

新しい血清 IgE 値の基準値の検討

森川小児科医院
森 川 利 夫

Key words: 血清 IgE 値, 基準値

要 旨

先に提案した血清 IgE 値の基準値の適正さを検討するために, 6 ヶ月以上の間隔で血清 IgE 値を測定した153例において, その IgE 値の推移をみた. その基準値で高 IgE 児とした症例において, その後の血清 IgE 値から考えての false positive および false negative はそれぞれ20.5%と10.2%であった. そしてそれらを小さくするために, その時点ではまだ高・低いずれの IgE 群に属するとも決められないという意味での, 次のような gray zone を設定すれば, この基準値は適正なものになると考えられた.

その gray zone は, 6 ヶ月以下: 2~5, 6~11ヶ月: 4~10, 1歳: 8~20, 2歳: 15~40, 3~4歳: 30~70, 5歳以上: 50~100IU/ml というもので, それ以上の血清 IgE 値を示した場合には遺伝的に高 IgE 値であり, それ以下の場合には遺伝的に低 IgE 児であると考えることができる.

はじめに

アレルギー性疾患の発症に, 先天的・遺伝的な要因が大きく関与することは周知のことであり, IgE 抗体産生にも抗原暴露という後天的・環境的因子の他に, 遺伝的な素因が大きく関与することも確かである¹⁾. したがって我々小児アレルギー医にとっては, アレルギー性疾患の発症が疑われる症例を前にした時に, その子が遺伝的に血清 IgE 値が高値を示し易い素因を持った児 (以後「高 IgE 児」とする) であるのか, 示し難い素因を持った児 (以後「低 IgE 児」とする) であるかを判別することは極めて重要なことである. そしてその判別のためには「基準値」が必要であるが, その目的のためにこれまでは古川ら²⁾のような「二親等以内にアレルギー性疾患のない健康小児」の値を用いてきた. しかし血清 IgE 値が高値であっても必ずしもアレルギー性疾患を発症しない子も多いために, その基準で選ばれた子らの中には, 明らかに血清 IgE 値が高値で Radioallergosorbent Test (RAST) でダニなどの抗原に強陽性を示す例もあり, そのような小児で得られた値は「正常値」ではあっても, 前述のような目的のための「基準値」として用いるには不適当である.

私はアレルギー性疾患児をも含めて血清 IgE 値を測定し, それが各年齢層ごとに高・低二群に分けられる

ことを見出した. そしてその高 IgE 群の値から, 高 IgE 児と低 IgE 児とを判別するために, 下記のような基準値を提案した³⁾.

0~5ヶ月: 5IU/ml, 1歳未満: 10IU/ml, 2歳: 20IU/ml, 3~4歳: 40IU/ml, 5歳以上: 100IU/ml.

今回はこの基準値が本当に高 IgE 児と低 IgE 児とを判別するために, 適正なものであるかどうかを検討するために, 比較的血清 IgE 値の低い症例を集めて, その IgE 値の推移を検討してみた.

調査対象および方法

調査対象は, アレルギー性疾患またはそれを疑って, 6 ヶ月以上の間隔で血清 IgE 値を2回以上測定した患児のうち, 少なくとも一回の測定値が200IU/ml以下であった症例153例で, 合計366回の測定値を検討の対象とした. その年齢は初回の測定時で3ヶ月から, 最終の測定時で15歳までであった.

それらの症例の病名は重複算定で, 気管支喘息: 68例, アレルギー性鼻炎: 16例, アレルギー性結膜炎: 3例, アレルギー性気管支炎: 12例, アトピー性皮膚炎: 19例, 笛声喘鳴: 47例, その他が6例で, これには遷延性咳嗽や蕁麻疹が含まれていた.

IgE 値の測定はシオノギ・バイメディカル・ラボラ

トリーズに依頼して行ったが、その IgE 測定法にはいくつかの変遷があり、最初の RIST (Radioimmunosorbent Test) キットは1981年12月まで採用したが、このキットは100IU/ml以下の測定値の精度に問題があったために1981年以前の測定値は除外した。その後、1987年2月まで PRIST (Paper Radioimmunosorbent Test) キットを、1991年8月まで新 RIST キット、その後は現在のシオノリア IgE キットを用いているが、前二法による測定値は現在のシオノリア IgE キットによる測定値と、それぞれが相関係数 $r=0.987$, $r=0.975$ (社内資料) と良い相関を示すので、それらの三つの測定法による値は同じように扱った。また6ヶ月未満で測定値が10IU/ml以下と表示された場合には、前述の基準値では判定できないのでこれからの症例も除外した。

結 果

1. 153例のうち、高 IgE 域内で推移したのは97例 (63.4%) であった。0歳から観察できた例だけでも例数が多く、その全例を描くと混乱するので、ランダムにその一部を選んで図1に示した。0歳時には

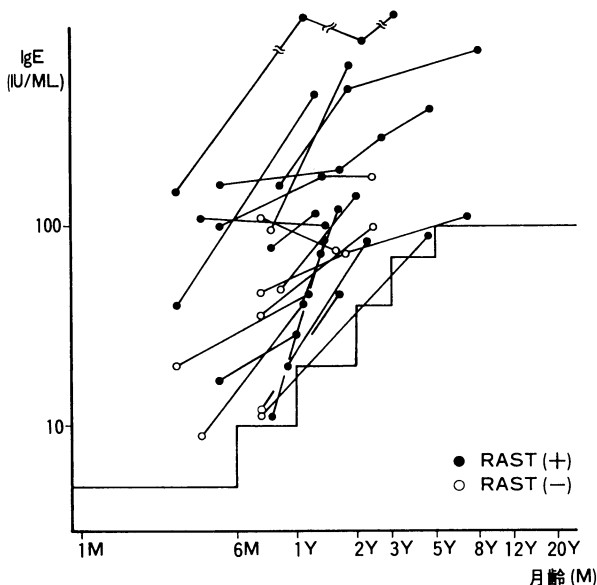


図1. 高IgE域内で推移した症例のうち0歳からの症例の一部

RAST陰性であっても基準値以上の症例は次第に高値をしめし、RASTも陽性になって行く。

IgE 値が10数単位と低値で、問診で疑われた抗原も含めて通常陽性を示し易い抗原5～10種類の抗原に対して RAST 陰性であった症例でも、前述の基準値を越えていた場合には、やがて IgE が高値になり、RAST も陽性になって行く例が数多くあった。

2. 低 IgE 域内で推移したのが20例 (13.1%) で、それには境界線の遙か下の方を推移している例と、境界線近くで次第に高くなって行く例があった。(図2) それぞれに RAST 陽性例と陰性例があるが、それぞれの推移の仕方がこれら二群が互いに異種なものであることを示唆していた。

3. 残りの36例 (23.5%) が高 IgE 域と低 IgE 域を移行していた。最初の測定値で高 IgE 域にあった122例のうち、97例は最後の測定値も高 IgE 域にあり、25例は低 IgE 域へ移行していた。また、最初低 IgE 域にあった31例のうち20例は最後の測定値でも低 IgE 域内にあったが、11例は高 IgE 域へと移行していた (図3)。

4. 高・低両 IgE 域間を移行した症例をさらに検討してみた。図4には RAST 陰性の例のみを示す。高 IgE 例でも RAST 陰性例は次第に低 IgE 域へ移行する傾向があり、また反面 RAST 陽性例だけをみても、高 IgE 域から後に低 IgE 域へ移行した例もすべて低 IgE 域内の上部にとどまっていた (図5)。RAST が陽転または陰転した例を図6に示したが、

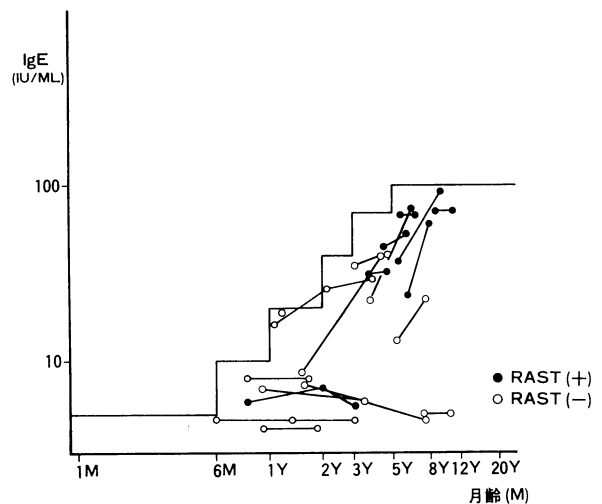


図2. 低IgE域内で推移した症例

境界線の遙か下を推移する例と、境界線近くで次第に高値を示す症例がある。

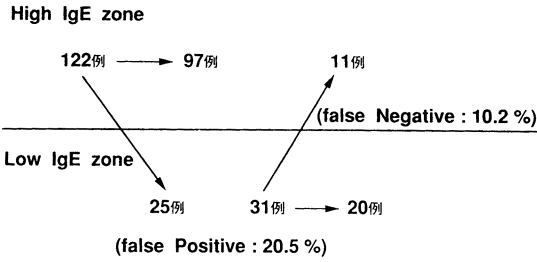


図3. 原案による高いIgE児検出の特異性と検出感度の検討 (本文参照)

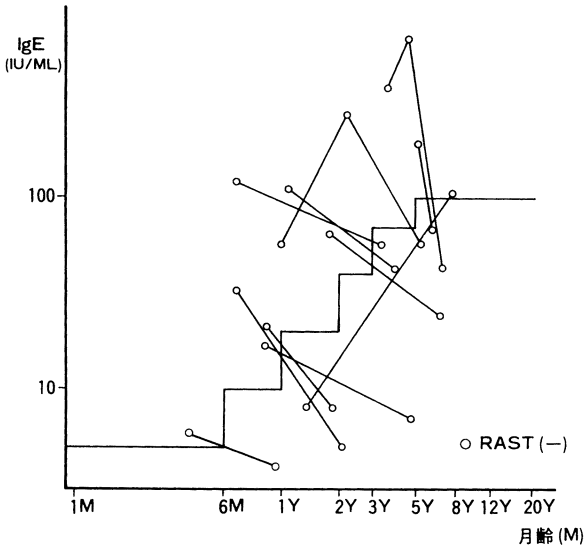


図4. 高・低両域を移行したRAST陰性の症例
高IgE例でも次第に低IgE域へ移行する傾向がある。

RAST 陽性例でも RAST 陰転化するにしがいい、低 IgE 域へと移行した例があり、また RAST が陽転するにつれて高 IgE 域へと移行している例もあった。

考 察

アレルギー性疾患発症の予知と予防は、小児アレルギー学において現在最も関心の持たれている分野である。そしてこの予知のための判断基準として、臍帯血や新生児期の濾紙血における IgE 値の測定が提案されている^{4,7)}。これらはいずれも遺伝的に IgE 産生抑制機能に何らかの機能不全があり、血清 IgE 値が高値になり易い症例の検索を目的とするものである。しかしその両者とも早期に高 IgE 児を見出し、アレルギー

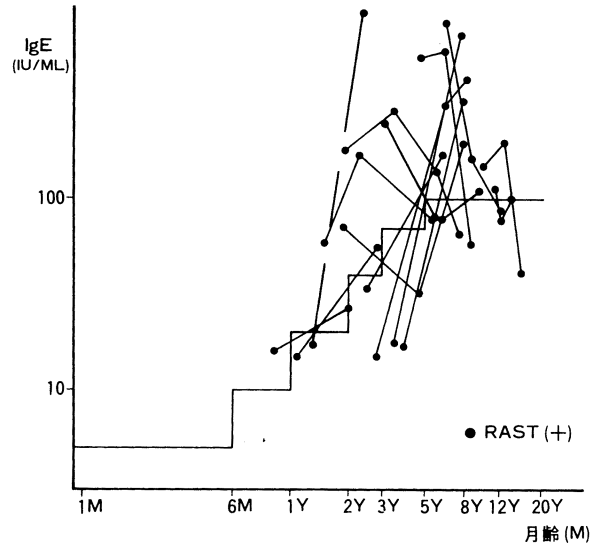


図5. 高・低両域を移行したRAST陽性の症例
高IgE域から低IgE域へと移行した例も、すべて低IgE域の上部に留まっている。

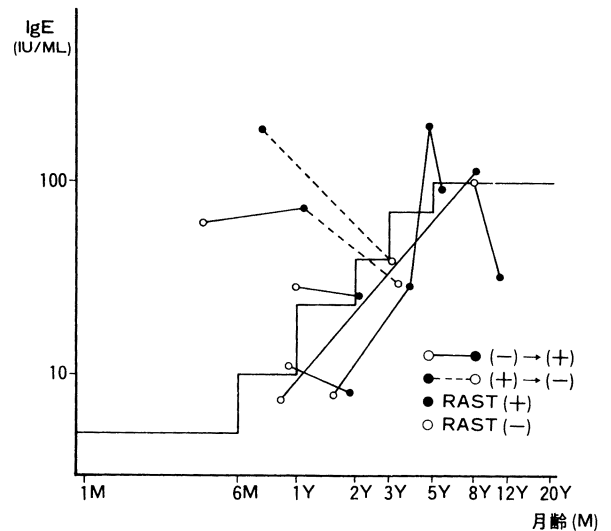


図6. 高・低両域を移行して、RASTも陽転または陰転した症例

RAST陰転するにしがいい低IgE域へ、また陽転するにしがいい高IgE域へと移行した症例が多い。

ギーの発症を予知できるという点では優れてはいるものの、その検出感度 (sensitivity) が悪く、false negative が多いのが欠点である。それでそのような特殊なものでなくとも、我々の実地診療の場でアレルギー

ギー性疾患を疑って行う血清 IgE 値の測定は、現在または未来のアレルギー性疾患を考えるためには、最も簡単でしかも重要な資料であろう。血清 IgE 値は確かに環境的な因子によって影響されるところも大きい、Marsh¹⁾のいうように遺伝的な素因によって決定されるところも大きく、血清 IgE 値の測定はアレルギー性疾患発症の予知に関して、最も大きな情報を与えてくれるものと考えられる。

しかしそのような目的で血清 IgE 値を測定したとしても、その値を判断するための基準値が必要である。前述のようにこれまではその基準値として、古川²⁾の報告などのような、二親等以内にアレルギー性疾患のない健康小児における測定値の $M+2SD$ の値を用いてきた。しかし実際にはそのような基準では、IgE が高値で RAST 強陽性の例も多数含まれてしまう。それで私は、明らかなアレルギー性疾患児をも含めて測定した血清 IgE 値を各年齢層ごとに高 IgE 群と低 IgE 群に分けて、その高 IgE 群の $M-1.5SD$ の値をもとに、新しい基準値を提案した³⁾。今回の調査はその基準値が適正なものか否かの検討を行ったものである。

図 1 にみるように、0 歳時に 10 数 IU/ml と血清 IgE 値が低値で、検査したすべての抗原に RAST 陰性であった症例でも、この基準値を越えていた症例はやがては高 IgE 値を示し、何らかの抗原に対して RAST 陽性になって行くことからみても、この基準値以上の血清 IgE 値を示した症例は、やはり遺伝的には高 IgE 児の素因を持った症例であり、その後のアレルギー性疾患発症の可能性を予測すべきであると考えられる。また低 IgE 域内を推移した症例の中でも、境界線近くの、比較的高い値で推移した症例は遺伝的な素因としては高 IgE 児であっても強く感作されていなかった症例か、または遺伝的には低 IgE 児でも強い抗原曝露があった例であろう。

最終的に高 IgE 児とされた 108 例のうち 97 例が最初の測定時に高 IgE 児と診断され、高 IgE 児の検出感度 (sensitivity) は 89.8% であり、最初の測定時に高 IgE 児とした症例でも、最終的に低 IgE 児とされた例もあり、高 IgE 児検索のための特異度 (specificity) は 79.5% と低く、false positive が 20.5% もあったことになる (図 3)。これは調査対象を比較的高 IgE 値の低い例に限定したために、分母が小さくなったことにもよるが、その特異性にはやはり問題があるといえる。

図 4 にみるように、RAST 陰性例では高 IgE 域か

ら低 IgE 域へと移行した症例が多いことから、高 IgE 児でも感作されることがなければ、IgE 値も低下して行くものと考えられる。また図 5 のように RAST 陽性例でも抗原曝露が少なくなった場合には IgE 値が低下して行くものの、低 IgE 域とした領域の上部に留まっているので、低 IgE 域の上部には、遺伝的には高 IgE 児である症例もかなり含まれているのではなかろうか。

また図 6 にみるように、RAST が陰転するにしたがい低 IgE 域へ、あるいは陽転するにしたがい高 IgE 域へと移行する例が多いことから、血清 IgE 値はその時の感作の状態を大きく反映するものといえるであろう。このように血清 IgE 値は先天的、遺伝学的な要因の他に、当然のことながら抗原曝露という後天的、環境的な因子によっても変動する。先の基準値の提案の時に、血清 IgE 値は各年齢層において高・低二群に分けられるものの、その二群には重なる部分が多いといったが、このように後天性・環境的な因子によって血清 IgE 値が変動することが、高 IgE 群と低 IgE 群との重複する部分を大きくする原因であると考えられる。

そうすると、一回の血清 IgE の測定値だけでは遺伝的に高・低二群のいずれに属するのかを判断できない例もかなりあり、高・低二群を一本の線で区別することは、やはり無理であるということになる。つまりその間にはまだいずれとも決められない範囲があり、それを gray zone として設定した方が良いのではなかろうか。先に提案した基準値を上限として、その gray zone の下限の値としては、先頃の提案の際の高 IgE 群の数値を用いて、その 95% はそれ以上の値を示すことになる $M-2SD$ の値が適当であろうと考えた。

このように高 IgE 域と低 IgE 域との間に gray zone

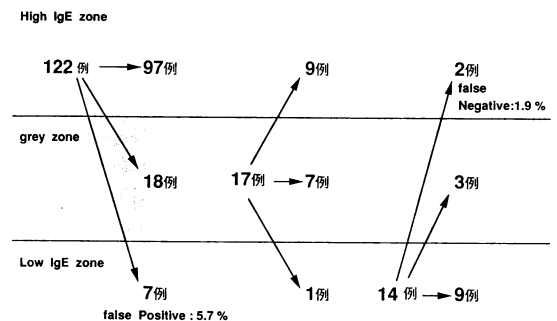


図 7. gray zone を設定しての高 IgE 児検出の特異度と検出感度の検討 (本文参照)

を設定して、調査対象の153例においてその後の推移を見てみると、図7のように最初の測定で高IgE児とされた122例のうち、最後まで高IgE児であったのが97例で、最終的に低IgE児とされたのが7例で、false positiveは5.7%となる。また最終的に高IgEとなった108例のうち最初に低IgE域にあったのが2例のみで、高IgE児検出のためのfalse negativeは1.9%と低値になり、このようなgray zoneを設定することにより、この基準値は適正なものになると考えられる。

結 語

比較的低い血清IgE値を示した症例のIgE値の推移を検討した結果、昨年提案した基準値を修正して、新しい基準値として私は次の値を提案したい。

6ヶ月以下：2～5，1歳以下：4～10，1歳：8～20，2歳：15～40，3～4歳：30～70，5歳以上：50～100IU/mlというgray zoneを挟んで、それ以上を高IgE児、それ以下を低IgE児とし、そのgray zone内の場合は、その時点ではまだいずれとも決められないということである。

なお、この論文の要旨は第5回日本アレルギー学会春期臨床大会において報告した。

文 献

- 1) Marsh, D.G., Bias, W.B., and Ishizaka, K. : Genetic control of serum Immunoglobulin E level and its effect on specific reaginic sensitivity. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 71 : 3588-3592, 1974.
- 2) 古川 漸, 竹内 透, 津田正晴, 馬場 実 : 小児期における血清IgE値の発達. 最新医学 36: 1217-1219, 1981.
- 3) 森川利夫 : 血清IgE値の基準値に関する提案. アレルギーの臨床 12 : 907-909, 1992.
- 4) 佐々木聖 : アトピーの発症と予知. 免疫と疾患 8 : 49-55, 1984.
- 5) Varonier, H.S., Lacourt, G.C. and Assimakopoulus, A. : Cord serum IgE and early detection of the atopic phenotype : suitable for routine screening? Eur. J. Pediatr. 150 : 844-846, 1991.
- 6) 山入高志, 梅垣嘉子, 楠田 聡 : 新生児血液濾紙中IgE濃度とアトピー性皮膚炎発症頻度との関係. 小児保健研究 48 : 620-622, 1989.
- 7) Furukawa, S., Nakachi, S., Matsubara, T., Yabuta, K., Takeuchi, T., and Baba, M. : Neonate blood IgE levels on filter paper as indicators of atopic disease. Allergy 45: 375-381, 1990.

EVALUATION OF THE NEW PROPOSAL OF SERUM IgE STANDARD VALUES

Toshio Morikawa
Mirikaua Pediatric Clinic

In order to evaluate the propriety of newly proposed standard values of serum IgE levels, I examined the changes of serum IgE levels in 153 cases of infants and children who were suspected to be allergic. In the detection of high IgE cases by the proposal, the rates of the false positive and the false negative were 20.5% and 10.2%, respectively. So I considered that "gray zone" should be prepared beneath the border line of the proposed standard value, in order to reduce these false positive and false negative rates.

The range of the "gray zone" were; <6M: 2～5, 6～11M: 4～10, 1Y: 8～20, 2Y: 15～40, 3～4Y: 30～70, >5Y: 50～100 IU/ml. And children whose serum IgE levels were over the zone, should be considered to be genetically high IgE, and may be allergic or may become allergic thereafter. And in cases within the "gray zone", the genetical IgE group of the child should be considered undecided at that time.

(Accepted : October 29, 1993)