

喘息患者の皮膚反応に及ぼす年齢の影響と RAST・ ELISA 各反応との相互関係について

上武呼吸器科病院

石崎 達 笛木隆三 斎藤 明
江澤一浩 土井一郎

喘息患者132名に常用抗原28種の皮膚スクラッチ反応を実施し、別に主要抗原5種(室内塵, チリダニ, スギ, カモガヤ, ブタクサ)については大部分の対象に各反応と無関係に皮内反応閾値, RAST 値, ELISA 値を測定した。

この対象者の主要抗原は室内塵, チリダニ, スギ, カモガヤ, オオアワガエリ, ブタクサだけであった。

皮膚反応は若年層で陽性に出やすく(90%), 40歳以上で半減した。RAST 値と皮内反応閾値の年齢別検討で特異的 IgE 抗体の年齢による産生低下が考えられる。

陽性率の比較で皮膚反応の感度が高く, RAST 値はやや劣るが陽性者の一致率はよい。ELISA は感度は良いが上記2者と陽性者が必ずしも一致しなかった。

室内塵とチリダニは抗原性に高い相関があるが、一方だけ陽性例も少数あった。

皮内反応閾値と RAST 値はよく相関するが、ELISA 値とは相関が低下した。RAST, ELISA 値も相関が低い。

Key words: bronchial asthma — ELISA — RAST — skin test — threshold titer of skin test

まえがき

1のごとく各年齢層に分布している。

気管支喘息をはじめ各種アレルギー性疾患患者に対して特異的 IgE 抗体証明のために皮膚反応, RAST 法, ELISA 法が行われている。著者らはこれらの反応を実施して相互に比較し、知見を得たので報告する。この種の研究は最近では小児を対象とした Bonetti ら¹⁾の報告があるだけである。

対象患者年齢・性別構成

日本アレルギー学会の喘息判定基準²⁾に一致する、重症度では中等・軽症の132名(男72, 女60)を対象とした。ただし、減感作療法の既往のあるもの、ステロイド依存性のものは含まれていない。年齢構成は Fig.

研究方法

1) 皮膚スクラッチ反応: 対象者には当日は副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤の使用を禁止して、市販の皮膚スクラッチ抗原の頻用種28種を使用して対象患者に皮膚スクラッチ反応を実施した。術式はスクラッチ研究会³⁾の指定の方法で、判定基準もそれに従った。すなわち膨疹幅5mm 以上または発赤15mm 以上を陽性反応とした。

使用抗原は次のとおりである。室内塵, チリダニ, 猫毛, 犬毛, 花粉類(スギ・マツ・カモガヤ・オオアワガエリ・ヨモギ・ガマ・ブタクサ・カナムグラ), 空中真菌類(アルテルナリア・アスペルギルス・カンジダ・クラドスポリウム・ペニシリウム), 線維類(木綿・絹・毛織物・羽毛・ソバ殻), 食品類(米粉・小麦粉・ソバ粉・卵・牛乳・トマト)。

2) 皮内反応閾値⁴⁾: 市販抗原5種(室内塵・チリダニ・スギ花粉・カモガヤ花粉・ブタクサ花粉)を検査

Received: November 18, 1991

Accepted: March 4, 1992

Abbreviations: ELISA enzyme-linked immunosorbent assay; RAST radioallergosorbent test

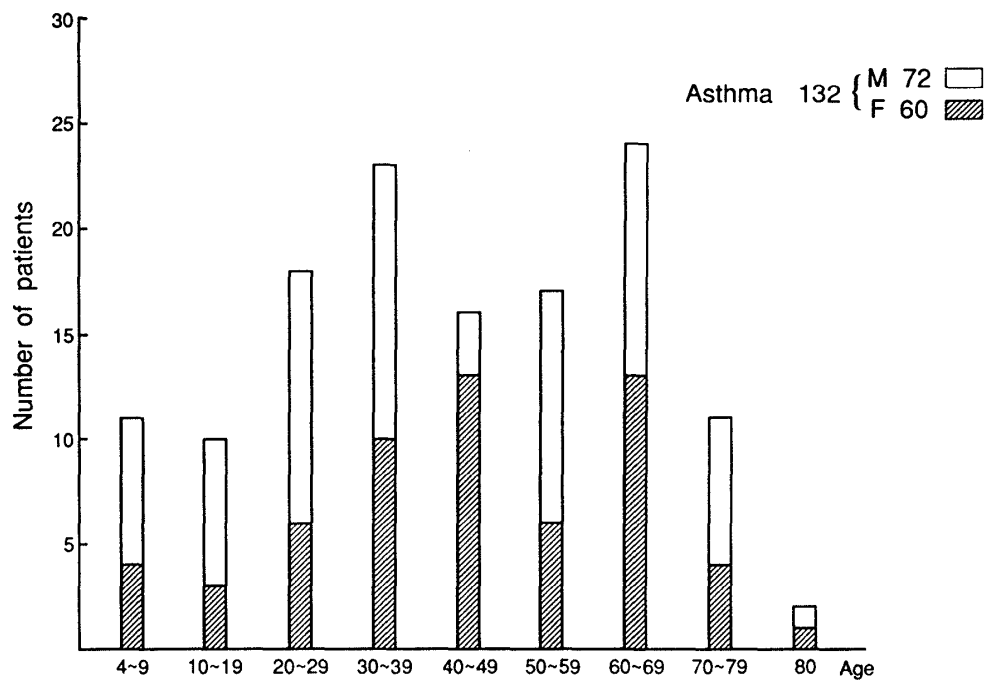


Fig. 1. Distributions of age and sex in subjected patients.

直前にスクラッチ液から診断用対照液で希釈して $10^{-1} \times$ 液系列($10^{-3} \sim 10^{-7}$)を作成し、スクラッチ反応実施の次週に来院させ、石崎の実施法と判定規準⁴⁾に従い前腕屈側に皮膚反応陽性抗原系列を皮内注射して陽性反応閾値をしらべた。閾値判定のための規準は膨疹直径9mm以上または発赤直径20mm以上を陽性とした。実施者62名である。

3) RAST 値：患者血清を専門ラボラトリーに依頼して特異的IgE値(RAST)を測定した。判定には臨床評価である、 $- \cdot \pm \cdot + \cdot ++ \cdot +++$ の分類を採用した。実施者は皮膚反応の結果と無関係に121名である。

4) ELISA 値：患者血清を専門ラボラトリーに依頼して特異的IgE値(ELISA)を測定した。判定は $0 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 5 \cdot 6$ の分類でそのまま採用した。実施者は皮膚反応の結果と無関係に80名である。

研究成績

1) 各種抗原皮膚反応陽性率と年齢別比較及びその原因の追求

皮膚反応(スクラッチ)は132名の患者全員に上記28種抗原について行い、23種が陽性反応を示した。集計経過中に10歳間隔でみて陽性反応出現率に年齢差があることがわかったので、Fig. 2のごとく若年層(4

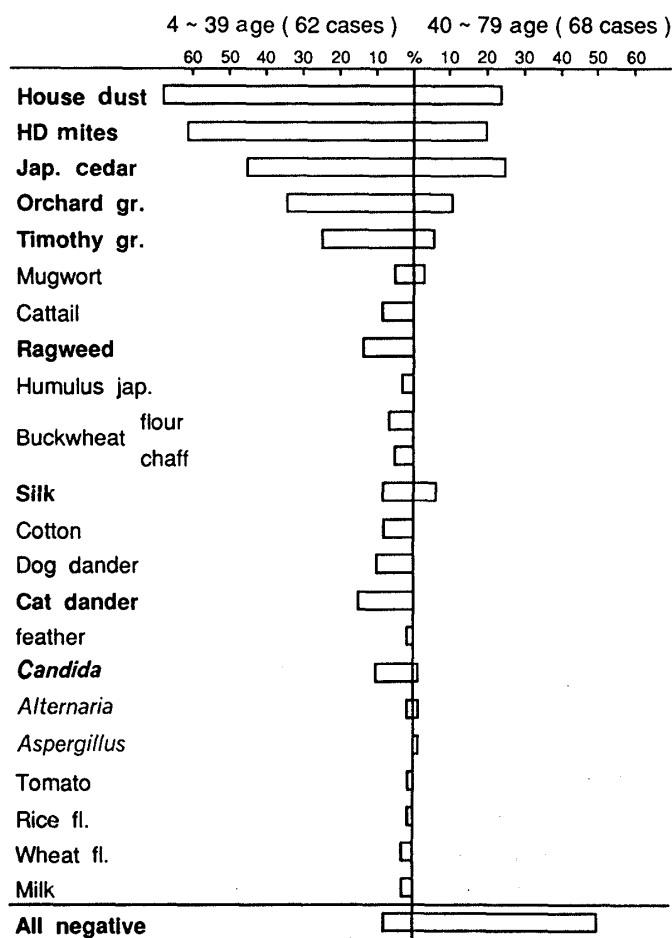


Fig. 2. Comparison of results of skin test between young and older groups.

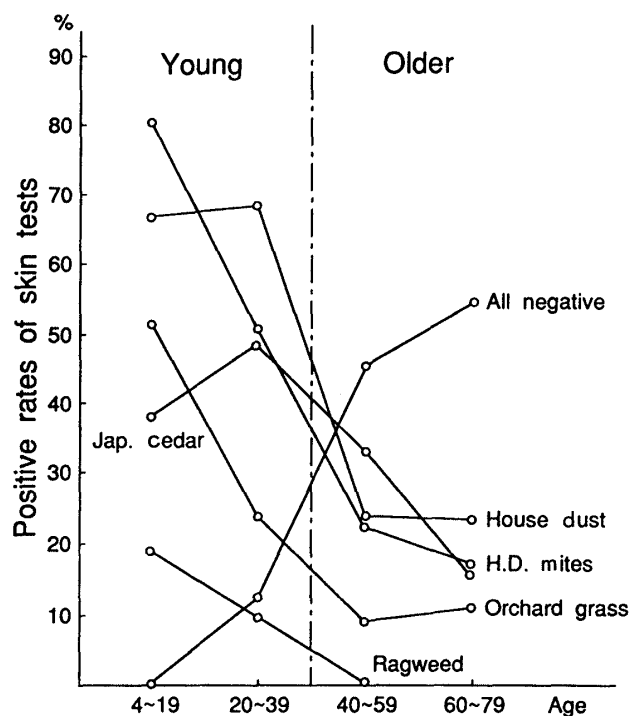


Fig. 3. Comparison of positive rate of skin test between different age groups.

～39歳)と中高年層(40～79歳)の2群で比較した。40歳を境にした理由は後述する。

この図で、若年層では室内塵・チリダニに対し60%以上が陽性、スギ46%, カモガヤ35%, オオアワガエリ25%, ブタクサ・猫毛10%以上が陽性であった。ところが、40歳以上の中高年層では室内塵・チリダニ・スギが20%を越す程度に変化し、他の大部分が陰性となった。全部陰性を示した者は若年層で10%以下に対して、中高年層では50%を越している。

そこで、主要5種抗原(室内塵・チリダニ・スギ・カモガヤ・ブタクサ)の陽性率の年齢的差異を20歳間隔で比較してみた。その結果を Fig. 3 に示す。

この図のように、20歳以下では5種抗原共に高い陽性率を示し、全抗原陰性者は零であり、20～39歳でもほぼ同程度の陽性率を示したが、40歳以上の2群では各抗原共に陽性率が激減し、全抗原陰性者が50%に急増した。この変化は不連続な現象のように考えられた。

そこで特異的 IgE 値の量的変化をみるために皮内反応閾値と RAST 値の年齢別推移をみた。測定値が高値を示すチリダニ RAST 値の年齢別分布をみたのが Fig. 4 である。図中の数字は例数を示した。

この図で20歳未満と40歳未満の2群ではⅢ値を示す

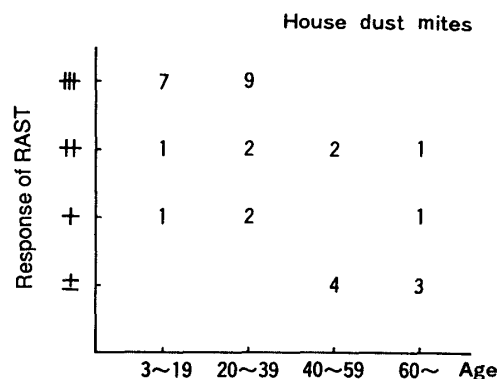


Fig. 4. Comparison of RAST responses by house dust mites among different age groups (Number: Cases).

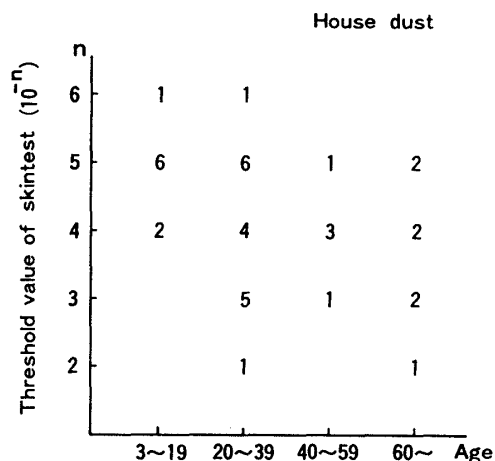


Fig. 5. Comparison of threshold values of intradermal skintest by house dust among different age groups (Number: Cases).

例数が多いが、40歳以上の2群ではⅢ値は全くなく、Ⅱ値が増加していた。これは血清中チリダニ特異的 IgE 値が40歳以上群では量的に低下していることを示す。

次に皮内反応閾値は皮膚組織に定着している特異的 IgE 値の量的指標であることは石崎ら⁵⁾及び宮本ら⁶⁾の寄生虫抗原・室内塵での RAST 値との高い相関で証明されている。そこで対象患者の室内塵皮内反応閾値(希釈率10⁻ⁿ×nで表現)を年齢別に比較したのが Fig. 5 である。

この図で40歳以下の2群では閾値nの増加(低濃度で反応→IgE値上昇)がみられるが、40歳以上の2群ではnの低下が明瞭に証明された。

Fig. 4 と Fig. 5 からみて40歳以上では特異的 IgE の産生低下があると考えられる。

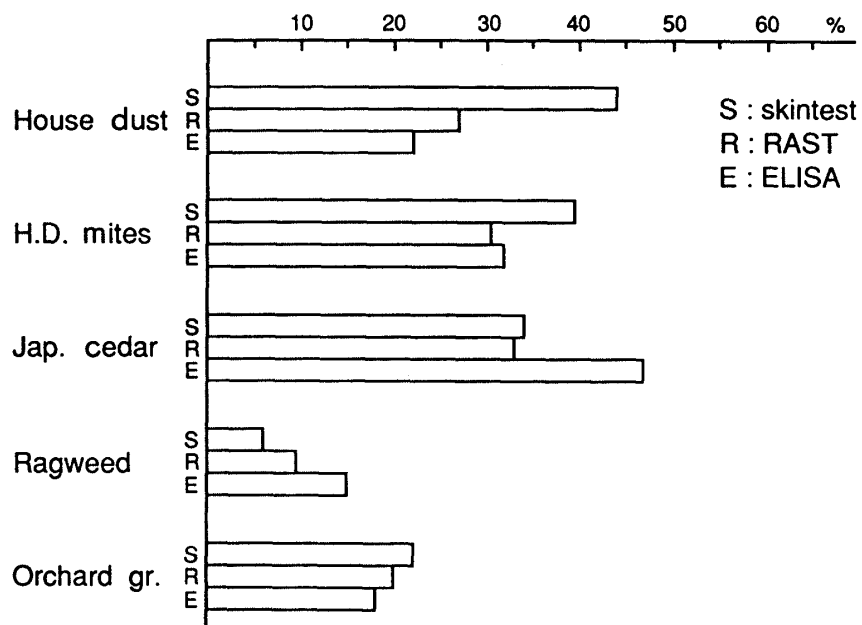


Fig. 6. Comparison of positive rates between skintest (132), RAST (121), and ELISA (80).

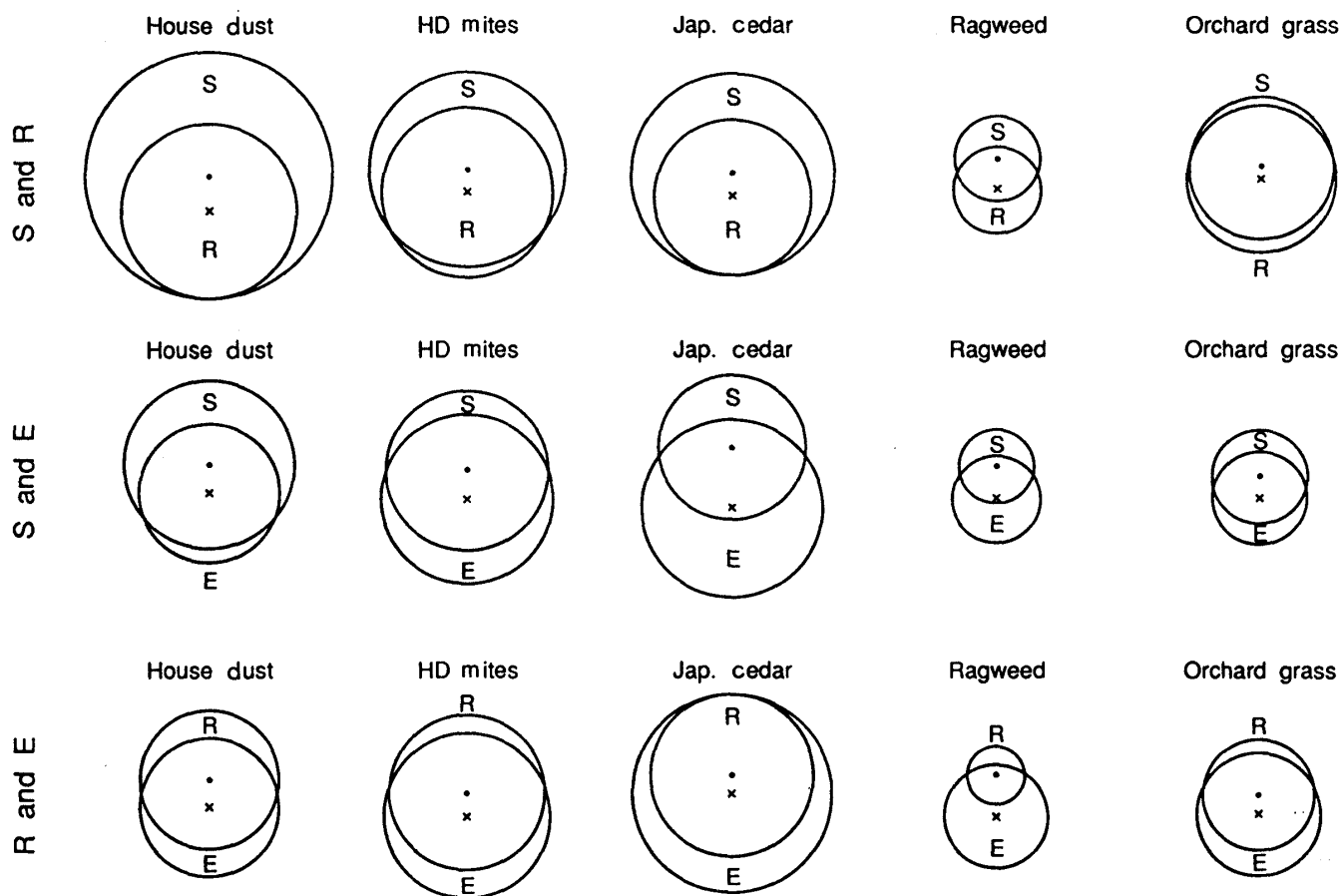


Fig. 7. Coincidence of positive results between skintest (S) and RAST (R) and ELISA (E).

2) 皮膚反応・RAST 法・ELISA 法の陽性率の相互関係

主要抗原 5 種（室内塵・チリダニ・スギ・カモガヤ・ブタクサ）について相互に無関係に皮膚反応（132）、RAST 値（121）、ELISA 値（80）が測定されているので、まず各反応陽性率を各抗原別に比較したのが Fig. 6 である。

この図のように、皮膚反応の陽性率は高く出やすいが、スギ・ブタクサでは ELISA 値が高くでた。実施してわかったことは 3 反応の陽性対象者が必ずしも一致

しないことである。

そこで 2 反応間（皮膚反応と RAST、皮膚反応と ELISA、RAST と ELISA）の陽性反応一致度（またはズレ具合）をしらべることにした。

具体的に理解しやすいように、陽性者の円の交差として図でまとめたのが Fig. 7 である。

皮膚反応と RAST の関係は、室内塵・チリダニ・スギ・カモガヤでは皮膚反応陽性者の円の中に RAST 陽性者がよく重なり合い、相互の一致度が高いが、ブタクサでは両者間にズレがみられた。

皮膚反応と ELISA の関係は、相互の陽性者の重なり具合が 5 種抗原とも悪く、チリダニ以外では片方だけ陽性者が目立った。

RAST と ELISA の関係は、ELISA 陽性者の中にスギ RAST 陽性者全員が重なり合う以外は相互の陽性者のズレが目立った。しかしそのズレ具合は皮膚反応と ELISA 間よりは少ないように考えられる。

次に皮膚反応を実施していると室内塵とチリダニ陽性者はよく一致するが、中には片方だけ陽性者があることに気付いたので、室内塵とチリダニ陽性者の一致度を皮膚反応・RAST・ELISA 3 法で検討した結果が Fig. 8 である。皮膚反応と RAST はよく一致するが

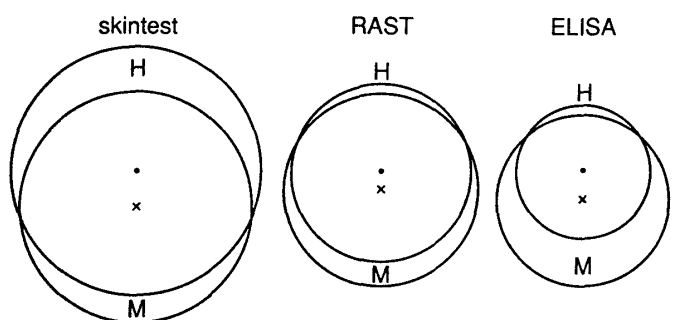


Fig. 8. Coincidence of positive results between house dust (H) and HD mites (M) in skin test, RAST and ELISA.

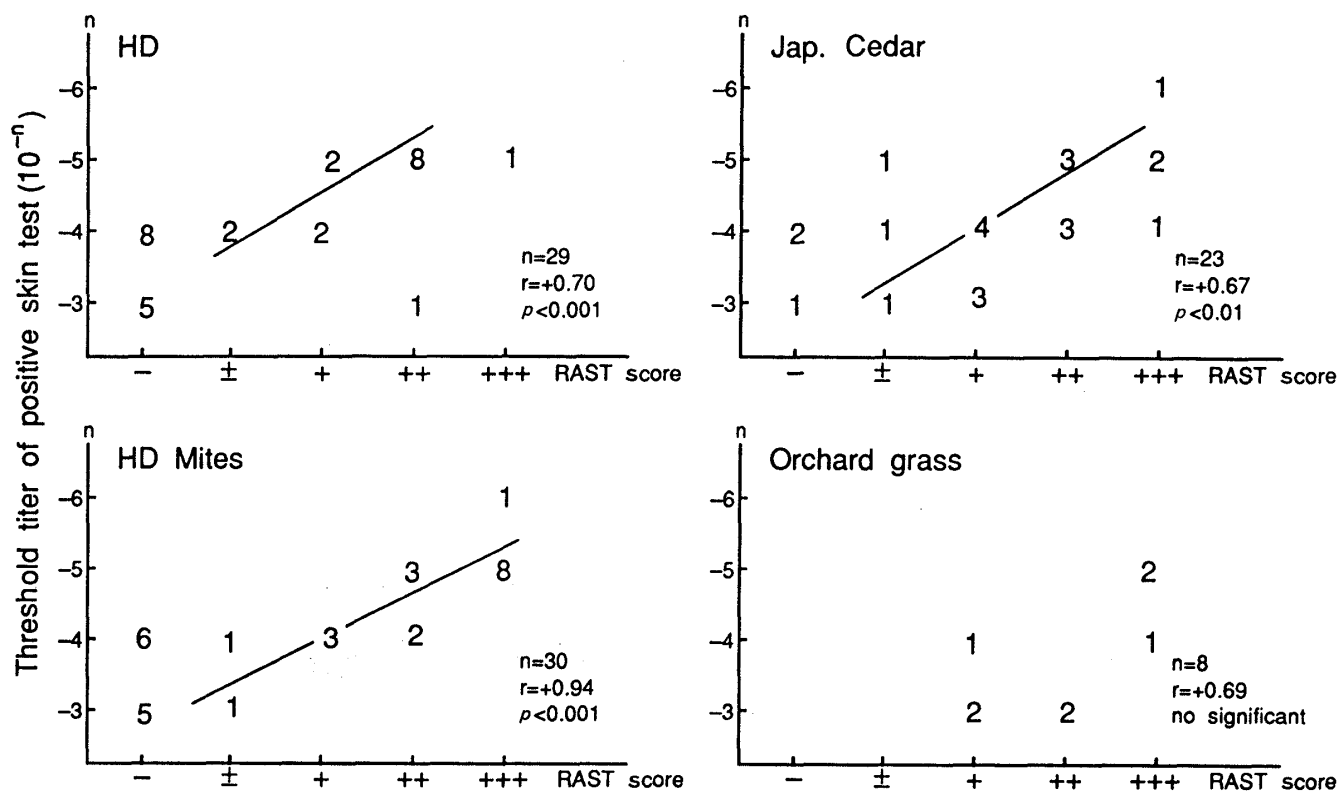


Fig. 9. Quantitative correlation of threshold titer of positive skintest and RAST score.

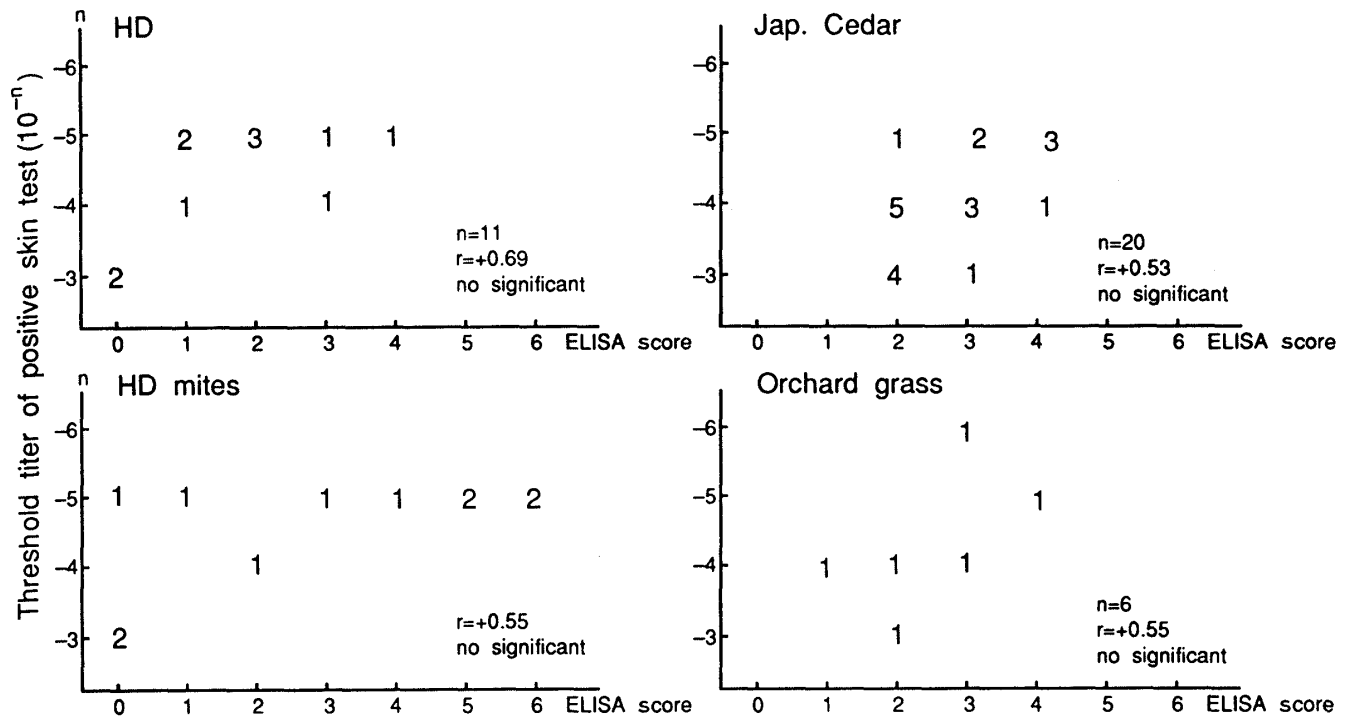


Fig. 10. Quantitative correlation of threshold titer of positive skintest and ELISA score.

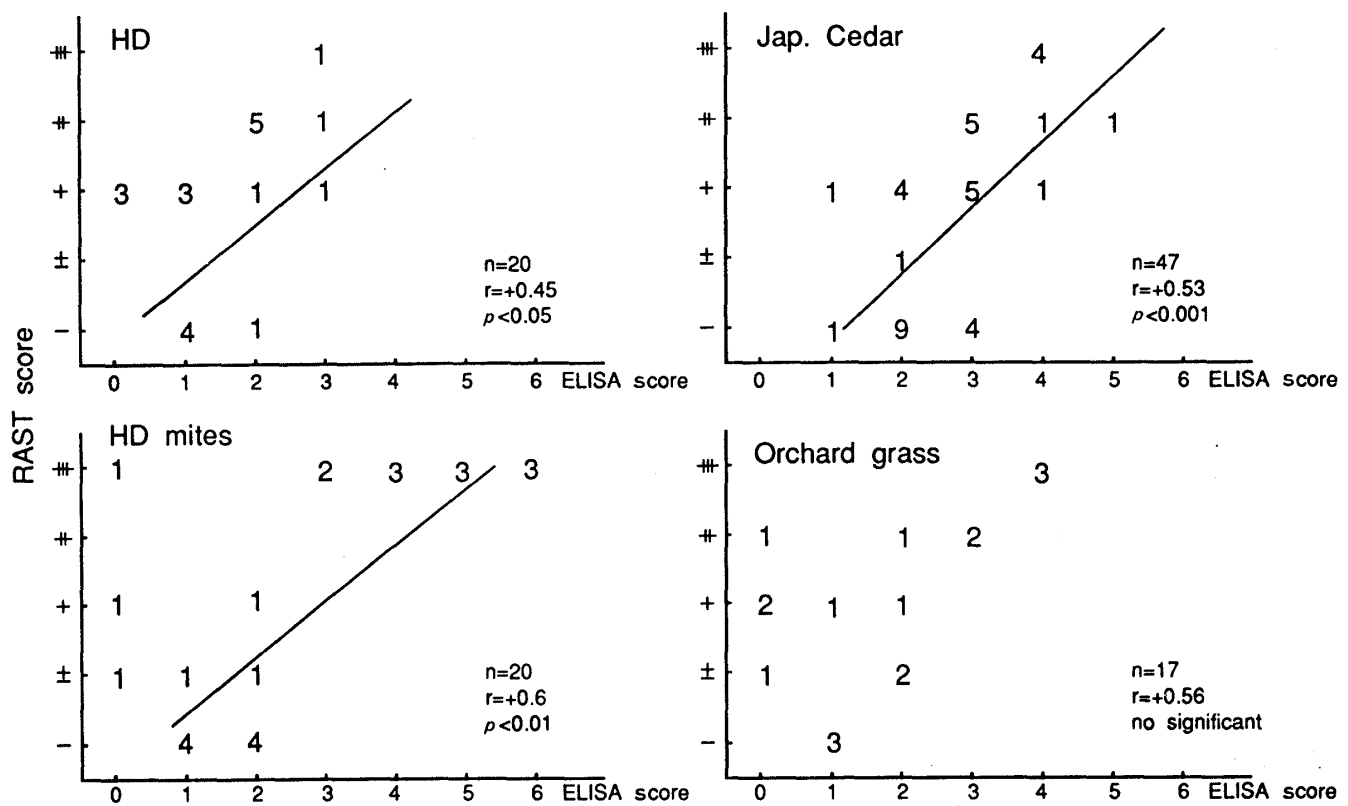


Fig. 11. Quantitative correlation of results between RAST and ELISA scores.

相互10%内外で不一致がみられた。ELISAではチリダニ陽性率が高く出て不一致が目立った。

3) 皮膚反応・RAST・ELISA法陽性者の量的相関関係

特異的IgE値の量的指標は皮内反応閾値・RAST値・ELISA値で表される。そこで皮膚反応(皮内反応閾値)とRAST値両陽性者、皮膚反応とELISA両陽性者、RAST値とELISA両陽性者で各反応の量的相関度を4種抗原別にしらべた。

Fig. 9は皮膚反応とRASTの相関度を示す。図中の数字は例数を示している。皮膚反応とRAST値は室内塵・チリダニ・スギで高い相関係数を示した。カモガヤは相関関係は高いが例数が少ないので有意性は出なかった。

Fig. 10は皮膚反応とELISAとの相関度を示す。図中の数字は例数を示している。皮膚反応とELISA値の相関関係は室内塵だけ略+0.7で他は+0.5台と低く、4種抗原すべてに有意性は証明されなかった。相関係数が低いことは別の因子が陽性反応に影響している無視できないことを示す。

Fig. 11はRASTとELISAの相関度を示す。例数の関係で室内塵・チリダニ・スギで相関係数の有意性は証明されたが、相関係数はいずれも+0.5~0.6で低い。

以上の結果をまとめると、量的にみて皮膚反応とRASTは相関が高いが、皮膚反応とELISA間及びRASTとELISA間には量的に相関関係はあるものの、その関係は密接ではないと考えられる。

考 案

1) 各種抗原皮膚反応陽性率と年齢別比較およびその原因の追求

喘息患者の28種抗原に対する皮膚スクラッチ反応陽性率は石崎ら⁷⁾の全国集計結果の範囲と略同様である。著者らはこれら陽性率の年齢差による低下に注目し、40歳以上で陽性率の激減と全抗原陰性者の著増を証明した。従来中高年層での皮膚反応陽性率の低下の理由を感染型の増加で説明してきたが、患者の特異的IgE抗体産生の変化も考慮に加えて良いのではないかと考える。その根拠として継ら⁸⁾の報告を引用した。継らは結核療養所において、結核患者と同所外来診療の喘息患者(若年者は少ない)に気管支常在菌のワクチ

ン製剤ブロンカスマ(治療用注射液)0.02mlを皮内注射して反応をみたところ、結核患者は24時間後の遅延型反応だけ陽性で、喘息患者は即時・遅発・遅延の各型反応を呈したという。喘息患者では菌製剤にも即時型反応がでることになり感染型の実態の見直しにつながる。

そこで、感染型を非アレルギー喘息と位置づけた概念を否定しないが、感染型の中でもアレルギーの関与を考慮すべきだと考える。と同時に研究対象が全員減感作療法を受けていないので、チリダニRAST値と室内塵皮内反応閾値の低下を年齢と関連して検定してよいのではないかと考える。

2) 皮膚反応・RAST法・ELISA法の比較

皮膚反応(スクラッチ反応、皮内反応閾値)とRAST法を比較して、皮膚反応が陽性に出やすいが、量的にはRAST値と皮内反応閾値とは高い相関を示している。減感作療法の最初の濃度を決定するにあたりRAST値からそれをある程度推定できることがわかった。RAST反応陽性者はよく皮膚反応陽性者に含まれる。

これに反して皮膚反応とELISA反応は必ずしも一致せず、片方だけの陽性者が目立った。また皮内反応閾値とELISA値も相関係数がRASTとの間よりも低く、第3因子の関与が無視できない。したがって減感作療法の最初の濃度をELISA値から決定するのは困難である。この喰い違いが何かはELISA反応に焦点をあてた研究が必要である。

RAST値とELISA値の関連は皮膚反応とELISA値ほどの喰い違いはないが、相関係数は必ずしも高くはない。ただスギ花粉については再検討を要する。皮膚反応スギ抗原の再検討⁹⁾と合せて検討していきたい。

結 論

喘息患者を対象にして皮膚反応・RAST法・ELISA法を実施して次の事実を解明した。皮膚反応は40歳以上になると陽性に出難くなるが、その原因として特異的IgE抗体産生能の低下が考えられる。皮膚反応とRAST法は結果がよく一致し両者合せて減感作療法の指標となりうる。ELISA法はその結果が必ずしも皮膚反応と一致せず再検討を要す。

文 献

- 1) Bonetti, S.M., Bonizzato, C.M., Piacentini, G.L., Verga, A., Harris, R.I., et al.: Relationships between skin prick test, radioallergosorbent test, and chemiluminescent assays in allergic children. *Ann. Allergy* 66, 137-141, 1991.
- 2) 日本アレルギー学会成人気管支喘息重症度判定基準委員会決定事項. *アレルギー* 32, 1186-1199, 1983.
- 3) スクラッチ研究会(安藤 格, 石崎 達, 石田尚之, 久徳重盛, 小林 登, 他): スクラッチ反応一術式の検討および陽性判定規準について. *アレルギー* 21, 50-63, 1972.
- 4) 石崎 達: アレルギー皮内反応の本質とその応用. *日本医師会誌* 62, 761-772, 1969.
- 5) 宮本昭正, 伊藤幸治, 石崎 達, 保坂幸男, 久津見晴彦, 他: RAST 法による日本住血吸虫症患者血清の特異的 IgE 値と全 IgE 値ならびに皮内反応閾値との関係. *寄生虫学雑誌* 24, 220-226, 1975.
- 6) 宮本昭正, 眞野健次, 森田 寛, 工藤宏一郎, 佐野靖之, 他: radioallergosorbent test (RAST) を用いての臨床的検討, 特に皮膚反応との相関, 臨床的意義および中和試験について. *アレルギー* 24, 448-454, 1975.
- 7) 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再検討. *診断と治療* 74, 1473-1498, 1986.
- 8) 継 眞, 小林保子, 遠藤三明, 米田良蔵, 福田良男, 他: 肺結核患者及び気管支喘息患者の気管支常在菌ワクチン (broncasma berna) による皮内反応成績の比較. *日本胸部臨床* 32, 504-510, 1973.

A STUDY OF SKIN TEST WITH REGARD TO AGE DIFFERENCES AND AGREEMENT WITH POSITIVE RESULTS FROM THE RAST AND ELISA METHODS

Tatsushi Ishizaki, Ryuzo Fueki, Akira Saito, Kazuhiro Egawa and Ichiro Doi
Johbu Hospital for Chest Diseases & Medicine

Skin tests of the scratch type were performed on 132 asthmatic patients with 28 allergens. The threshold titers of skin test, RAST and ELISA of house dust, HD mites, Japanese cedar pollen, ragweed pollen and orchard grass pollen were included.

The main skin-positive allergens among the patients were as follows: house dust, HD mites, Japanese cedar pollen, orchard grass pollen, timothy grass pollen and ragweed pollen. There are age differences on skin-positive rates among 4 age groups of the patients; 90% of the patients under 40 years old groups reacted positively to any of 28 allergens, while half number of the patients groups over 40 years old reacted positively to the allergens. According to the quantitative analysis between threshold titers of skin test and RAST titers using house dust and HD mites allergens, specific IgE production shall be decreased in the patients over 40 years old.

Using 5 main allergens above mentioned, the agreements of positive responses between three methods were compared. RAST positive responses correlated well with the skin test results, while ELISA positive responses correlated rather poorly with the skin test results. However, correlation between RAST and ELISA results was relatively good.

The correlation of positive responses to house dust and HD mites by the three methods was very good, but there were some cases where positive responses were obtained by only one of the methods.