

アレルギー患者におけるアレルギー皮内反応の 30 年間の推移

— 空中飛散アレルギーとの関連 —

国立相模原病院リウマチ・アレルギー臨床研究部

信太隆夫 秋山一男 長谷川真紀 前田裕二
 谷口正実 森 晶夫 富田尚吾 山本尚実
 石井豊太 齊藤明美 安枝 浩

1969 年から 30 年間の気管支喘息（喘息）とアレルギー性鼻炎（鼻炎）患者のアレルギー皮内テスト陽性率の推移を解析した。アレルギーの種類は室内塵、花粉（スギ、マツ、コナラ、ハンノキ、ケヤキ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、カナムグラ）および真菌（アルテルナリア、クラドスポリウム、アスペルギルス、ペニシリウム、カンジダ）である。総じて、陽性率は室内塵で喘息が鼻炎より高く、花粉で鼻炎が高いが、真菌ではアルテルナリアが喘息と鼻炎でほぼ同率以外全て喘息に高かった。すなわち、感作アレルギーの種類によりアレルギーの臨床表現が異なろう。経年的には、両疾患共に全てのアレルギーに陽性率の上昇をみたが、これは必ずしも空中飛散アレルギーの多寡を反映していない。この両極端は普遍的なスギとマツ花粉にみられた。前者の上昇は飛散花粉数の増加と関連しているとみられたが、後者は低率のまま経過して、花粉数がほとんど不変にもかかわらず、最近 10 年間に急上昇をみた。すなわち、アレルギーによる感作の増大にはアレルギー暴露量以外に何らかの要因も関与しよう。

Key words : allergen intradermal test — aeroallergen load — increase in skin reactivity
 — Japanese cedar pollen — pine pollen

はじめに

対象と方法

最近のアレルギー性疾患の増加には、諸種のアレルギーに対する感作や反応状態の変化も関連している^{1) - 5)}。それらの変化はアレルギー飛散量の推移を反映しているかもしれない。我々の施設では空中飛散花粉と真菌の調査を 1958 年以来続けているが、特に屋上定点捕集を始めた 1965 年以降の成績は周辺住民への影響をうかがう資料となり得よう^{6) - 16)}。このため、アレルギー外来患者におけるアレルギー皮内反応の長年月の経緯を解析すると共に、空中飛散アレルギーの影響を考察してみた。皮内テストの集計は当外来においてアレルギー・エキスの管理に留意し始めた 1969 年から行った¹⁷⁾。

1. 対象

1969 年から 1998 年までの 30 年間に国立相模原病院アレルギー外来においてアレルギー皮内テストを行った全ての気管支喘息（以下、喘息と略）ならびにアレルギー性鼻炎（以下、鼻炎と略）患者で、前者は男女それぞれ 7826 および 8166 名、計 15992 名、後者は男女それぞれ 2326 および 3061 名、計 5387 名である。両疾患を合併しているとみられる場合は患者が最初に訪れた内科または耳鼻咽喉科アレルギー外来別に分類した。

2. 方法

1) 皮内テスト：アレルギーは真菌類の 1 : 10000 w/v 以外は全て 1 : 1000 w/v エキスを用いた。テストは疾病の別なく全て定期所定日に行い、術者と判定者はそれぞれ可能な限り習熟した同一者とした。方法と判定は石崎に従った¹⁸⁾、2+ 以上の陽性反応はアレルギー 10 倍希釈系列による反応閾値を求めた。使用アレルギーの安定した力価が望まれるが、当院では既報

Received : July 3, 2000

Accepted : July 28, 2000

Abbreviations : **AR** allergic rhinitis ; **BA** bronchial asthma ; **RAST** radioallergosorbent test ; **w/v** weight /volume

Table 1 Allergen extracts used for intradermal testing and their sources

House dust (Torii)
Pollens :
Japanese cedar, <i>Cryptomeria japonica</i> (laboratory-prepared, later HS)
Japanese alder, <i>Alnus japonicus</i> (laboratory-prepared)
Oak, <i>Quercus glauca</i> (laboratory-prepared), later <i>Q. album</i> (HS)
Pine, <i>Pinus densiflora</i> (laboratory-prepared, later Torii)
Zelkova, <i>Zelkova serrata</i> (laboratory-prepared)
Orchard grass, <i>Dactylis glomerata</i> (HS)
Ragweed, <i>Ambrosia elatior</i> (HS)
Mugwort, <i>Artemisia princeps</i> (laboratory-prepared), later Wormwood, <i>A. absinthium</i> (HS)
Japanese hop, <i>Humulus japonicus</i> (laboratory-prepared, later Torii)
Molds :
<i>Alternaria</i> , <i>Alternaria Kikuchiana</i> (Torii)
<i>Cladosporium</i> , <i>Cladosporium cladosporioides</i> (Torii)
<i>Aspergillus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> (Torii)
<i>Penicillium</i> , <i>Penicillium luteum</i> (Torii)
<i>Candida</i> , <i>Candida albicans</i> (Torii)

Source of allergen extract indicated in parentheses.
 "Later" means that the source of allergen after the word "later" was substituted for that before the word "later".
 Laboratory-prepared : prepared by use of Coca's solution in our laboratory.
 Torii : Torii Pharmaceutical, Japan.
 HS : Hollister-Stier Laboratories, USA.

Table 2 Sex and age distribution of patients

Year	1969 - 1973	1974 - 1978	1979 - 1983	1984 - 1988	1989 - 1993	1994 - 1998
Bronchial asthma						
No. of patients	2753	3561	2843	2654	2434	1747
Male	1436	1797	1345	1299	1153	796
Female	1317	1764	1498	1355	1281	951
Mean age of years $\pm$ SD	38.3 $\pm$ 14.1	38.3 $\pm$ 13.9	39.6 $\pm$ 14.9*	38.4 $\pm$ 15.9	40.5 $\pm$ 16.7*	40.7 $\pm$ 16.1*
Allergic rhinitis						
No. of patients	485	1555	1289	920	620	518
Male	183	687	585	422	237	212
Female	302	868	704	498	383	306
Mean age of years $\pm$ SD	35.4 $\pm$ 11.0	29.6 $\pm$ 13.4*	28.9 $\pm$ 14.3*	29.6 $\pm$ 15.8*	32.5 $\pm$ 15.3*	34.9 $\pm$ 15.7

*Significant at $p < 0.01$ in Dunnett's multiple comparison test to 1969 - 1973 group.

のように少なくとも 1969 年からその品質に留意を払ってきた¹⁷⁾。特に花粉アレルゲンはテスト前日に低希釈保存エキス(通常 1 : 20 w/v)より調整することに努め、また閾値判定用の高希釈アレルゲンは全てテスト前日に調整した。

2) 使用アレルゲン : 30 年間常時使用されて集計可能であったアレルゲンの種類とその出所を表 1 に示した。在来植物花粉のアレルゲン・エキスは市販標品が

少なく、市販品でも力価が低いとみられたものがあり、当初は全て Coca 液による自家作製を試みた。しかし、市販品とほとんど力価に差がないとみられた場合は、その後(表 1 中 later と表現)鳥居薬品製(Torii)あるいは米国 Hollister-Stier 社製(HS)を用いた。これらには Torii のアカマツとカナムグラ、HS のスギがある。また、在来種と同属の HS 米国種花粉アレルゲンが前者とほとんど同程度の反応を生じるとみられた場合

Table 3-1 Percentage of positive intradermal test to allergens in patients with bronchial asthma every 5 years over a 30-year period

Year	1969-1973		1974-1978		1979-1983	
Allergen	%Positive	No. tested*	%Positive	No. tested*	%Positive	No. tested*
House dust	51.0	2745	53.4	3556	52.9	2839
Japanese cedar	12.8	2739	20.2	3546	28.5	2840
Oak	6.9	2643	8.9	3556	9.2	2838
Japanese alder	8.5	1712	7.8	3551	9.7	2838
Zelkova	4.3	2640	7.3	3550	7.2	2838
Pine	2.1	1722	2.0	2259	2.4	2838
Orchard grass	8.2	2740	9.6	3547	13.8	2841
Ragweed	25.3	2744	16.5	3552	11.2	2841
Mugwort	22.3	2730	18.1	3556	16.0	2840
Japanese hop	7.1	2737	12.1	3549	15.4	2838
<i>Alternaria</i>	12.5	2747	8.1	3552	4.7	2840
<i>Cladosporium</i>	14.6	2745	8.3	3549	3.9	2838
<i>Penicillium</i>	15.3	2747	8.4	3547	3.7	2836
<i>Aspergillus</i>	16.1	2748	16.4	3550	6.7	2836
<i>Candida</i>	51.9	2752	48.1	3556	35.9	2839

Concentration of allergens used : 1 : 1000 weight/volume except for 1 : 10000 for molds.

*No. tested : number of patients tested.

Table 3-2 Percentage of positive intradermal test to allergens in patients with bronchial asthma every 5 years over a 30-year period (continued)

Year	1984-1988		1989-1993		1994-1998	
Allergen	%Positive	No. tested*	%Positive	No. tested*	%Positive	No. tested*
House dust	59.9	2653	64.6	2433	65.1	1744
Japanese cedar	42.8	2650	52.9	2434	54.4	1745
Oak	10.6	2633	20.6	2428	19.5	1732
Japanese alder	10.4	2633	16.5	2428	14.8	1742
Zelkova	9.1	2632	15.5	2428	15.1	1743
Pine	2.0	2632	5.5	2428	4.9	554
Orchard grass	21.9	2650	29.1	2433	- **	- **
Ragweed	23.5	2647	38.1	2433	41.2	1745
Mugwort	20.2	2647	26.9	2433	27.7	1745
Japanese hop	27.5	2634	41.0	2408	45.2	1732
<i>Alternaria</i>	9.2	2645	18.6	2433	16.3	1745
<i>Cladosporium</i>	4.7	2635	7.5	2428	9.8	1743
<i>Penicillium</i>	5.7	2633	9.6	2426	11.2	1743
<i>Aspergillus</i>	13.0	2534	9.8	2428	11.0	1743
<i>Candida</i>	39.8	2638	50.2	2428	48.5	1743

Concentration of allergens used : 1 : 1000 weight/volume except for 1 : 10000 for molds.

*No. tested : number of patients tested. ** - : not tested.

は、後に (later) 自家製を HS に代えたものもある。コナラの *Quercus glauca* を *Q. album* に⁹⁾、ヨモギの *Artemisia princeps* を *A. absinthium* にである¹⁷⁾。市販標品がない在来種のハンノキとケヤキは自家製に終始し、移入種のカモガヤとブタクサは当初より HS を用いた。室内塵と真菌類は全て Torii である。

3) 皮内テスト成績の集計：各アレルゲンの常用濃度のほか閾値測定濃度による皮内テストの年間陽性率を算出したが、対象患者数や年齢のバラツキを極力避けるために 5 年毎に集計した。ただ、陽性症例数の多かったスギについては毎年の集計も試みた。

Table 4-1 Percentage of positive intradermal test to allergens in patients with allergic rhinitis every 5 years over a 30-year period

Year	1969 - 1973		1974 - 1978		1979 - 1983	
Allergen	%Positive	No. tested*	%Positive	No. tested*	%Positive	No. tested*
House dust	32.2	485	49.1	1551	49.8	1285
Japanese cedar	35.1	485	54.9	1545	64.3	1283
Oak	11.7	452	16.3	1403	17.3	989
Japanese alder	13.1	306	14.4	1324	14.2	1006
Zelkova	9.7	453	17.6	1202	17.2	989
Pine	1.7	288	2.3	890	1.7	981
Orchard grass	18.2	484	22.1	1516	23.7	1280
Ragweed	28.7	484	25.9	1493	18.8	1282
Mugwort	28.6	483	27.6	1505	24.0	1273
Japanese hop	11.8	484	18.3	1485	22.1	1103
<i>Alternaria</i>	9.5	485	11.6	1511	6.4	1280
<i>Cladosporium</i>	9.7	485	7.0	1200	2.0	994
<i>Penicillium</i>	12.8	485	6.4	1195	1.7	986
<i>Aspergillus</i>	13.8	485	13.2	1406	3.5	1057
<i>Candida</i>	40.0	485	37.0	1496	26.5	1042

Concentration of allergens used : 1 : 1000 weight/volume except for 1 : 10000 for molds.

*No. tested : number of patients tested.

Table 4-2 Percentage of positive intradermal test to allergens in patients with allergic rhinitis every 5 years over a 30-year period (continued)

Year	1984 - 1988		1989 - 1993		1993 - 1998	
Allergen	%Positive	No. tested*	%Positive	No. tested*	%Positive	No. tested*
House dust	56.5	915	61.4	617	48.1	518
Japanese cedar	68.7	915	76.9	619	81.5	518
Oak	17.6	751	27.5	570	27.2	481
Japanese alder	13.5	751	16.7	570	20.6	485
Zelkova	16.7	750	22.8	570	25.7	482
Pine	2.1	752	6.3	569	5.6	213
Orchard grass	30.4	915	36.0	606	- **	- **
Ragweed	34.1	917	48.2	618	45.0	518
Mugwort	27.1	916	32.6	617	34.6	509
Japanese hop	41.6	752	46.8	570	57.1	489
<i>Alternaria</i>	9.3	912	16.5	617	15.9	508
<i>Cladosporium</i>	4.2	756	6.0	571	5.0	482
<i>Penicillium</i>	4.3	750	7.2	571	7.9	482
<i>Aspergillus</i>	5.3	750	6.5	571	9.3	482
<i>Candida</i>	30.1	754	39.9	572	35.2	483

Concentration of allergens used : 1 : 1000 weight/volume except for 1 : 10000 for molds.

*No. tested : number of patients tested. ** - : not tested.

結 果

表2に5年毎に集計した6群の症例数とその平均年齢を示した。平均年齢は喘息では38.3~40.7歳に分布し、初めの5年群に対する各5年群の有為な年齢差は最大2.4歳程度であった。しかし、鼻炎では特に1974

~1983年の10年間は症例数が増加して、平均年齢の分布巾も28.9~35.4歳と広くなり、年齢差が最大5.8歳となっていた。男女別ではアレルギー性鼻炎で各5年群いずれも女性が多かった。表3と4に喘息と鼻炎について、5年群別に常用濃度のアレルゲンに対する皮内テスト陽性率を示した。表5は陽性症例の多いス

Table 5 Percentage of positive intradermal test to Japanese cedar pollen in allergic patients every year over a 30-year period

Year	Bronchial asthma		Allergic rhinitis	
	%Positive	No. tested*	%Positive	No. tested*
1969	14.5	553	35.4	99
1970	13.2	532	42.1	88
1971	12.5	505	30.9	81
1972	13.4	538	37.9	95
1973	10.8	611	30.3	122
1974	15.8	747	38.7	163
1975	13.7	715	37.1	175
1976	27.9	727	63.9	310
1977	27.6	686	54.1	333
1978	16.0	671	60.6	564
1979	25.6	574	72.7	425
1980	27.8	515	59.6	230
1981	25.1	593	54.0	228
1982	33.0	621	68.7	265
1983	30.7	537	54.8	135
1984	39.1	631	66.9	250
1985	37.6	481	65.3	216
1986	42.6	594	68.2	173
1987	46.5	473	70.6	150
1988	49.2	516	77.0	126
1989	48.8	570	64.7	102
1990	46.5	458	83.5	121
1991	54.8	507	79.4	160
1992	52.7	444	71.7	99
1993	62.4	455	81.0	137
1994	54.8	350	74.4	90
1995	51.1	370	89.6	173
1996	51.9	374	70.9	86
1997	59.2	358	86.5	104
1998	55.6	293	75.4	65

Concentration of allergen used : 1 : 1000 weight/volume.

*No. tested : number of patients tested.

ギのみに試みた毎年の集計結果である。図 1 から 5 に、常用濃度アレルゲンと共に 10 倍希釈系列濃度に対する陽性率の 5 年毎推移を示した。各図の凡例のアレルゲンの種類に続く数字はアレルゲン濃度として常用対数の指数を示し、BA は喘息 AR は鼻炎が対象であることを表した。

図 1 の室内塵において、総じて喘息は鼻炎より皮内テスト陽性率は高い。経年的には、陽性率は指数 3 に対して初めの 1969~1973 年の 5 年間（'69-'73 と略、以下同様表現）に比し喘息も鼻炎も上昇していて、より高希釈の 4 や 5 に対しても類似の推移を示した（以下、アレルゲン濃度は常用対数の指数で表す）。しか

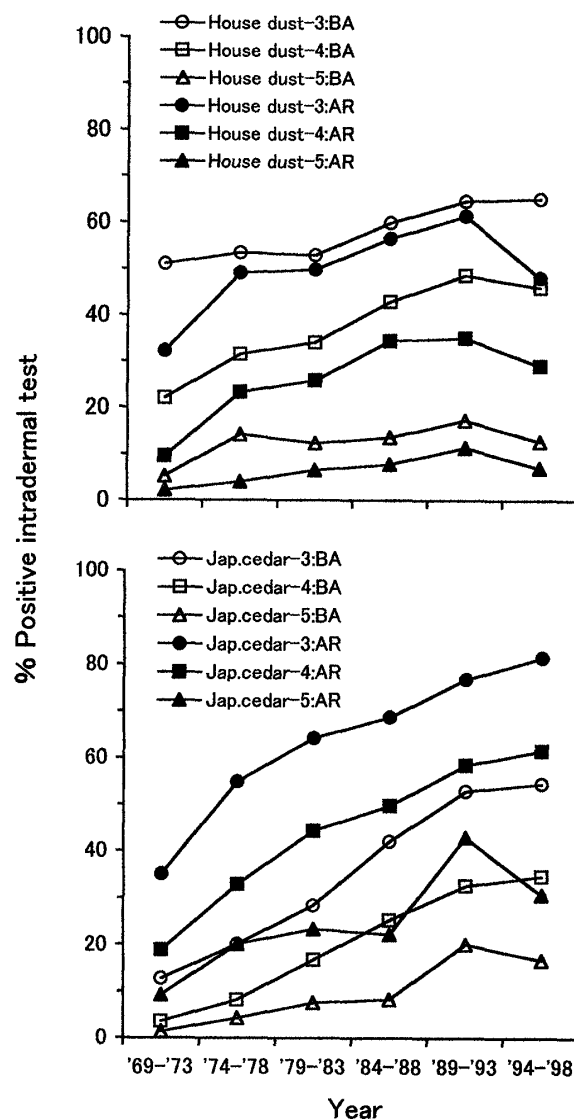


Fig. 1. Five-year changes in percentages of positive intradermal test to house dust and Japanese cedar pollen in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis. In legend, each number followed by an allergen name represents the index of common logarithm in ten-dilution series of allergen. BA or AR indicates respectively bronchial asthma or allergic rhinitis.

し、'94-'98 では喘息における室内塵の 3 のみが横ばいを呈した以外、全て前年の 5 年群より低かった。同じ図 1 のスギでは、室内塵と逆に陽性率は鼻炎が喘息より高いが、経年的には両疾患共に何れのアレルゲン濃度に対しても明らかに上昇していた。

図 2 のコナラ、ハンノキおよびケヤキも鼻炎の陽性率が高かった。経年的には、3 で喘息と鼻炎共に陽性率は上昇しているが、4 と 5 ではコナラとハンノキで僅

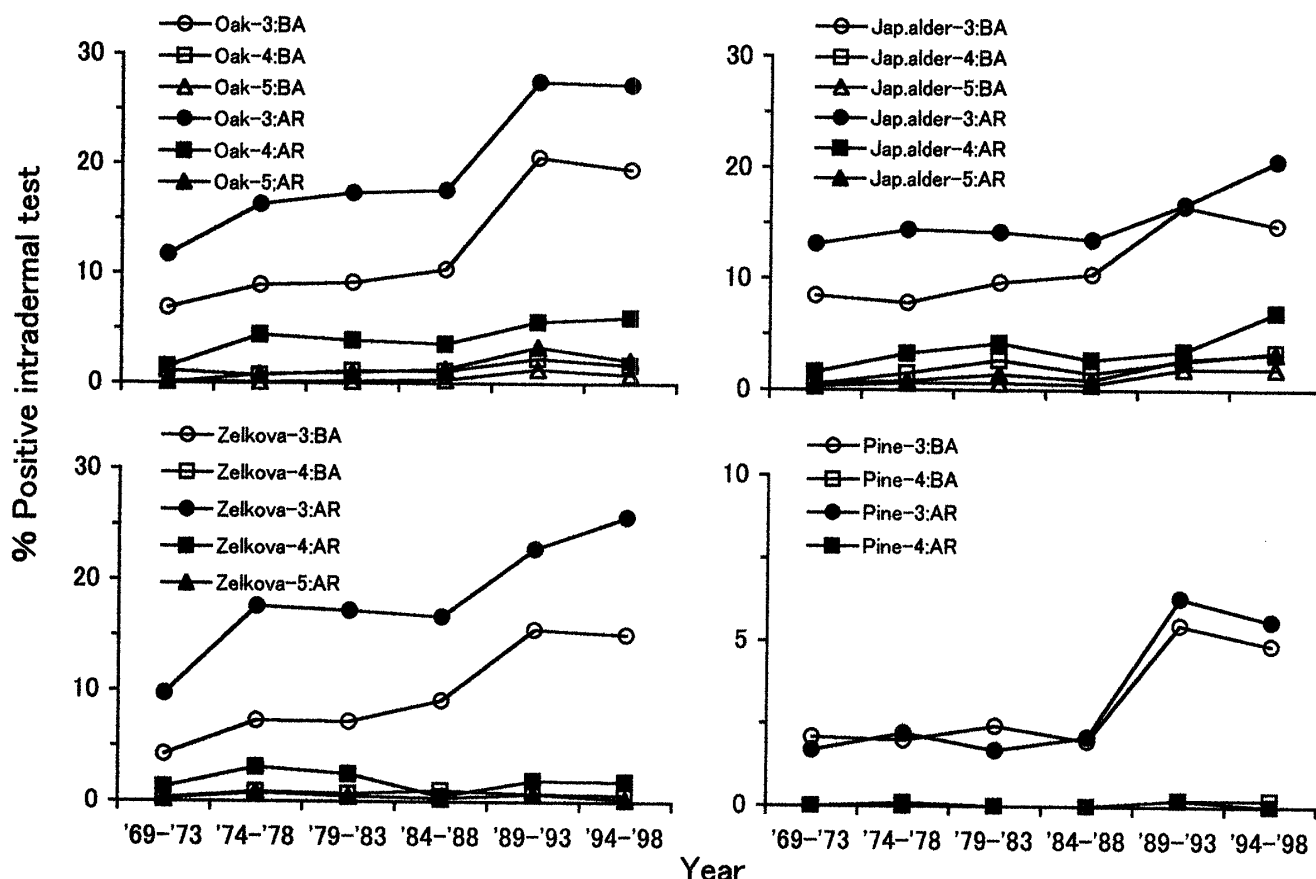


Fig. 2. Five-year changes in percentages of positive intradermal test to pollens from oak, Japanese alder, Zelkova and pine in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis. For explanation, see Fig. 1 legend.

かな上昇、ケヤキではほとんど平坦とみられた。しかし、同じ図2のマツでは3で喘息と鼻炎共に2%程度の低い陽性率が初めの20年間ほとんど変化なく経過していたが、最近10年間の'89-'93ないし'94-'98には5~6%と急騰し、それに鼻炎の高い傾向もうかがえるようになった。

図3の草本花粉に対しても鼻炎は喘息より陽性率は明らかに高い。カモガヤには何れの濃度に対しても次第に陽性率が上昇しているが、反応の激しい例が最近多くなり'94-'98には3によるテストは中止された。ヨモギとブタクサには何れの濃度も上昇していたが、3には'79-'83まで一旦明らかに下降してから上昇に転じて凹形の推移を示していた。これは特に陽性率の高いブタクサに明瞭で、高希釈の4や5にも類似の傾向がみられた。同じ図3のカナムグラは3のみが明らかに上昇を続けてきたのに反し、高希釈ではほとんど変化せず、わずかに鼻炎の4が最近5年間の'94-'98に高くなっていた。

図4と5には真菌の推移を示した。疾病別陽性率ではアルテルナリアに対して喘息と鼻炎がほとんど同率とみられる以外、総じて喘息に高率である。経年的には、常用の4に対し全て'79-'83を底辺とする凹形を呈していたが、この様な変化は高希釈の5と6にはほとんどみられない。すなわち、図4のクラドスポリウム、ペニシリウムおよびアスペルギルスでは高希釈に対してほぼ同率に経過し、図5のアルテルナリアとカンジダでは、陽性率の高い喘息のカンジダに凹形の傾向がみられるものの、いずれも次第に上昇していた。

考 案

アレルゲン・エキスをを用いるためには、その品質が常に問われるところである。当然、本検索のように長年月にわたる皮内テスト成績を比較するには力価の安定したアレルゲンが望まれる。最近でこそ、アレルゲ

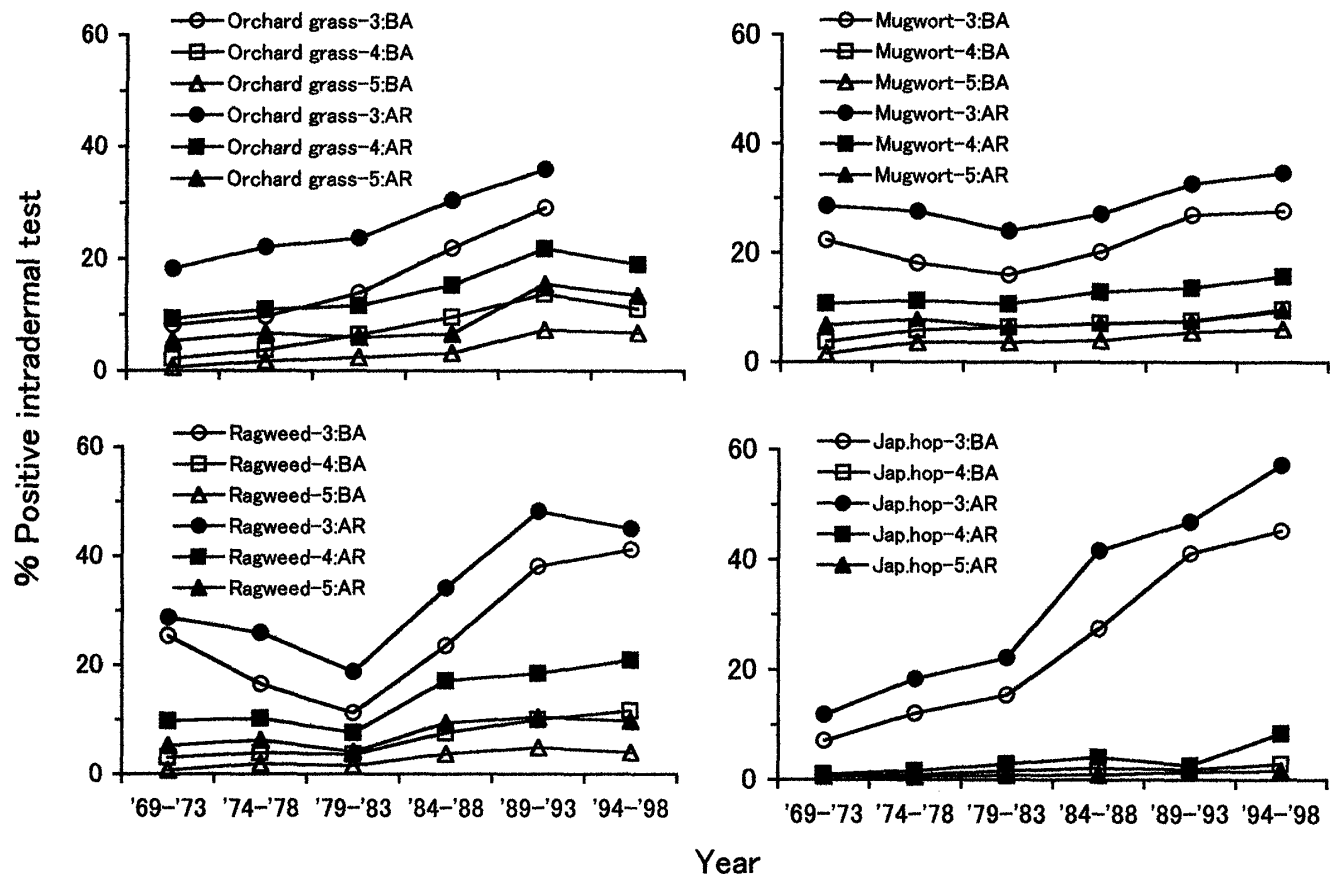


Fig. 3. Five-year changes in percentages of positive intradermal test to pollens from orchard grass, mugwort, ragweed and Japanese hop in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis. For explanation, see Fig. 1 legend.

ンの標準化が世界的に行われて、標準アレルゲンを手に入することも一部可能となってきた。しかし、我が国固有種の標準標品の入手には現在でもほとんど不可能であり、まして今回の集計初期の30年前頃は市販標品そのものを信頼するか、あるいは自ら評価を試みるしかない。幸い、我々はテストを定期所定日に一括して行い、術者と判定者はそれぞれ可能な限り習熟した同一者とし、加えて強陽性反応はアレルゲン10倍希釈系列による反応閾値を求めてきた。このため、自ずからアレルゲンの力価の評価がなされることになり、この表れの1つがスギの主要抗原の単離となった¹⁹⁾。結局、表1に示したようなアレルゲンが選ばれ、そのテスト前日の調整にも努めていて、いわゆる「in house」的に少なくとも我々の施設内での成績は互いに比較可能と考えられよう。

陽性率に関してまず強調されねばならないのは、喘息と鼻炎で感作アレルゲンの種類により差のあることである。これはテストが、上述のように、疾病の別な

くほとんど同一条件で行われているために確実な現象とみられる。すなわち、室内塵の陽性率は喘息で鼻炎より高く、花粉は鼻炎で高い。しかし、真菌は属によりやや異なり、アルテルナリアが喘息と鼻炎にほぼ同率とみられたが、その他は全て喘息に高率であった。このような関連は経験的に知られてはいるが、これを明確に指摘した報告は意外に少なかった²⁾²⁰⁾。少なくとも気道疾患において感作アレルゲンの種類によりアレルギーの臨床表現が異なることを意味しようとし、その主要因はアレルゲンの粒子径とみられるが¹³⁾²¹⁾、真菌では生体における増殖性も関わる場合がある。

5年毎の陽性率の推移では図1~5のように、喘息も鼻炎もほとんど同様の推移を示し、少なくとも常用濃度の3あるいは4のアレルゲンに対して、ヨモギやブタクサ、それに真菌で凹形の経緯を示してはいるものの、程度の差はあれ全て上昇しているとみられる。中でもスギでは喘息で12.8から54.4%に、鼻炎で35.1

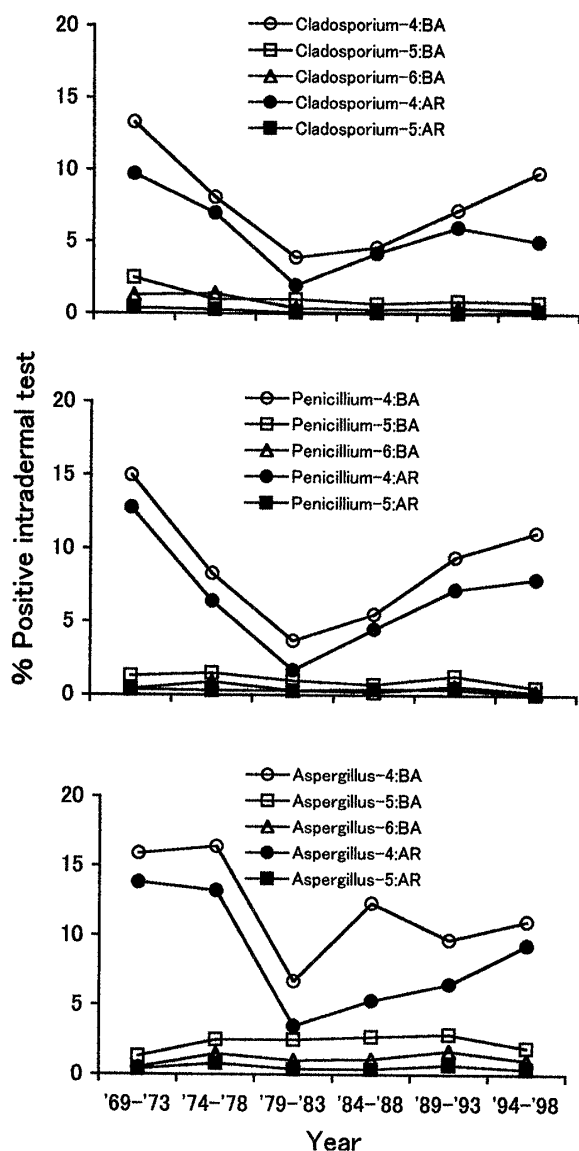


Fig. 4. Five-year changes in percentages of positive intradermal test to *Cladosporium*, *Penicillium* and *Aspergillus* in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis. For explanation, see Fig. 1 legend.

から 81.5% に、またコナラでは喘息で 6.9 から 19.5% に、鼻炎で 11.7 から 27.2% に、この 30 年の間に 3 倍前後に至る上昇を示していた。またカナムグラには、特異的かどうか不明であるが、喘息で 7.1 から 45.2%，鼻炎で 11.8 から 57.1% へと 5~6 倍もの高騰をみた（表 3 および 4）。より高希釈のアレルゲンに対しては、図 1 の室内塵やスギに典型的に、概して常用濃度にほぼ並行して上昇し、陽性率の上昇がほとんど特異的であることを示している。しかし、希釈系列に対する変化が常用の推移に必ずしも類似していない場合もある。既に教科書的であるが、皮内テストはプリック・

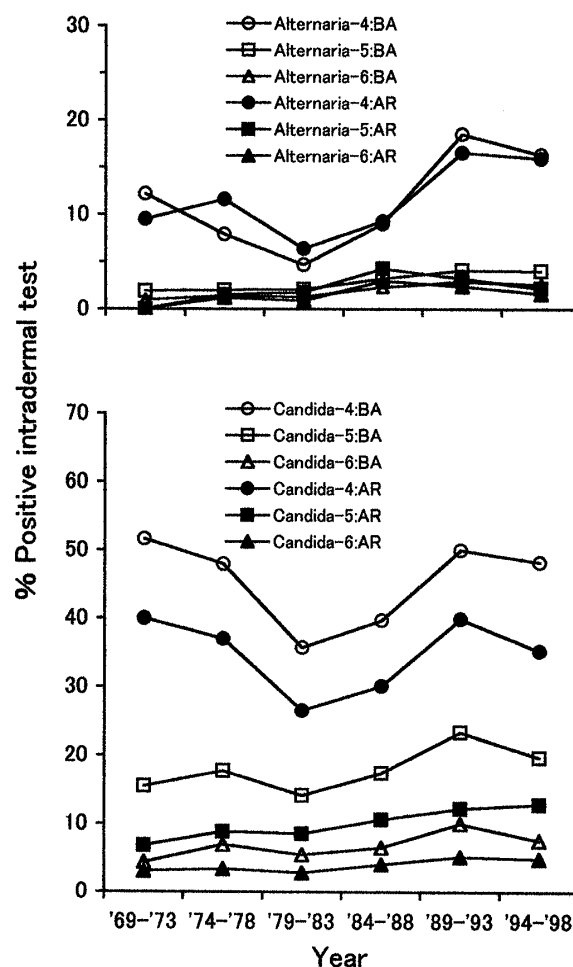


Fig. 5. Five-year changes in percentages of positive intradermal test to *Alternaria* and *Candida* in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis. For explanation, see Fig. 1 legend.

テストに比較して感度は大であるが非特異的反応を生じ易いとされ、特に高濃度エキシによる非特異的反応は主に不純物によるとされる²²⁾。しかし、高濃度エキシによる反応は時に受動移入可能でアレルギー性の場合もあり得るとされ（この際、花粉の 1:1000, 室内塵の 1:100 w/v)²²⁾、またアレルゲン間の交差反応が関わる場合もある。従って、常用濃度で特異性が疑われる場合はより高希釈エキシによる反応の観察が役立つ。環境アレルゲン濃度の変化も参考となり得よう。

図 1 の室内塵陽性率の上昇は、室内塵ダニが総じて増加してきたとされることが関連するかもしれない²³⁾。ただ、最近 5 年間の '94-'98 で頭打ち、あるいは低下傾向を示していた理由は不明である。同じ図 1 のスギは使用濃度の全てに明らかな上昇経緯を示して

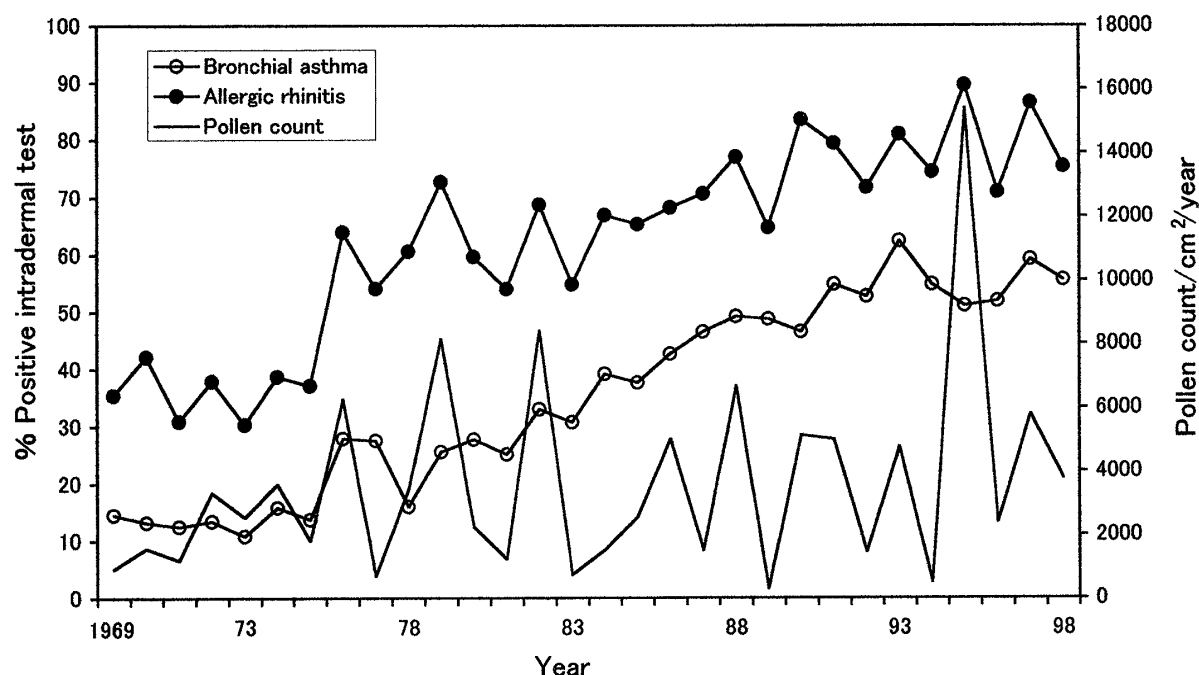


Fig. 6. Yearly changes in percentage of positive intradermal test to Japanese cedar pollen in patients with bronchial asthma or allergic rhinitis in relation to yearly changes in pollen count. Pollen count is cited from reference 11. Concentration of allergen used: 1:1000 weight/volume.

印象的である。また、スギに対する毎年の陽性率（表5）と既報の空中花粉数の年次推移を図6に併記すると¹¹⁾、陽性率の上昇は花粉数の増加と関連してきたかにみえる。特に1970年代後半から80年にかけて、これまでの花粉数2000/cm²/年程度までが3倍以上も急増した年が3回あり、既に指摘したように²⁴⁾、そのピークに全く一致して特に鼻炎の陽性率の急上昇がみられた。また、その頃を境に、東京都内でもスギ花粉症初発病者が急激に増加し始めたとされている²⁵⁾。実際、スギ花粉症の著しい増加に関連して、スギ花粉に対する皮膚あるいは血清の反応増強は飛散数増加が主要要因とされることが多い^{26)–35)}。

スギ以外の花粉について、その陽性率の推移と飛散花粉との関連を検討するため、既報の花粉調査成績の概要を図7にまとめてみた¹¹⁾。この中で、患者への影響を比較的推定出来るのは広域的飛散を呈する木本花粉であろう。木本花粉数の年次推移では、コナラ属が次第に増加していたが、マツ科、ハンノキ属それに希に急増を呈したケヤキも30年間ほとんど変わっていないとみられる。他方、図2において、コナラ、ハンノキおよびケヤキの3には次第に陽性率が上昇しているが、高希釈には比較的变化が乏しい。しかし、コナ

ラとハンノキの高希釈には上昇傾向がみられて、コナラ花粉の漸増との関連が考えられ、またコナラとハンノキのブナ目としての共通抗原性も関与しているのかもしれない³⁶⁾。同じ図2のマツ花粉はアレルゲン性が低く、陽性率は初めの20年間喘息と鼻炎共に低率に経過していたが、最近10年間に約3倍（2%程度から5～6%、表3と4）もの高騰をみた。これはマツ花粉飛散数がほとんど変化なく推移してきたことを考慮すれば、異常とさえいえるべく、最近の陽性率の上昇には飛散花粉以外の何らかの要因が関与していることを想定させる。

図7の草本花粉数の推移は一般的傾向を示しているのみで、患者周辺の参考でしかないであろうから、皮内テスト陽性率との関連は本本ほどには推定し難いであろう。しかし、ブタクサ属花粉ではクワモドキが最近増加傾向にあり¹¹⁾、埼玉県でも同様の観察がなされている³⁷⁾。このことは陽性率の凹形経過の後半における上昇と関連があると思われる（図3）、凹形経過前半の下降も患者周辺の花状況況を反映しているであろう。この下降は宅地造成等の開発の影響もあろうが、1970年代前半にブタクサさらには同じキク科のセイタカアワダチソウの弊害が喧伝されて雑草刈りが推奨された

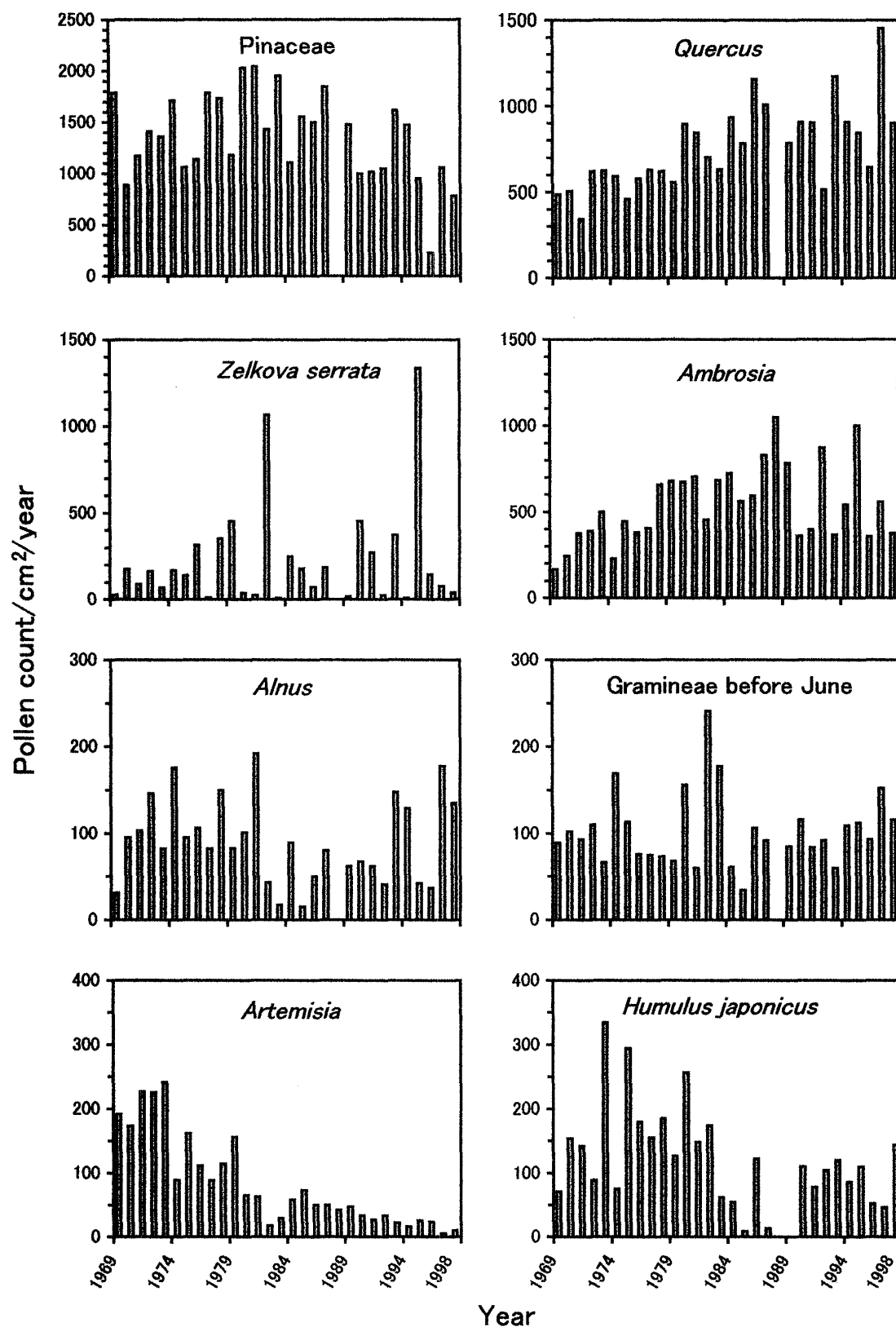


Fig. 7. Yearly changes in pollen count of plants corresponding to allergens used for intradermal test. Blank area without column indicates the year when pollen was not counted. Cited from reference 11.

ことと関連していると考えられる。また、図 3 のヨモギにみられる類似の凹形経過も共通抗原性に富むブタクサの影響と考えられよう³⁸⁾³⁹⁾。その他図 7 において、イネ科草本では 6 月以前に開花する主に移入種の花粉数はほとんど変化なく、カナムグラは減少傾向、それにヨモギ属は明らかに減少さえして、これらのアレルゲンによる陽性率の上昇とは符号していない (図 3)。中でも、カナムグラの 3 による上昇は著しいが、特異的かどうかは明らかでない。高希釈には変化が乏しく、4 のみが最近 5 年間に僅かに高くなっているのみである。他の花粉との共通抗原性も考えられようが、このような検討はまだ行われていないし、少なくともカナムグラ花粉のみならず他のクワ科花粉も増加している事実はなかった¹¹⁾。

真菌では、図 4 と 5 の常用濃度 4 に対する凹形の推移は、山口も小児に同様の Torii アレルゲンの皮内テストで観察している⁴⁰⁾。また、1960 年代後半には同じく Torii でカンジダを除く 4 属の皮内テスト陽性率に平均 15% 程度の記載がある⁴¹⁾。これは今回の集計結果と大差なく、1970 年頃までは他施設でも 4 に対して比較的高い陽性率を呈していたとみられる。しかし、高希釈の 5 と 6 に対しては喘息のカンジダに凹形の傾向を示しているのみで、アルテルナリアが次第に上昇している以外、ほとんど平坦に経過していた。従って、図 3 のブタクサのような全ての濃度における凹形経過と明らかに異なり、真菌の全てにみられた '79-' 83 までの前半における高い陽性率は特異的かどうかは疑わしい。この前半の推移に関して、我々は既に 50 例の保存血清の RAST 値をアルテルナリアとアスペルギルスについて 1974 と '84 年で比較しているが、前者が両年ともほとんど同じであるのに反し、後者は 1974 年に高値を呈していた²⁴⁾。このことは図 4 のアスペルギルスの 4 のみが前半 10 年間明らかに高い陽性率を保っていたことと関連しているとみられる。一方、真菌は屋内にも生育して、当院周辺の屋外飛散真菌の推移が必ずしも患者の周辺状況に類似しているとは限らない。しかし、この約 30 年間、年間総飛散数に大きな変動はないとみられるが、1960 年代から 70 年代前半まで全国的にも上位 4 属に数えられていたアスペルギルスとペニシリウムが 1980 年代以降は激減し、特に前者は 1969~71 年の検出頻度 5% 程度から 1983~92 年の平均 0.7% にまで減少していた¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。すなわち、真菌アレルゲンの全てにみられた前半の 4 に対する高い陽性率は、非特異的反応も否定できないが、主にアス

ペルギルスの影響による真菌粗エキスの共通抗原性をもたらした結果とみる方が妥当と思われる⁴²⁾⁴³⁾。しかし、後半の 4 の陽性率の漸増は、高希釈の 5 と 6 に対するアルテルナリアやカンジダの上昇推移からみると、前半よりも特異性の高い経過と考えられよう。

以上、1969 年から 30 年の間に喘息と鼻炎患者はほとんど同様に諸種の吸入性アレルゲンに対して感作の頻度と程度の増大を呈してきたとみられるが、これらの変化は必ずしも空中飛散アレルゲンの多寡を反映していない。この両極端は我が国の代表的な普遍的空中アレルゲンであるスギとマツ花粉にみることができる。スギ花粉に対する皮内テスト陽性率の著しい上昇は、特に 1970 年代後半に明らかなように、その飛散数の増加と連動しているとみられる。しかし、アレルゲン性の低いマツ花粉には陽性率は低率のまま経過していたが、花粉飛散数がほとんど変化していないにもかかわらず、最近 10 年間に急激な上昇をみた。このことは少なくとも 1989 年以降に喘息で 40 歳前後、鼻炎で 30 歳前後に達した年齢層のアレルゲンによる感作の増大には、アレルゲン暴露量以外に何らかの要因が関与しているであろうことを明らかに示している。

文 献

- 1) Barbee, R.A., Halonen, M., Kaltenborn, W.T. and Burrows, B.: A longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample. Correlations with smoking, allergen skin test reactivity, and serum IgE. *Chest* **99**, 20-26, 1991.
- 2) Gergen, P.J. and Turkeltaub, P.C.: The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample; data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J. Allergy Clin. Immunol.* **90**, 579-588, 1992.
- 3) Haahtela, T.: Skin tests used for epidemiologic studies. *Allergy (Supplement)* **48**, 76-80, 1993.
- 4) von Mutius, E., Martinez, F.D., Fritzsch, C., Nicolai, T., Roell, G., et al.: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **149**, 358-364, 1994.
- 5) Tariq, S.M., Arshad, S.H., Matthews, S.M. and Hakim, E.A.: Elevated cord serum IgE increases the risk of aeroallergen sensitization without increasing respiratory symptoms in early childhood. *Clin. Exp. Allergy* **29**, 1042-1048, 1999.
- 6) 杉田和春, 降矢和夫: 空中飛散花粉および真菌に

- ついて. 日温気物医誌 **24**, 366-367, 1960.
- 7) 降矢和夫：花粉症に関する研究. 相模原市における空中花粉の調査成績. アレルギー **16**, 277-288, 1967.
 - 8) 降矢和夫：花粉症に関する研究 (II) 相模原市における空中花粉の調査成績 (続). アレルギー **19**, 905-917, 1967.
 - 9) 降矢和夫：花粉症に関する研究 (III) 花粉症におけるコナラ属植物の意義. アレルギー **19**, 918-930, 1967.
 - 10) 清水章治：植生分布と空中花粉調査. 図説スギ花粉症 (清水章治・信太隆夫編著), 金原出版, 東京, pp. 7-27, 1994.
 - 11) 信太隆夫, 降矢和夫, 轡田和子, 森美由紀, 安枝浩, 他：相模原地区における空中飛散花粉の1965年から1995年まで31年間の推移. 花粉誌 **44**, 47-60, 1998.
 - 12) 降矢和夫, 信太隆夫, 石山 紘, 加藤一之, 稲葉良子：相模原市における空中真菌の調査. アレルギー **21**, 457-476, 1972.
 - 13) 清水章治：気道アレルギーにおける真菌過敏性の検討. 日耳鼻 **81**, 448-459, 1978.
 - 14) 信太隆夫, 高鳥美奈子, 相馬幸子：我が国の空中飛散真菌 第1報 暴露培地の選択. 医療 **42**, 511-520, 1988.
 - 15) 信太隆夫, 高鳥美奈子, 相馬幸子：我が国の空中飛散真菌 第2報 1978~80年の全国分布および1983~86年の相模原市における推移. 医療 **42**, 521-529, 1988.
 - 16) 高鳥美奈子, 信太隆夫, 秋山一男, 高鳥浩介：最近10年間の相模原地区における空中飛散真菌. アレルギー **43**, 1-8, 1994.
 - 17) 信太隆夫, 降矢和夫, 水野勝之, 我妻義則, 松山隆治, 他：花粉喘息の特徴. アレルギー **19**, 739-751, 1970.
 - 18) 石崎 達：即時皮内反応—陽性判定規準を中心として—. アレルギー **12**, 14-32, 1963.
 - 19) Yasueda, H., Yui, Y., Shimizu, H. and Shida, T. : Isolation and partial characterization of the major allergen from Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.* **71**, 77-86, 1983.
 - 20) Boulet, L.-P., Turcotte, H., Laprise, C., Lavertu, C., Bédard, P.-M., et al. : Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin. Exper. Allergy* **27**, 52-59, 1997.
 - 21) Burrows, B., Sears, M.R., Flannery, M.R., Herbison, M.G. and Holdaway, M.D. : Relations of bronchial responsiveness to allergy skin tests reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnosis in thirteen-year-old New Zealand children. *J. Allergy Clin. Immunol.* **95**, 548-556, 1995.
 - 22) Bousequet, J. and Michel, F.-B. : *In vivo* methods for study of allergy. In "Allergy Principles and Practice Vol I, 4 ed" (ed. by E. Middleton, Jr, C.E. Reed, E.F. Ellis, N.F. Adkinson, Jr, J.W. Yunginger, W.W. Busse), Mosby-Year book, St. Louis, pp. 573-594, 1993.
 - 23) 高岡正敏：ダニ. アレルギーの領域 **1**, 543-547, 1994.
 - 24) 前田裕二, 安枝 浩, 劔田幸子, 信太隆夫：飛散アレルゲンの量とアレルギー患者の感作状態との関連について. アレルギー **37**, 919-925, 1988.
 - 25) 斉藤洋三：スギ花粉症—過去・現在・未来—. 花粉誌 **45**, 55-62, 1999.
 - 26) 宇佐神篤：花粉症—最近の動向と地域特性について—. アレルギー診療 **14**, 541-548, 1988.
 - 27) 山口博明：アレルギー患児に対する皮内反応による感作状況と環境因子の検討 第2報 皮内反応による年齢別感作状況. アレルギー **42**, 830-839, 1993.
 - 28) 岸川禮子, 長野 準：発症の疫学. "図説スギ花粉症" 第2版 (信太隆夫, 奥田 稔編). 金原出版, 東京, pp. 51-64, 1993.
 - 29) 井上 栄：感作の疫学. "図説スギ花粉症" 第2版 (信太隆夫, 奥田 稔編). 金原出版, 東京, pp. 65-73, 1993.
 - 30) 中村 晋：大学生における杉花粉症の頻度並びに在学中の有病率の推移に関する7年間の調査成績. アレルギー **45**, 378-385, 1996.
 - 31) 今野昭義：鼻アレルギー発症, 増悪の修飾因子. "鼻過敏症—その病態と臨床" (今野昭義著). 千葉大学医学部耳鼻咽喉科学教室, pp. 358-409, 1996.
 - 32) Sato, K., Nakazawa, T., Sahashi, N. and Kochibe, N. : Yearly and seasonal changes of specific IgE to Japanese cedar pollen in a young population. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **79**, 57-61, 1997.
 - 33) 増田佐和子, 竹内万彦, 湯田厚司, 大川親久, 鶴飼幸太郎, 他：耳鼻咽喉科アレルギー外来受診小児におけるスギ花粉症の感作と発症状況. アレルギー **47**, 1182-1189, 1998.
 - 34) 西端慎一, 井上 栄, 雑賀寿和, 佐橋紀男, 鈴木修二, 他：東京都におけるスギ花粉症有病率—東京都花粉症対策検討委員会の平成8年度実態調査から—. アレルギー **48**, 597-604, 1999.
 - 35) Ozasa, K., Dejima, K., Hama, T., Watanabe, Y. and Takenaka, H. : Exposure to Japanese cedar pollen in early life and subsequent sensitization to Japanese cedar pollen. *J. Epidemiol.* **10**, 42-47, 2000.
 - 36) Eriksson, N.E. : Allergy to pollen from different deciduous trees in Sweden. An investigation with

- skin tests, provocation tests and radioallergosorbent test (RAST) in springtime hay fever patients. *Allergy* **33**, 299–309, 1978.
- 37) 菅谷愛子, 津田 整, 大口宏美: ブタクサ属 (*Am-brosia* spp.; Ragweed) 花粉飛散量の増加について—埼玉県における秋期の主要アレルゲン花粉飛散状況の推移—. アレルギー **46**, 585–593, 1997.
- 38) 油井泰雄, 清水章治, 柳原行義, 信太隆夫: キク科花粉間における共通抗原性の検討 (第 1 報). アレルギー **26**, 817–826, 1977.
- 39) Hirschwahr, R., Heppner, C., Spitzauer, S., Sperr, W.R., Valent, P., et al.: Identification of common allergenic structures in mugwort and ragweed pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.* **101**, 196–296, 1998.
- 40) 山口博明: アレルギー患児に対する皮内反応と特異的 IgE 抗体による感作状況と環境因子の検討. 第 1 報 皮内反応と特異 IgE 抗体 (radioallergosorbent test) による感作状況の年次推移. アレルギー **42**, 571–581, 1993.
- 41) 島貫金男, 上原すず子, 平形昭代, 中山喜弘: 小児期における真菌過敏喘息の臨床的研究. アレルギー **19**, 107–120, 1970.
- 42) 油井泰雄: アレルゲンの種類と確認方法. “アレルギーの診療” (山村雄一・信太隆夫編), メディカルトリビューン, 東京, pp. 39–51, 1983.
- 43) Akiyama, K., Shida, T., Yasueda, H., Saito, A., Hasegawa, M., et al.: Assay for detecting IgE and IgG antibodies against *Candida albicans* cell-wall Mannan. *Allergy* **53**, 173–179, 1998.

CHANGE IN SKIN REACTIVITY TO COMMON ALLERGENS IN ALLERGIC
PATIENTS OVER A 30-YEAR PERIOD
Association with Aeroallergen Load

Takao Shida, Kazuo Akiyama, Maki Hasegawa, Yuuji Maeda,
Masami Taniguchi, Akio Mori, Shogo Tomita, Naomi Yamamoto,
Toyota Ishii, Akemi Saito and Hiroshi Yasueda
Research Center for Rheumato-Allergology, National Sagami Hospital

Five-year changes in the percentage of positive intradermal test to allergens in patients with bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) over a period of 30 years from 1969 to 1998 were analyzed, with consideration of their association with the yearly changes in the levels of airborne pollens and molds over 30 years. Allergens used throughout the period were house dust, pollens from various plants (Japanese cedar, pine, oak, Japanese alder, Zelkova, orchard grass, ragweed, mugwort and Japanese hop) and molds (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* and *Candida*).

Overall percentages to house dust were higher in BA patients than in AR patients, but those to pollens were distinctly higher in the latter. Those to molds were higher in BA patients, except that those to *Alternaria* were about the same in both BA and AR patients. Therefore, the clinical expression of allergy may differ according to the type of allergen to which subjects are sensitized.

Over the course of 30 years, the increase in the percentage of positive intradermal test to all of the allergens used was noted in both BA and AR patients, although this did not always reflect the aeroallergen load. This includes the two extremes to pollens from Japanese cedar and pine, either of which is the most common source of allergen in Japan. Significant increases in the percentages to Japanese cedar pollen (from 12.5% to 54.4% in BA patients, and from 35.1% to 81.5% in AR patients) appeared to be roughly correlated to marked increases in pollen count. In contrast, that to pine pollen was kept low at about 2%, because of their weak allergenicity, but abruptly increased to 5–6% in the last decade, despite the almost invariable pollen count over the last 30 years. Therefore, the increased sensitivity to aeroallergens may also be associated with other factors besides their load in the air.