

アレルギー実践講座

気道アレルギーでのアレルゲン検索法（プリックテストを含む）

亀田総合病院免疫アレルギー科

本島 新司

Key words: allergen provocation test — allergen skin test — histamine release test —
IgE antibodies — immunochemical methods

気道アレルギー疾患の代表はアレルギー性鼻炎と気管支喘息である。症状、鼻汁や喀痰の細胞診（好酸球の検索）、気道過敏性の検査などからこれらの疾患の診断はつけられる。治療の一環としてもアレルゲン検索が必要であるが、どのようにしてアレルゲンの推定、決定を行うか解説したい。

問 診

アレルゲン検査にあたり最も重要なことはしっかりと問診である。気道アレルギー疾患に関しては以下の事項を主に聞く。

(1) 季節

花粉が原因であるときには症状の季節的変動ははっきりしている。ダニが原因の時は症状に大きな季節的変動は少ない。これは家の構造変化により1年中ダニにとっても快適な環境が提供されるようになったからである。

(2) 住宅環境

家が古いと天井裏に多くの真菌が増殖し、アレルギー性気道疾患の誘因になる。さらに日当たりが悪いとそれが増強されうる。一人暮らしを始めたと後に症状の悪化がみられるときには、掃除をしなくなったことによるダニへの暴露増加が考え

られる。

(3) 日用品

寝具、ソファ、ぬいぐるみは放置すると家ダニを大量に含む様になる。さらに羽毛布団は付着した鳥の血清蛋白が過敏性肺臓炎の原因になりうる。

(4) ペット

ネコのふけは喘息の重要な抗原である。猫犬を室内で飼っていないか、飼ってから症状が悪化していないか、近づくことで症状が悪化しないかを質問する。アパートでは前の住人が飼っていたペットのアレルゲンが残存し、症状悪化の原因になりうる。最近よく飼われているハムスターの尿は血清蛋白を多く含み、それが飛散することによりアレルギーを獲得されやすい。インコなど鳥の排泄物に含まれる蛋白は過敏性肺臓炎の原因となりうる。

(5) 職業

職業環境により気道アレルギー疾患が誘発されることは多く、気管支喘息が発症すれば「職業性喘息」というものに相当する。職業関連で気管支喘息が発症する環境と原因物質には多くのものがあるが、詳細は他の総説を参照されたい¹⁾。一般的

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

DETECTION OF ALLERGEN IN RESPIRATORY ALLERGY

Shinji Motojima

Department of Allergy and Clinical Immunology, Kameda Medical Center

Abbreviations: RAST “radioallergosorbent test”, CAP “capsulated hydrophilic carrier polymer”, MAST “multiple antigen simultaneous test”, QAS “quidel allergy screen”, HRT “histamine release test”

本島新司：亀田総合病院免疫アレルギー科〔〒296-8602 鴨川市東町 929〕

表1 CAP 法におけるマルチアレルゲン

分野	
イネ科	G1：ハルカヤ, G2：ギョウギシバ, G3：カモガヤ, G6：オオアワガエリ, G7：アシ
雑草	W1：ブタクサ, W6：ヨモギ, W7：フランスギク, W8：タンポポ（属）, W12：アキノキリンソウ
食物	F1：卵白, F2：牛乳, F4：小麦, F13：ピーナッツ, F14：大豆
穀物	F4：小麦, F8：トウモロコシ, F9：米, F10：ゴマ, F11：ソバ
動物上皮	E1：ネコのフケ, E5：イヌのフケ, E6：モルモット上皮, E87：ラット, E88：マウス
カビ	M1：ペニシリウム, M2：クラドスポリウム, M3：アスペルギルス, M5：カンジダ, M6：アルテルナリア, M8：ヘルミントスポリウム

にはある職業的環境で発症し、職場を離れると改善、職場に同じ疾患の集積がある、などの特徴をもつが、必ずしも症状が免疫アレルギー的機序を介しているとは限らない。

特異的 IgE 抗体の検索

IgE は皮膚や粘膜に存在するマスト細胞および血液中の好塩基球の表面に存在する FcεRI に結合する。アレルゲンが IgE 抗体に結合すると、マスト細胞は活性化されヒスタミンやロイコトリエンが遊離され即時型（I 型）アレルギー反応と呼ばれる現象が起こるが、これが気道アレルギーの重要な発症機序である。特異的 IgE 抗体の検出法にはいくつかの方法があるが、関与する分子や細胞が異なる。

(1) IgE 抗体試験管内測定法

In vitro の方法であり、純粋に IgE 抗体のみを測定する。血清（検査法によっては全血または血漿）の中の IgE 抗体をアレルゲンと反応させ、これに標識抗 IgE 抗体を加え抗原特異的 IgE 抗体を検出する。開発当初は radioisotope を用いたので radioallergosorbent test（RAST）という呼び方がなされた。現在でも慣用的に RAST という言葉が使用されるが、現在の方法では radioisotope は用いてない。いくつかの会社により IgE 抗体試験管内測定法は開発されており、代表的方法として CAP（capsulated hydrophilic carrier polymer）法、イムライズ アラスタット、オリトン IgE 法、MAST（multiple antigen simultaneous test）法、

QAS（quidel allergy screen）法などがある。radioisotope を用いない、全自動化、短時間で測定、高感度化、測定レンジ拡大、同じ検査費用で多くの項目を検査する、等の改良が行われ各方法ともに特徴がある。詳細は他の総説を参照されたい²⁾。

最も普及している CAP 法（UniCAP）では、測定レンジが広く、感度も皮膚テストに負けない位になっている。検査できるシングルアレルゲンは 200 種以上、いくつかの同種アレルゲンをまとめて 1 つの担体に結合させたマルチアレルゲンが 6 種（表 1）ある。ファディアトープ（アトピー鑑別試験）では 12 種の吸入アレルゲン 1 つの担体に結合させている。後 2 者では陽性と判定されてもどのアレルゲンに陽性を示しているかはわからない。結果は抗体価（U_A/ml）で示され、抗体価の値によりクラスが 0 から 6 に分類される。クラス 0 は陰性、1 は疑陽性、2 以上が陽性である。イムライズ アラスタット法、オリトン IgE 法でもこれに近い検査が行える。

MAST26 では、吸入アレルゲン 14 種、食物アレルゲン 12 種、合計 26 種のアレルゲンに対する IgE 抗体を 1 回で測定でき、検査費が CAP 法 13 種類分であるという長所がある。しかしアレルゲンは固定されており、判定クラスは 0 から 3 と測定レンジが狭いという欠点もある。

(2) ヒスタミン遊離試験（histamine release test, HRT）

In vitro の方法で、末梢血好塩基球表面に付着する IgE 抗体を検出する。試験管内でアレルゲンを

添加するとそれは好塩基球表面の特異的 IgE 抗体に結合し、好塩基球からヒスタミンが遊離されるが、そのヒスタミンを測定する。IgE 抗体だけでなく、好塩基球の反応性が関与する。

現在は HRT シオノギというキットが入手できる。末梢血からモノクローナル抗白血球抗体を用いて好塩基球を分離し、各種アレルゲンを添加しヒスタミンを遊離させる。そのヒスタミンとビオチン化ヒスタミンを混合し標識抗ヒスタミン抗体に競合的に反応させる。生成されたビオチン化ヒスタミン・標識抗ヒスタミン抗体複合物をマイクロプレートに固相化したアビジンと反応させ EIA の原理を用いて測定する。

吸入アレルゲン 5 種(ヤケヒョウヒダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサ、ネコ上皮)と食物性アレルゲン 5 種(卵白、牛乳、小麦、米、大豆)が提供されている。ヒスタミン遊離を生じにくい個体が 10~20% 存在する (non-responder) 事に注意が必要である³⁾。

(3) 皮膚反応

In vivo の試験で、プリックテスト、スクラッチテストと皮内反応がある。皮膚に存在するマスト細胞の表面に付着する IgE 抗体を検出する。アレルゲンが IgE 抗体に結合するとヒスタミン遊離が生じるが、ヒスタミンにより血管透過性が亢進した結果形成された膨疹や紅斑を測定する。IgE 抗体のほか、マスト細胞の数や反応性、そして遊離されたヒスタミンに対する血管の反応性も関与する。

①プリックテスト

これに関しては他の総説も参照されたい^{4)~6)}。用いる皮膚は前腕手掌側または背部である。消毒した皮膚に検査したいアレルゲンのエキスを 2cm 以上の間隔で滴下する。使い捨ての注射針の先端をアレルゲンエキスの中を通して表皮に刺し、針の先端を表皮がわずかに持ち上がるように静かに上方に跳ねる。皮膚表面に残存するアレルゲンエキスは 1~2 分後にティッシュペーパーで拭き取る。普通は市販のアレルゲンエキス(鳥居薬品)を用いることが多い。食物のアレルゲンエキスは、食物アレルギー、口腔アレルギー症候群などの診

断に欠かせないのであるが、問題が多い。それは、市販エキスの種類が不十分であること、重要なアレルゲンとしての分子が十分含まれていない可能性があり、そのために偽陰性が発生しやすいことである。そこで食物そのものをアレルゲンとして用いることがあり、プリック・プリックテスト (prick prick test) と呼ぶ。新鮮な野菜、果実などに針を刺し、その針で直接皮膚をプリックする⁴⁾⁵⁾。

私たちは何種類かのプリックテストセットを用意しているが、気道アレルギーの簡単なスクリーニングには、ダニ、ネコ、イヌ、カンジダ、アルテルナリア、アスペルギルス、スギ、カモガヤ、ブタクサ、対照の 10 種類を用いている。短時間で判定でき、患者さんにも好評である。

判定は 15~20 分後に行う。膨疹と紅斑を測定するが、長径と短径を測定し記載し、その平均を判定に用いることが多い。(膨疹長径 mm) × (膨疹短径 mm) / (紅斑長径 mm) × (紅斑短径 mm) というように記載する。プリックテストの陽性基準としては、日本では膨疹 5mm 以上、発赤(紅斑) 15 mm 以上、または陰性対照の 2 倍以上を用いることが多い。プリックテストの疑陰性率は 5% 程度とされており、これは IgE 抗体試験管内測定法に比べると低い。

多くの因子がプリックテストに影響を与える。代表的なものは、アレルゲンエキスの質、年齢等があるが、最も大きな影響を与えるのが薬剤であり、表 2 にまとめて示した。1 週間以内の治療量の副腎皮質ステロイドは影響がないが、長期にわたると影響が出うる。皮膚反応が減弱する状態としてアナフィラキシー反応があり、アナフィラキシーを経験した患者さんのプリックテストは 1 か月後くらい後に行うべきである。

②皮内反応

ツベルクリン反応用の注射器を用いて皮内にアレルゲンエキスを 0.02ml 注入すると直径 3~4 mm の膨疹ができるので、できた膨疹の大きさで注入量を決める。注射針の斜端は下に向け、血管の直上は避ける。体内に吸収されるアレルゲン量が皮内反応ではプリックテストに比べて多い。そ

表2 皮膚反応を抑制する代表的薬物（文献4から引用）

薬物	抑制程度	期間（日）	薬物	抑制程度	期間（日）
H1 遮断薬			β 刺激薬		
アゼラスチン	強い	3～10	吸入	弱い	
セチリジン	強い	3～10	経口	弱い/中等度	
クロルフェニラミン	中等度	1～3	サルメテロール	不明	
ジフェンヒドラミン	弱い	1～3	他の薬物		
ヒドロキシジン	中等度	1～10	イミプラミン	強い	10 日以上
ロラタジン	強い	3～10	フェノチアジン	中等度	
メキタジン	強い	3～10	テオフィリン	弱い	
テルフェナジン	強い	3～10	DSCG *	なし	
ケトチフェン	強い	5 日以上	クロニジン	中等度	
H2 遮断薬			モンテルカスト	なし	
シメチジン	弱い				
副腎皮質ステロイド					
全身，短期	なし				
全身，長期	あり得る				
吸入	なし				
局所塗布	弱い				

DSCG *：クロモグリク酸 2Na

のため注射後の観察は重要で、β 遮断薬、ACE 阻害薬の使用者では全身反応が生じたときに治療困難に陥る危険性がある。皮内反応は高感度なので、ブリックテストで陰性の時に皮内反応を行うことがある。このとき皮内反応に用いるアレルゲンエキスの濃度は、ブリックテストに用いた濃度の 1/10000～1/1000 で開始し、陰性であれば 10 倍高い濃度を使用するのがよい。

(4) 抗原誘発試験⁷⁾

In vivo の試験で、臨床症状が誘発されるかをみる検査である。喘息においてはヒョウヒダニなどの抽出物を吸入させ、鼻誘発試験ではアレルゲンをしみこませたディスクを下鼻甲介に付着させる。気道上皮に存在するマスト細胞、その表面に付着する IgE 抗体、遊離されたヒスタミンなどのメディエーター、メディエーターに対する血管と気道平滑筋の反応性（臓器過敏性という）が関与する。喘息におけるアレルゲン吸入誘発試験の具体的方法を表 3 に示す。

職業性喘息の場合、想定されるアレルゲンでの皮膚試験が不可能であったり、吸入誘発試験用に抗原が用意できないことが多く、環境誘発試験が

行われる¹⁾。想定されるアレルゲンの存在する環境に被験者を戻し、時間ごとにピークフローを記録させる。

結果の評価⁶⁾⁸⁾

抗原誘発試験（環境誘発試験を含む）で陽性であればそのアレルゲンは明らかに症状発現に関係するが、最近はあまり行われなない。他の情報からではアレルゲンと症状の関係がはっきりしない場合や、IgE 抗体が証明できないにもかかわらず症状との関連が大変疑わしい時に行う。

皮膚反応の陽性は特異的 IgE 抗体の所有を意味するが、必ずしもアレルギー疾患の存在を意味するわけではない。病歴から想定されたアレルゲンに対するブリックテストが強陽性の時はアレルゲン誘発試験が陽性になる率が高い。逆にブリックテストが陰性であれば、IgE 抗体が関与するアレルギー疾患をかなり高い確率で否定できる。アレルギー性鼻炎の診断は、現病歴で 82～85% つけられるが、ブリックテストの結果を加えると 97～99% になる。食物アレルギーの診断に対するブリックテストの評価は難しい。難しくしている原

表3 アレルゲン吸入誘発試験（標準法）（文献7から引用改変）

①抗原：

凍結乾燥アレルゲンをを用いるのが望ましいが、スクラッチ用または治療用エキスを希釈して用いてもよい。原則として生理的食塩水で希釈する。皮内反応閾値濃度を最低濃度とする希釈系列を作製する。一般的には10倍希釈系列を用いる。

（例）1：100,000, 1：10,000, 1：1,000（1：300）^{*}、1：100（1：30）^s、1：10

^{*}）強度の反応が予想される場合は中間の濃度についても検査を行う。

②測定法：

まず基準FEV₁₀の測定を行い、次に生理的食塩水を吸入後のFEV₁₀測定を行う。

最低濃度アレルゲン液の吸入を2分間行う。

吸入終了10分後にFEV₁₀を測定する。

FEV₁₀が基準FEV₁₀より15%以上低下していないときは、次の濃度のアレルゲン液の吸入を行う。

低下が15～19%のときは吸入後15分ないし20分にFEV₁₀を再び測定する。

20%を越えないときはさらに同一濃度の吸入とFEV₁₀測定を反復する。

順次濃度を上げ吸入を繰り返し、測定FEV₁₀が基準FEV₁₀の20%以上低下すれば中止する。

このとき、吸入後20分、30分にもFEV₁₀を測定する。

そのとき吸入したアレルゲン濃度を閾値とする。遅発型反応を追うため1時間ごとに6～10時間までFEV₁₀を追う。

注1：患者の状態に応じて気管支拡張剤吸入または注射を行う。

注2：高度の呼吸困難発作およびアナフィラキシーショックに対する用意、すなわちエピネフリン、注射用ステロイド、輸液、挿管の準備を整えておくこと。

注3：真菌類、薬剤は高度の呼吸困難発作を起こすことがあるから注意する。

表4 アレルゲン検索各方法の比較

項目	ブリックテスト	皮内反応	試験管内IgE 抗体測定法	ヒスタミン 遊離試験	抗原誘発試験
簡便性	非常に高い	高い	装置が必要	装置が必要	装置が必要
迅速性	非常に迅速	非常に迅速	改善されたがやや遅い	やや遅い	遅い
痛み	少ない	中等度	少ない	少ない	症状が出る
疑陽性	稀	時にあり	稀	稀	稀
偽陰性	時にあり	稀	少ない	少ない	ある
再現性	良好	非常に良好	非常に良好	良好	良好
感度	良好	非常に良好	やや落ちる	やや落ちる	良好
特異性	良好	やや落ちる	良好	高い	非常に高い
安全性	ほぼ安全	時に誘発	安全	安全	時に危険を伴う
費用	安価	安価	他の項目との整合性の 関係で高値	高価	中等度
アレルゲン種類	中等度	少ない	きわめて多い	少ない	中等度
影響因子	多い	多い	少ない	少ない	非常に多い

因は、1. 食餌アレルゲンの不安定性、2. 市販のアレルゲンエキスをIgEの標的アレルゲンが十分含まれていない可能性、3. 食餌アレルゲンは消化管で消化され、調理されるとアレルゲン性に変

化がでる、である。1,2を解決するには新鮮な食物を使用したブリック・ブリックテストがよく、食物による誘発試験と皮膚反応の一致率は、市販のアレルゲンエキスを使用するよりブリック・ブ

リックテストの方が高いとの報告がある。

IgE 抗体試験管内測定法と皮膚反応の成績一致率は 85～95% とされているが、一般的に皮膚反応の方が高感度である。IgE 抗体試験管内測定法のクラスが 3 以上であれば原因アレルゲンである可能性が高いとされる。しかしスギに対する IgE 抗体試験管内測定法が陽性でも症状を呈するのはその半分程度であることも報告されており⁹⁾、病歴聴取の重要性が強調される。詳細な病歴聴取、皮膚試験、IgE 抗体試験管内測定スコアを総合的に判断することが重要である。

HRT は皮膚反応や IgE 抗体試験管内測定法に比べ感度は劣るが、陽性的中率は高いとされる。つまり皮膚反応では病歴を考慮に入れて正しい診断をつけるが、HRT ではその結果だけで判定が可能のことが多いとされる。HRT はアレルゲン誘発試験の結果ともよく一致するが、検査できるアレルゲン数が少ないのが欠点であり、時に non-responder が存在する³⁾。

表 4 に各々の方法の比較を示した。最も感度の高いのは皮内反応であり、少量の特異的 IgE 抗体を保有する場合皮内反応のみが陽性になることがある。ブリックテストは IgE 抗体試験管内測定法の約 1/4 の経費ですむという利点がある。簡便性、費用、感度などから、欧米では特異的 IgE 抗体の検出方法としてまずブリックテスト施行が推奨されている。アレルギー専門医であれば皮膚反応は必ずできる環境をつくるべきと考える。

文 献

- 1) 中沢次夫. 職業アレルギー. 宮本昭正監修. 臨床アレルギー学. 改訂第 3 版. 東京: 南江堂; 2007. p. 440-9.
- 2) 石井 彰. 試験管内 IgE 抗体測定法. 総合臨床 2007; 56: 1868-75.
- 3) 駒瀬裕子. ヒスタミン遊離試験. 日内会誌 2004; 93: 2108-15.
- 4) 本島新司. 皮膚反応. 日内会誌 2004; 93: 2091-9.
- 5) 生野麻美子. ブリックテストとパッチテストの実際. アレルギー 2008; 57: 102-6.
- 6) Demoly P, Piette V, Bousquet J. *In vivo* methods for study of allergy. skin tests, techniques, and interpretation. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, editors. Allergy, Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 631-43.
- 7) 牧野莊平, 小林節雄, 宮本昭正, 信太隆夫, 高橋昭三. 気管支喘息および過敏性肺炎における吸入試験の標準法. アレルギー 1982; 31: 1074-6.
- 8) Fish JE, Peters S. Bronchial challenge testing. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, editors. Allergy, Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 657-69.
- 9) 今野昭義, 法貴 元, 寺田修行. スギ花粉症にみられる感作の成立と発症. 臨床医 2004; 30: 219-23.