

鼻アレルギー減感作療法の治療成績とその客観的評価

第1編 ハウスダスト・ダニアレルギー

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室

鵜飼幸太郎 雨皿 亮 増田佐和子 中本節夫
大川親久 岡本耕典 坂倉康夫

最近の三重大学耳鼻科外来において施行しているハウスダスト減感作治療効果を報告した。ハウスダスト減感作治療中の51例（小児24例）である。減感作方法は50%増量法で行った。鼻自覚症状、局所所見、他覚検査を評価項目とした。評価は開始時、6カ月～1年未満、1～2年未満、2年以上の4群に分けおこなった。

ハウスダスト減感作治療による自覚症状改善率は成人74.1%、小児66.7%で6カ月以上で有意な改善がみられた。他覚検査では鼻誘発反応、ヒスタミン過敏性、鼻粘膜肥満細胞数、血中好塩基球において自覚症状と同様早期から改善がみられた。

以上の結果から減感作を基礎治療としこれに薬物療法を併用して症状をコントロールするのが最適と考えられた。

Key words: clinical efficacy — hyposensitization — nasal allergy — pathophysiological condition

はじめに

対 象

鼻アレルギーに対する減感作療法の薬物療法や手術療法などよりもより根本的治療法として以前より広く普及しかなりの成果をあげている。しかし減感作療法により鼻アレルギーが改善するメカニズムに関しては諸説があるが^{1)~3)}、明確な説明に達しているとはいえない。一方、同じI型アレルギーが関与すると考えられている疾患で小児や成人の喘息患者に対しては近年減感作治療は著しく減少し、また否定的な意見も出てきている⁴⁾。

我々は過去に減感作治療成績についてまとめ報告しているが⁵⁾、その後10数年が経過しており、治療エキスの抗原性や測定方法、その種類に関し新たに考案及び改善が加えられているので⁶⁾、最近の当教室における減感作治療効果を通年性ハウスダスト・ダニアレルギーについて報告する。

1991年1月から1992年8月まで当科外来で再検査を受けたハウスダスト・ダニアレルギー患者でハウスダスト減感作治療施行中の51例（男36例、女15例）を対象とした。年齢は 19.7 ± 10.1 歳であった。治療期間は平均 2.4 ± 2.8 年、最長15年、最短5カ月であった。51例中小児24例（男20例、女4例）、15歳以上の成人27例（男16例、女11例）であった。治療開始時の年齢が15歳以下の小児の平均治療期間は 2.3 ± 2.1 年、15歳以上の成人は 2.6 ± 3.4 年であった。治療開始時における51例を対照とした。

使用抗原および減感作治療法

治療用ハウスダストエキス（トリイ）を希釈液（トリイ）にて希釈し減感作治療用エキスとした。減感作の方法は皮内反応閾値の10倍希釈濃度0.02mlを初回量とし、50%増量にて可能な場合最高10倍の0.5mlを維持量とした。治療開始から2年を、治療期間の目標とした⁵⁾。注射間隔は維持量に達するまで週1回、その後維持量を2週間隔で4回、3週間隔4回、4週間隔

Received: August 9, 1993

Accepted: November 16, 1993

Abbreviation: DF *Dermatophagoides farinae*

4 回行い、以後月 1 回の割合で継続した。

自覚症状、鼻内所見の評価

くしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉の程度につき奥田の分類⁷⁾で(++)以上にスコア 1 を、(+)以下は 0 とし、各スコアの合計を鼻自覚症状の程度とした⁸⁾。

症状別、鼻内所見の改善度は奥田の分類⁷⁾で 2 段階以上の改善を著明改善、1 段階改善を改善とし 1 段階以上の改善を改善率として算出した。

自覚症状の程度に関しては、外来受診時に来院前 1 週間の 1 日における平均くしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉の程度につき問診カルテに記載した。

減感作治療の評価

開始時、6 カ月から 1 年未満、1～2 年未満、2 年以上の 4 群に分け開始時に対する各治療期間ごとの比較を対応のない t 検定で評価した。数字はいずれも平均±標準誤差で表示した。

評価項目

スコアによる全体としての鼻自覚症状、症状別(くしゃみ発作、擤鼻回数、鼻閉の程度)自覚症状、鼻内所見(下鼻甲介腫脹、色調、分泌量の程度)ハウスダスト誘発ディスク(トリイ)を用いた鼻誘発反応⁹⁾、鼻粘膜ヒスタミン過敏性閾値¹⁰⁾、鼻汁好酸球数¹¹⁾(個数/1000倍)、血清総 IgE 量(IU/ml)鼻粘膜擦過組織中の肥満細胞数¹¹⁾、および好酸球数、血清中のダニ(DF)特異 IgG、IgG4 抗体¹²⁾、ダニ特異 IgG4/IgG、血中好塩基球(%)と好酸球(%)を評価項目とした。

結 果

ハウスダスト減感作開始時の自覚症状スコアが減感作治療により 1 段階以上減少した症例は 51 例中 36 例(70.6%)であり、このうち小児は 24 例中 16 例(66.7%)、成人 27 例中 20 例(74.1%)であった。一方治療期間別比較では Fig. 1 に示したごとく、小児、成人ともす

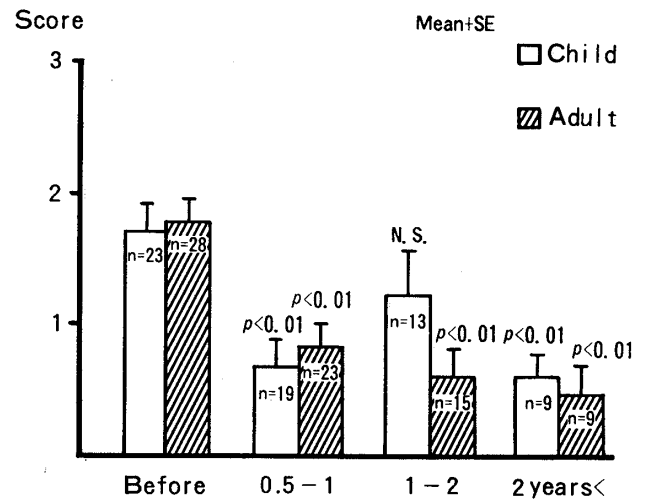


Fig. 1. Nasal symptom score during hyposensitization with house dust.

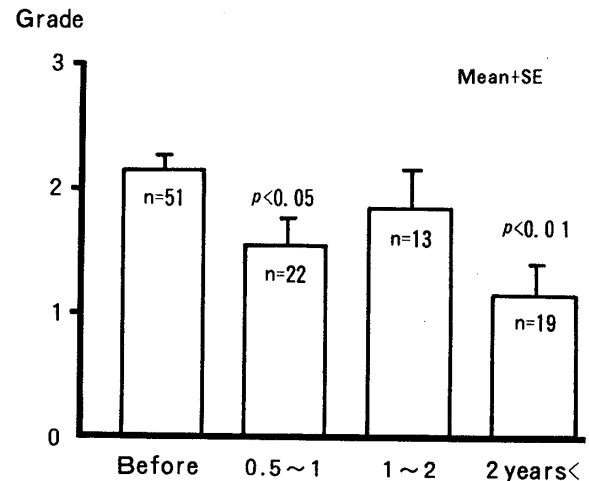


Fig. 2. The response of nasal provocation to house dust during hyposensitization with house dust.

に 6 カ月以上 1 年未満において有意なスコアの減少がみられた。1 年以上 2 年未満群では成人例で、2 年以上群では小児、成人とも有意なスコアの減少がみられた。

症状別自覚症状改善率は、くしゃみ発作、擤鼻回数は成人においていずれも 74.1%、小児ではくしゃみ 52.2%、擤鼻 37.5%と成人より低値であった。局所所見改善率は下鼻甲介腫脹成人 55.6%、小児 45.8%、分泌量成人 59.3%、小児 45.8%であった。

治療期間別の鼻誘発反応の効果は Fig. 2 に示した。治療開始 6 カ月後すでに有意な改善がみられた。1～2 年群では有意差がみられなかったが、2 年以上群においては 6 カ月～1 年群よりも高い改善がみられ

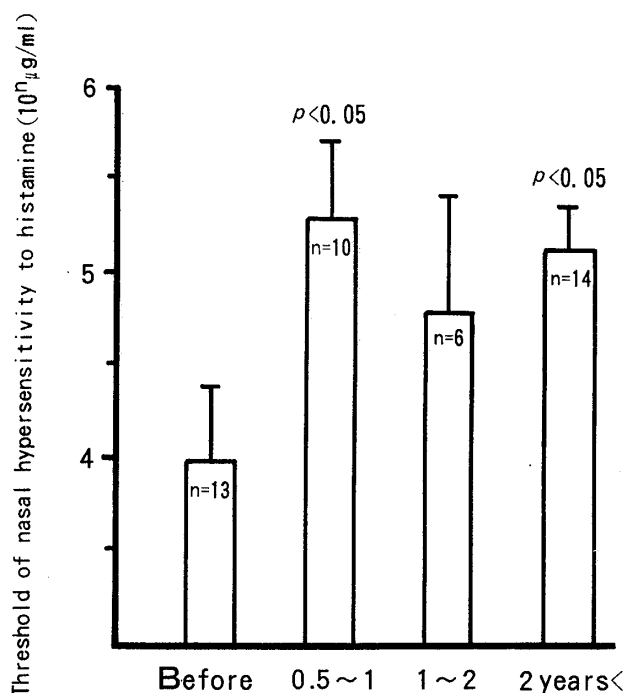


Fig. 3. The threshold of nasal hypersensitivity to histamine during hyposensitization with house dust.

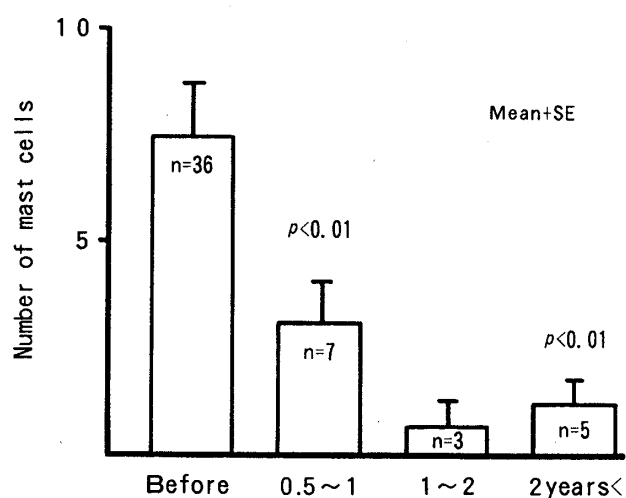


Fig. 4. The number of mast cells in nasal mucosa during hyposensitization with house dust.

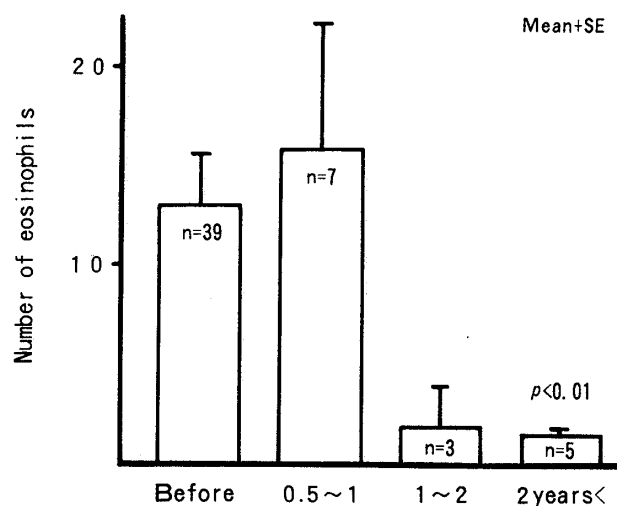


Fig. 5. The number of eosinophils in nasal mucosa during hyposensitization with house dust.

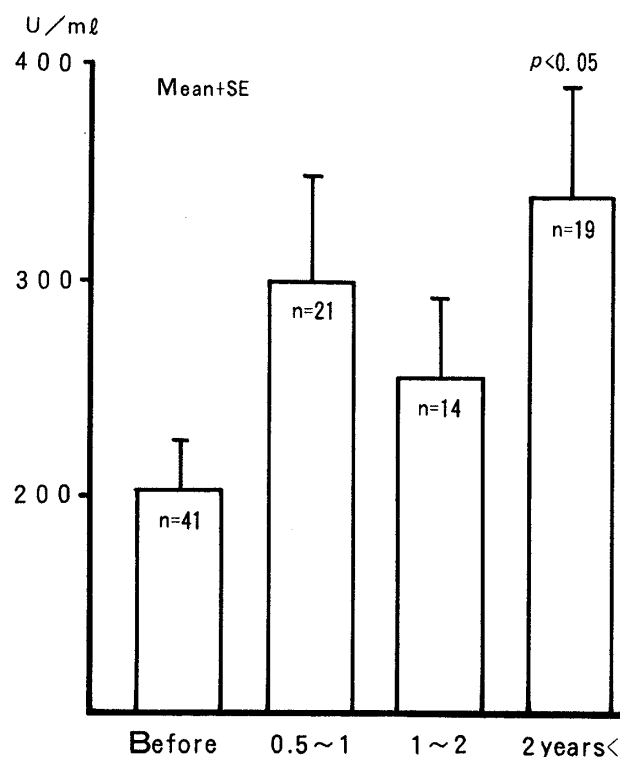


Fig. 6. Anti-mite IgG antibody during hyposensitization with house dust.

た。同様にヒスタミン鼻粘膜過敏性閾値も6カ月以上1年末満群および2年以上群において有意な閾値の改善がみられた (Fig. 3)。

鼻汁好酸球数、血清 total IgE 量に関しては治療期間との間に有意な減少はみられなかった。

下鼻甲介粘膜擦過組織中の肥満細胞数 (Fig. 4) は減感作6カ月以上群において有意な減少をみとめた。同じ擦過組織中の好酸球数 (Fig. 5) は1年以上群で急激

な減少をみとめ2年以上の群で有意差をみとめた。

コナヒョウヒダニ (DF)¹³⁾ に対する特異 IgG 抗体は2年以上群で開始時の約1.5倍に増加し有意差をみとめた (Fig. 6)。DF IgG4抗体は1~2年治療群から有意な増加をみとめ2年以上の群では開始時の約25倍の増加をみとめた (Fig. 7)。しかし自覚症状が改善する6カ月以上1年末満群ではIgG、IgG4ともに有意な増加はみられなかった。IgG4に対するIgG抗体の比と治

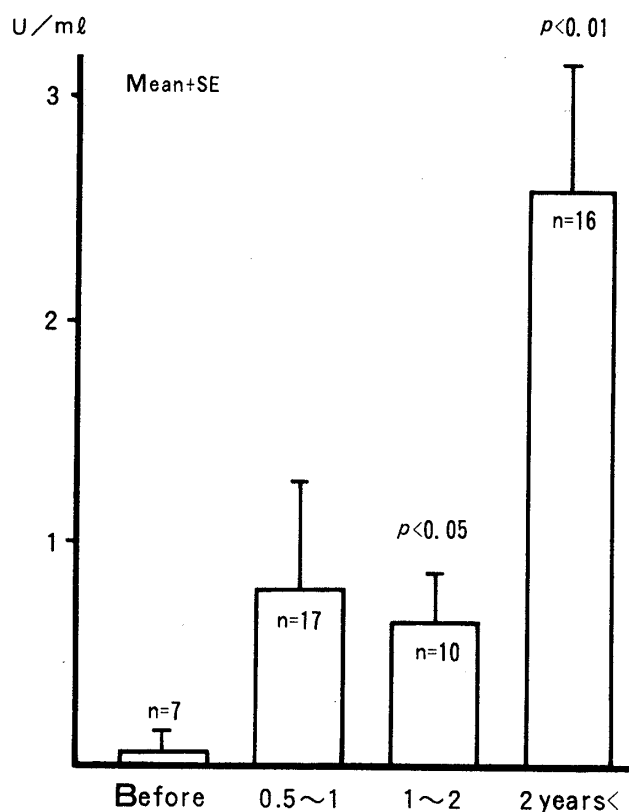


Fig. 7. Anti-mite IgG4 antibody during hyposensitization with house dust.

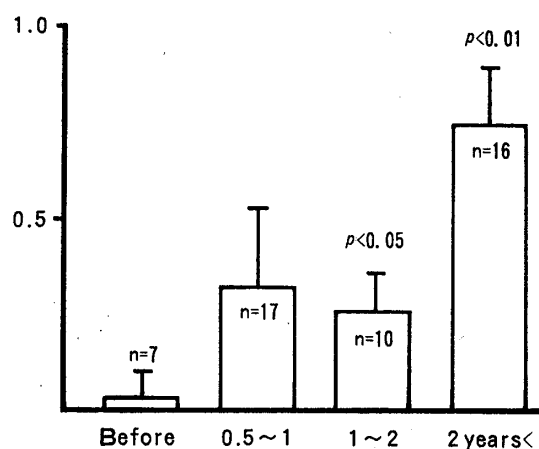


Fig. 8. The ratio of anti-mite IgG4 to IgG antibody during hyposensitization with house dust.

療期間は Fig. 8 に示した。1 年以上治療群で有意な上昇をみとめた。

血中好塩基球および好酸球と治療期間の比較は Fig. 9, 10 に示した。血中好酸球では 1 年以上の治療で有意に減少したが好塩基球は 6 カ月以上の群においてすでに有意な減少があった。

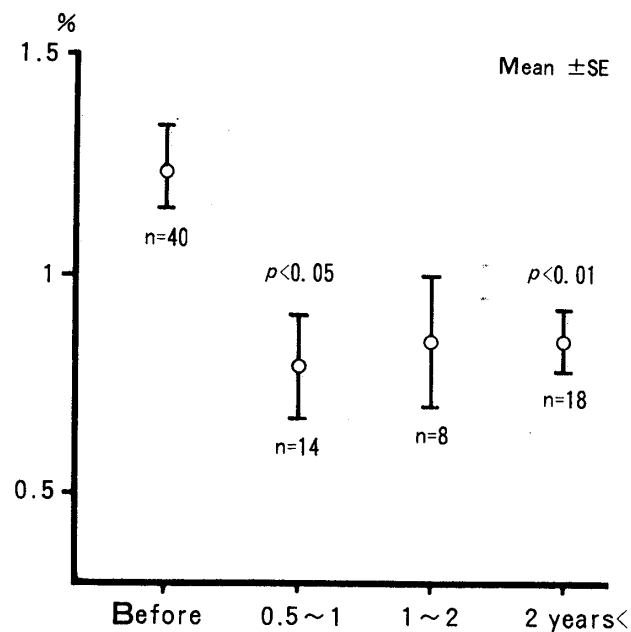


Fig. 9. Basophils in blood during hyposensitization with house dust.

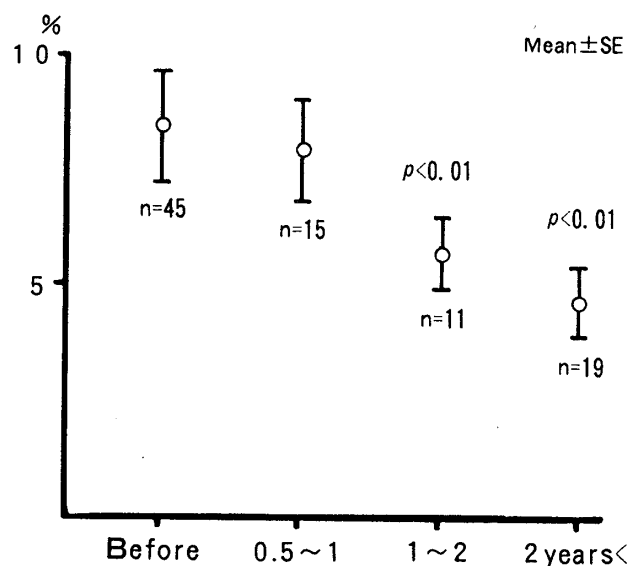


Fig. 10. Eosinophils in blood during hyposensitization with house dust.

考 察

減感作療法はその作用機序が遮断抗体産生によるアレルギー反応の低下といわれ¹⁴⁾、I 型アレルギーの根治的免疫療法として普及している。特に通年性ハウスダスト鼻アレルギーにおいては現在でも治療の第 1 選択として用いられている。

我々は以前にハウスダスト鼻アレルギーに対し減感作療法を 2 年続けると約 70% の効果が得られ、それ以

上継続しても中断しても改善率に変化ないこと⁵⁾、さらには小児から減感作療法を開始した方が成人のそれに比べ有意に効果があること¹⁵⁾を報告した。

今回の通年性アレルギー減感作治療成績では平均2.5年の治療期間で70.6%の改善率であり、これは以前に我々が報告した成績⁵⁾と変わらない。また他施設における最近の成績ともほぼ一致している¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。治療期間発現時期に関しては3カ月で改善をみるという報告¹⁹⁾もあるが、今回の我々の検討では、6カ月以上1年未満群を最短期間としたため6カ月未満の効果については不明であった。減感作の方法は週1回50%増量で閾値の10倍低値から開始したが、ハウスダストの場合、開始時の濃度は閾値あるいはそれ以上の濃度でもよいという報告¹⁹⁾もあり、週2回法²⁰⁾、急速減感作法など²¹⁾²²⁾をおこなえばより早期に効果が発現するのではないかと考えられる。

成人と小児について以前のアンケート調査では小児期から始めた方が成人に比べ効果がよりあがることを報告した¹⁵⁾。しかし今回の検討では成人も小児も同様に6カ月以上1年未満で有意に改善していた。アンケート調査は患者の主観による調査であり、今回の報告は主治医が患者から直接問診で得られた結果あるいはアレルギー日記から記載した調査結果であり、より現実に近いものと考えることができる。小児のアンケート調査はほとんどの場合、本人ではなく母親又はその他の保護者による記載であり、かなりひいき目にみた印象の結果であることは否定できない。

減感作治療期間については今回検討することができなかったが、我々の以前の報告⁵⁾や大塚ら¹⁶⁾が述べるごとく少なくとも2年以上続ければ、それ以上継続しても中止しても効果が減弱しないというのが一致した見解と考えられる。

減感作治療の効果判定に関する客観的パラメーターとして今回は、鼻誘発反応、鼻粘膜ヒスタミン過敏性、鼻汁好酸球、IgE RIST、鼻粘膜擦過組織中の肥満細胞および好酸球、血清ダニ特異IgG、IgG4抗体、血中好塩基球、および好酸球などを指標とした。その結果自覚症状の改善と同様に、6カ月以上1年未満で有意に改善していたものは、鼻誘発反応、ヒスタミン過敏性閾値、鼻粘膜擦過組織中の肥満細胞数、血中好塩基球であった。特にこれらのうちでも鼻粘膜擦過組織中の肥満細胞数は $p < 0.01$ の危険率で高度に有意差を示したことから減感作治療の効果判定に有効なパラメーターとして用いることができる。大塚らも我々と同様

に減感作治療による肥満細胞の減少を報告している²³⁾²⁴⁾。

血中の微量な好塩基球の変動は従来の視算分類では正確にとらえることが不可能であったが、最近の自動分析装置を用いると精度が著しく向上したので、この細胞の変動を正確にとらえることができ、減感作治療の効果判定に有効な手段のように考えられた。しかし日内変動、非減感作例との比較などさらに検討しなければならない問題である。

遮断抗体の産生は古くから減感作治療の作用機序を説明する手段として用いられてきた¹⁴⁾。しかし自覚症状の改善とは無関係にIgGは上昇することから、IgG4又はIgG4/IgEが自覚症状と関連しているのではないかという報告²⁵⁾をみる。今回の検討でもIgG4、IgG4/IgGは1~2年群で、IgGは2年以上群で有意な上昇をみた。今後は同一患者による追跡調査や、減感作をやらない対照との比較検討が必要になろう。

まとめ

ハウスダスト・ダニ鼻アレルギーに対する減感作治療の自覚症状改善率は成人で74.1%、小児で66.7%であった。減感作開始6カ月以上1年以内に有意な改善がみられた。他覚的検査では鼻誘発反応、ヒスタミン過敏性閾値、鼻粘膜擦過中肥満細胞数、血中好塩基球において自覚症状と同様に早期から改善がみられた。

文 献

- 1) Lichtenstein, L.M., Ishizaka, K., Norman, P.S., Sobotka, A.K. and Hill, B.M.: IgE antibody measurements in ragweed hay fever; relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 52, 472-482, 1973.
- 2) Pruzansky, J.J. and Patterson, R.: Histamine release from leukocytes of hypersensitive individuals; II reduction sensitivity of leukocytes after injection therapy. *J. Allergy* 39, 44-50, 1967.
- 3) 齊藤 紘: 気管支喘息における試験管内ヒスタミン遊離試験に関する研究. *アレルギー* 22, 754-756, 1973.
- 4) 宗田 良: 減感作内部領域(成人喘息). "アレルギーの理論とその展開, 新しい概念に向けて"(木村邦郎編). 医薬ジャーナル, 東京, pp.270-274,

- 1991.
- 5) 伊藤由紀子, 坂倉康夫, 鵜飼幸太郎, 間島雄一, 三井 洋, 他: 当教室における鼻アレルギー減感作療法の遠隔成績. 耳鼻臨床 74, 948-958, 1981.
- 6) 片岡仁一: スギ花粉重合に関する研究. 日耳鼻 90, 1812-1822, 1988.
- 7) 奥田 稔: 抗アレルギー薬が多数開発されている. “鼻アレルギー”. 金原出版, 第2版, 東京, pp. 266-291, 1992.
- 8) 鵜飼幸太郎, 坂倉康夫, 伊藤由紀子, 浜口富美, 三吉康夫, 他: 小児の鼻アレルギーと気管支喘息について. 耳鼻臨床 74, 1215-1222, 1981.
- 9) 奥田 稔: 抗原をみつけよう. “鼻アレルギー”第2版, 東京, 金原出版, 東京, pp.163-208, 1992.
- 10) 鵜飼幸太郎: 鼻粘膜過敏性試験. 臨床免疫, 20(Suppl 13), 276-283, 1988.
- 11) 鵜飼幸太郎: アレルギー性鼻炎. Medicina 29, 2050-2053, 1992.
- 12) 鵜飼幸太郎, 坂倉康夫, 関谷忠雄, 馬場駿吉, 宇佐神篤, 他: 鼻アレルギーに対するノイロトロピン併用減感作療法の検討—ダニ特異IgG, IgG₄抗体を中心に. アレルギー 39, 1437-1447, 1990.
- 13) 奥田 稔: 鼻アレルギーの抗原はなにか. “鼻アレルギー”第2版, 金原出版, 東京, pp.47-59, 1992.
- 14) Lichtenstein, L.M., Holtzman, N.A. and Burnett, L.S.: A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J. Immunol.* 101, 317-324, 1968.
- 15) 浜口富美, 鵜飼幸太郎, 原田 泉, 坂倉康夫: 小児鼻アレルギーに及ぼす成長の影響. アレルギー 38, 308-317, 1984.
- 16) 大塚博邦, 大西正樹, 谷本秀司, 目沢朗憲, 市川菊及, 他: 通年性鼻アレルギー減感作法の遠隔成績. 耳鼻臨床 83, 1015-1021, 1990.
- 17) 高原哲夫, 藤倉哲造, 森本大和: 鼻アレルギー減感作療法の遠隔成績. 耳鼻 29, 373-377, 1983.
- 18) 奥田 稔, 宇佐神篤, 打越 進, 大塚博邦, 川堀真一, 他: 鼻アレルギー免疫療法の遠隔成績. 耳展 21, 144-147, 1978.
- 19) 奥田 稔: 特異的減感作(免疫)療法は基本的治療法である. “鼻アレルギー”第2版, 金原出版, 東京, pp.270-274, 1992.
- 20) 北尾友幸: 鼻アレルギー患者のダニ特異的IgG, IgG₄抗体. アレルギー 34, 911-921, 1985.
- 21) 伊藤和行: 鼻アレルギーに対する急速減感作療法. アレルギー 38, 1246-1254, 1989.
- 22) 佐藤好範, 杉本和夫, 黒木春郎, 藤本七重, 鈴木宏: 急速減感作療法の特異IgG₄抗体, IgE抗体による評価. アレルギー 38, 246-253, 1989.
- 23) 大塚博邦, 大西正樹, 目沢朗憲, 大久保公裕, 奥田稔: 減感作による鼻粘膜好塩基性細胞の変動. 耳鼻臨床 81, 1617-1622, 1988.
- 24) 雨皿 亮, 鵜飼幸太郎, 村井須美子, 森下篤人, 増田佐和子, 坂倉康夫: 鼻アレルギー患者のダニ特異血清IgGおよびIgG₄抗体. 日耳鼻 90, 275(抄録), 1987.
- 25) Nakagawa, T., Takaishi, T., Sakamoto, Y., Ito, K., Miyamoto, T. and Skvaril, F.: IgG₄ antibodies in patients with house-dust-mite-sensitive bronchial asthma: Relationship with antigen-specific immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 71, 122-125, 1983.

THE EVALUATION OF HYPOSENSITIZATION WITH HOUSE DUST IN PATIENTS WITH NASAL ALLERGY TO HOUSE DUST-MITE

Kotaro Ukai, Ryo Amesara, Sawako Masuda, Setsuo Nakamoto, Chikahisa Ohkawa,
Kosuke Okamoto and Yasuo Sakakura

Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine

We evaluated the clinical and pathophysiological efficacy of hyposensitization with house dust extracts to perennial nasal allergy.

Fifty-one patients with allergic perennial rhinitis completed 5 months to 15 years with a mean of 2.4 years course of hyposensitization treatment with house dust extracts, and analyzed clinical symptoms, nasal provocation testing, nasal hypersensitivity to histamine, mast cells and eosinophils in nasal scraping, specific IgG and IgG₄ antibody in serum, and blood eosinophils and basophils in relation to therapeutic duration.

The improvement in nasal symptoms was found in 74.1% in adults and 66.7% in child and the continuation of hyposensitization with house dust extracts for a half to one year showed significant improvement of clinical symptoms. In objective examination, nasal provocation testing, nasal hypersensitivity to histamine, the number of mast cells and eosinophils in nasal scraping, and blood basophils showed significant improvement at 6 to 12 months the same as clinical symptoms.

These findings suggest that the continuation of hyposensitization with house dust extracts is recommendable as a basic treatment against perennial nasal allergy.