

氏名(本籍) 田 村 弦

学位の種類 医学博士

学位記番号 医 第 1639 号

学位授与年月日 昭和60年2月27日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最終学歴 昭和50年3月
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 The single exposure method for inhalation
challenge with allergen.
(抗原吸入誘発試験法としての単一抗原吸入法)

(主 査)

論文審査委員 教授 滝 島 任 教授 今 野 淳

教授 天 羽 敬 祐

論文内容要旨

目 的

抗原吸入誘発試験は気管支喘息の原因抗原の検索や各種薬剤の治療効果判定に用いられてきた。これまで重篤なアレルギー反応を回避するため、低濃度の抗原より徐々に高濃度の抗原を吸入させ、その都度強制肺機能検査を施行する方法が用いられてきたため、被検者の負担が大きかつ時間がかかるという欠点があった。その結果、抗原吸入誘発試験は特殊検査として扱われてきた。そこで高濃度の家塵抗原（1:5 W/V）を1分間吸入させる誘発試験法（以下、単一抗原吸入法と略す）を開発し、その臨床的な有用性ならびに新しい指標である抗原吸入開始より呼吸抵抗上昇開始までの時間（出現時間）の意義を検討した。

対 象

外来通院中の92名の気管支喘息患者と12名のアレルギー性鼻炎患者である。全ての被検者は吸入試験時には自覚症状がなく、またDSCGは試験前24時間、 β -交感神経刺激剤とキサンチン誘導体は試験前12時間中止した。尚、抗ヒスタミン剤と副腎皮質ホルモン剤は使用していなかった。

方 法

呼吸機能検査として3ヘルツ強制オッシレーション法による呼吸抵抗を用い、試験中連続的に測定した。被検者に生理食塩水を1分間吸入させ、呼吸抵抗が変化しないことを確認した後、5倍希釈の家塵抗原を1分間吸入させた。その後10分以内に呼吸抵抗が初期値の2倍以上となる例では、その時点で直ちに2%メタプロテレノールを3分間吸入させた。その他の例では、抗原吸入10分後に同様に行った。抗原吸入後、呼吸コンダクタンスが初期値の65%以下に低下した例を陽性とした。指標としては、初期呼吸抵抗値（生理食塩水吸入時の呼吸抵抗の平均値）と出現時間、誘発時間（抗原吸入開始より呼吸コンダクタンスが初期値の65%に低下するまでの時間）を用いた。

単一抗原吸入法に陽性を示す8名の気管支喘息患者を対象として、1～3週後に同法を再度施行し、単一抗原吸入法の再現性を検討した。尚、第2回目の初期呼吸抵抗値は第1回目の値の $\pm 15\%$ 以内限定した。

更に、単一抗原吸入法に陽性を示す10名の気管支喘息患者を対象として、1～2週後に現在の標準的な抗原吸入誘発試験法であるドシメーター法を施行し、単一抗原吸入法とドシメーター法の比較を行った。ドシメーター法はChaiらの方法に従って実施し、その指標としては、一秒量

が初期値より20%低下するのに要する抗原単位（ $PD_{20}-FEV_1$ ，但し，1抗原単位＝1:5,000 W/V 希釈液の1回吸入）を用いた。尚，被検者の両法施行時の初期呼吸抵抗値の差は±15%以内に限定した。

皮内反応は，吸入試験直前に 10^{-3} から 10^{-6} W/V 希釈液を作製し，各々を前腕屈側の皮内に0.02 ml ずつ注入して実施した。注入10分後に膨疹が 9×9 mm以上となる最高希釈倍数を皮内反応閾値とした。尚， 10^{-3} W/V 希釈液で膨疹が 9×9 mm未満の場合は陰性とした。

結 果

92名の気管支喘息患者のうち，単一抗原吸入法に陽性を示した者は32名，陰性を示した者は60名であった。初期呼吸抵抗値（平均±標準偏差）は，陽性群が 4.91 ± 1.19 ，陰性群が 4.52 ± 1.32 であり，両群には統計学上有意差を認めなかった。

単一抗原吸入法と皮内反応閾値との比較では，単一抗原吸入法に陽性を示した者は，皮内反応閾値が 10^{-6} の4名中3名， 10^{-5} の21名中12名， 10^{-4} の28名中10名， 10^{-3} の16名中5名，さらに陰性の23名中2名であった。即ち，皮内反応閾値の低い群ほど単一抗原吸入法の陽性率が高くなる傾向を認めた。尚，アレルギー性鼻炎患者12名は，全例単一抗原吸入法に陰性を示した。

単一抗原吸入法を2回施行した場合，出現時間（平均±標準偏差）は，1回目が 1.33 ± 0.40 分，2回目が 1.35 ± 0.43 分であり，誘発時間（平均±標準偏差）は，1回目が 3.18 ± 1.13 分，2回目が 3.11 ± 1.10 分であり，決定係数（ r^2 ）は出現時間で0.843，誘発時間で0.874であり，単一抗原吸入法は高い再現性を持つことを確認した。

単一抗原吸入法とドシメーター法の比較では，出現時間も誘発時間も $1_0g FD_{20} - FEV_1$ と有意に相関（各々 $r = 0.66$ ， $r = 0.75$ ）することより，単一抗原吸入法はその精度においてもドシメーター法と匹敵すると考えられる。

最後に出現時間に関してであるが，出現時間は個人個人で異なるが，陽性者では全例5分以内であった。また出現時間は誘発時間と有意に相関（ $r = 0.87$ ）し，ドシメーター法の $1_0g PD_{20} - FEV_1$ とも有意に相関した。更に出現時間は反応閾値とも有意に相関（ $r = -0.53$ ）した。以上より，出現時間は抗原吸入誘発試験の重要な指標となることが示唆された。

審査結果の要旨

気道の即時型アレルギー反応は気管支喘息，特に外因性喘息の発症機序の一つと考えられており，その臨床的把握は喘息患者の原因抗原の確定診断や喘息治療薬の効果判定に必要であり，気管支喘息の発症機序を解明するためにも重要である。

一方，気道の即時型アレルギー反応の誘発に際してはアナフィラキシーショックや重症喘息発作が誘発されることもあるので，臨床的に原因抗原の検出方法としては皮内反応や血清特異的IgE抗体値測定などが一般的な方法であった。しかしこの2つの結果をもって原因抗原とすることは問題であり，気管支喘息の原因抗原は抗原吸入誘発試験によって決定されるべきものである。

今日の抗原吸入誘発試験はショックや重症喘息発作を予防するため低濃度の抗原液から吸入を開始し，順次高濃度抗原液を吸入してゆき，その都度強制呼吸機能検査をおこなう方法がなされている。この方法では強制呼吸機能検査そのものが気管支収縮を誘発したり，また吸入と呼吸機能検査を繰返しておこなうことは患者のみならず検者の負担も大きいものとなっている。そのため抗原吸入誘発試験は一般的な検査とはなっていなかった。

本論文は以上の抗原吸入誘発試験を簡便かつ安全に，かつ再現性のあるものとするための新しい抗原吸入誘発試験として高濃度抗原1回吸入法が妥当であることを示したものである。この方法は吸入誘発試験用に開発された新しい呼吸抵抗連続測定装置（アストグラフ）を使用し，抗原吸入中もふくめて吸入試験の間連続して呼吸抵抗を測定する方法である。すなわちハウスダスト抗原による吸入誘発試験においては多くの例において高濃度の抗原液で誘発されるので5倍稀釈のハウスダスト抗原液を1分間吸入させて呼吸抵抗を観察していると陽性例はすべて5分以内に呼吸抵抗が増加しはじめる。呼吸抵抗が2倍になった時点で気管支拡張剤を吸入させると呼吸抵抗はすみやかに低下し，呼吸抵抗が誘発前に戻ったことを確認して検査を終了すると，いわゆる遅発型反応はほとんどみられないことを示している。

この方法による吸入誘発試験陽性率と皮内反応の結果とは高い相関を示し，同一患者について標準的な方法の1つのドシメーター法を同時におこなって両方法の結果を比較するとほぼ同じ結果の得られることを示している。本研究では appearance time およびPT₃₅-Grsなる気道の即時型アレルギー反応の解析のための新しい指標も示している。

以上のごとく本論文は抗原吸入誘発試験の新しい方法の臨床的意義を明らかにし，気道の即時型アレルギー反応のメカニズムの研究に多くの新知見を加えた点，学位授与に価するものと考えらる。