974.
- 3) Kimura, I., Tanizaki, Y., Saito, K., Takahashi, K., Ueda, N. and Sato, S.: Appearance of basophils in the sputum of patients with bronchial asthma. *Clin. Allergy* 5, 95-98, 1975.
- 4) Kimura, I., Tanizaki, Y., Sato, S. and Takahashi, K.: Differences in response to anti-IgE and anti-IgG in basophils from patients with bronchial asthma. *Clin. Allergy* 11, 31-36, 1981.
- 5) 木村郁郎, 谷崎勝朗, 高橋 清, 細川正雄, 小野波津子, 石橋 健, 合田吉徳, 中村之信, 佐々木良英, 小林 誠: アレルゲン検出における反応好塩基球の意義—好塩基球直接算定法を応用して。アレルギー 27, 725-729, 1978.
- 6) 木村郁郎, 谷崎勝朗: 好塩基球および好酸球の適切な同時直接算定法の考案とその臨床的評価。医学のあゆみ 69, 25-28, 1969.
- 7) Shore, P.A., Burkhalter, A. and Cohn, V.H.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127, 182-186, 1959.
- 8) Frankland, A.W. and Augustin, R.: Prophylaxis of summer hay fever and asthma: A controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein

- component. *Lancet* 1, 1055-1057, 1954.
- 9) Norman, P.S., Winkenwerder, W.L. and Lichtenstein, L.M.: Immunotherapy of hay fever with ragweed antigen E; comparisons with whole pollen extract and placebos. *J. Allergy* 42, 93-108, 1968.
- 10) Patterson, R., Lieberman, P., Irons, J.S., Pruzansky, J.J., Melam, H.L., Metzger, K.W.J. and Zeiss, C.R.: Immunotherapy. In "Allergy" (Ed. by E. Middleton, Jr., C.E. Reed and E.F. Ellis). Mosby, Company, Saint Louis, pp. 877-898, 1978.

CHANGES IN BASOPHIL REACTIVITY DURING IMMUNOTHERAPY WITH HOUSE DUST

Haruki Komagoe*, Michiyasu Sudo*, Yoshiro Tanizaki*, Hikaru Kitani,

Yoshinori Goda, Yoshihide Sasaki, Shinya Tada,

Kiyoshi Takahashi and Ikuro Kimura

2nd Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

*(*Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School, Misasa Medical Branch)*

Percentage of basophils reactive to house dust and anti-IgE, histamine release from basophils, and total IgE together with specific IgE in serum were examined in sixteen asthmatic patients during immunotherapy with house dust.

1) Morphological changes in basophils (to reactive basophils) induced by house dust were significantly decreased after one year of immunotherapy. Release of histamine from basophils induced by house dust decreased compared to the value of pre-immunotherapy, but it was not statistically significant.

2) Percentage of basophils reactive to anti-IgE was significantly reduced after one year of immunotherapy.

3) Immunotherapy resulted in no significant decrease in the level of total serum IgE. On the other hand, the levels of specific IgE antibody were slightly reduced during immunotherapy. There was no correlation between the reduction in basophil reactivity and the reduction in the level of specific IgE antibody.