

市販のアレルゲンエキスを利用した結膜アレルギー患者に
 対する点眼誘発試験 (表8)

阪下みち代・高木 敬之・中川やよい*
 多田 玲*・萩原 正博*・井上 新* (大阪府立羽曳野病院眼科)
 湯浅武之助* (*大阪大学医学部眼科学教室)

Conjunctival Provocation Test with Commercial Antigen
 Extracts in Cases of Allergic Disorders of the Conjunctiva

Michiyo Sakashita and Takayuki Takagi

Osaka Prefectural Habikino Hospital

Yayoi Nakagawa, Rei Tada, Masahiro Hagihara

Arata Inoue and Takesosuke Yuasa

Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

要 約

市販のスクラッチテスト用アレルゲンエキスを透析、希釈したものを抗原液とし、これを使用して結膜アレルギー患者に対する点眼誘発試験を実施した。反応が陽性になる頻度が高い抗原濃度はハウスダストが 10^2 倍希釈、花粉では 10^3 、真菌では 10^{3-4} 倍希釈であった。この反応は血清 RAST との相関性がみられ、点眼誘発試験と血清 RAST との反応一致率は点眼誘発試験と皮内反応とのものよりも高かった。この点眼誘発試験は抗原の入手と調製が容易で、外来診察中に実施でき、すぐに結果が判明するため、結膜アレルギー患者におけるアレルギーの原因抗原を決定する手段として有用である。(日眼 92:806—810, 1988)

キーワード：点眼誘発試験、アレルギー性結膜炎、GPC(giant papillary conjunctivitis)、春季カタル、RAST

Abstract

Conjunctival provocation tests with commercial antigen extracts dialyzed and diluted were performed in cases of allergic disorders of the conjunctiva, i.e. allergic conjunctivitis, giant papillary conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. The maximal frequency of positive reactions was obtained using antigens diluted to 10^2 folds in house dusts, 10^3 in pollens and 10^{3-4} in moulds.

Correlations to serum RAST were revealed and coincidence of the results of the test with serum RAST was more close than with intradermal test. This test is useful as a method to decide antigens in cases of conjunctival allergy, because of the simplicity of preparing antigens and performing the test in ophthalmological clinics. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 806—810, 1988)

Key words: Conjunctival provocation test, Allergic conjunctivitis, Giant papillary conjunctivitis, Vernal keratoconjunctivitis, RAST

別刷請求宛先：583 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1 大阪府立羽曳野病院眼科 阪下みち代
 (昭和63年2月25日受付)

Reprint requests to: Michiyo Sakashita, M.D. Osaka Prefectural Habikino Hospital 3-7-1, Habikino, Habikino City, Osaka, 583 Japan

(Accepted February 25, 1988)

I 緒 言

即時型アレルギー反応によって惹起される結膜アレルギーの抗原を推定する方法としては、抗原液による皮膚反応と血清の抗原特異的 IgE 抗体を測定する RAST¹⁾があるが、これらの検査は皮膚組織の反応や、全身で産生された IgE 抗体全体を対象として抗原の種類を検討するものであり、これらの反応で陽性を示した抗原が結膜アレルギーの抗原と必ず一致するとは限らない。春季カタル患者では涙液中に IgE 抗体が出現するため、涙液の RAST で抗原の種類を確定できる²⁾が、アレルギー性結膜炎や春季カタルの緩解例では涙液中に IgE が僅かであるため、抗原液を点眼してアレルギー性炎症を誘発する以外には抗原を確定する方法はない³⁾。

点眼誘発試験はアトピー性気管支喘息の診断にも以前から応用されてきた^{4)~6)}。しかし、この点眼誘発反応で市販のアレルゲンエキスを抗原液としてそのまま、または生理的食塩水などで希釈して点眼する方法⁴⁾では、抗原液中に保存剤として含まれるグリセリンやフェノールによって点眼時の刺激痛や非特異的な反応が起こる欠点があり、掻痒感や充血の有無による判定はあまり確実とはいえない。この方法で反応が陽性と判定するには結膜分泌物中に好酸球が出現することを確認する必要がある⁷⁾、診察室における診断法としては面倒で、検鏡のための時間が必要であった。また抗原の入手が一般に容易でないものや複雑な精製が必要なもの⁸⁾では、一般の臨床医が利用することが困難であった。

ところが市販されている抗原液を緩衝液で透析、希釈したものを使用すれば、抗原液の調製が容易で、上述のような非特異的反応を起こすことなく、抗原の種類を決定することができる。著者らはこの方法により結膜アレルギー患者の原因となる抗原について検討したので、その結果を報告する。

II 実験方法

市販品である10倍（一部は10²倍）希釈のスクラッチテスト用抗原エキス（鳥居薬品）1ml を2,000ml 程度の pH7.4、0.005M 磷酸緩衝生理的食塩液（PBS）中で16時間透析し、これを PBS で10、10²、10³、10⁴、10⁵、10⁶倍と順次希釈して50 μ l づつ小容器に入れ冷凍保存した。使用時には、その直前にこれを融解し、10 μ l をマイクロピペットで結膜嚢内に点眼した。低濃度の抗原

表1 対象例の年齢、性別

年 齢	男	女	計
～10	3	2	5
11～20	17	11	28
21～30	10	7	17
31～40	0	9	9
41～50	1	5	6
51～60	1	7	8
61～70	0	1	1
計	32	42	74

から点眼を始め、10分間観察ののち掻痒感が出現しなければ、さらに濃い濃度の抗原を順に点眼した。反応が陽性の場合には点眼後5～10分で掻痒感、ついで充血が出現するので、ステロイドとエピネフリンを点眼して反応を抑制した。反応の強さは陽性を呈する抗原の最低濃度で表現した。

結膜アレルギー患者に対して、まず皮内反応を実施し、皮内反応が陽性であった抗原を主体に点眼誘発反応を行った。検討した真菌抗原の種類は、点眼誘発反応、血清 RAST とともにカンジダとアルテルナリアであり、RAST で使用したダニ抗原はヤケヒョウヒダニである。また RAST の結果はスコアで表示したが、スコアは0が一、1が±、2が+、3が++、4が+++を示す。

今回の検討対象は春季カタル17例、アレルギー性結膜炎46例、コンタクトレンズによるアレルギー性結膜炎（giant papillary conjunctivitis, GPC）11例、計74例であり、これらの患者の年齢、性別は表1のとおりであった。なおアレルギー性結膜炎の診断基準は、自覚症状として掻痒感があり、結膜分泌物中に好酸球が認められ、他の疾患が否定できるもの⁹⁾とした。また対象とした春季カタルおよび GPC 患者はほとんどが治療中のものであり、アレルギー性結膜炎例は無治療のものであった。

III 結 果

実施したすべての点眼誘発試験の結果を表2に示す。ハウスダストでは、反応が10²倍希釈の抗原で陽性になる頻度が最も高く、カモガヤ花粉では10³倍希釈で最も高くなった。スギ花粉では10²倍と10³倍で、真菌では10³倍と10⁴倍で陽性になることが多かった。

表3はハウスダストの点眼誘発試験とダニに対する血清 RAST との関係のみたもので、全体として RAST の反応が強いほど、低濃度のハウスダスト抗原

表2 点眼誘発試験

抗原	陽性例数					陰性例数	計
	抗原濃度(希釈倍数)						
	10 ¹	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵		
ハウスダスト	6	21	6	0	—	20	53
カモガヤ花粉	0	4	11	0	—	6	21
スギ花粉	1	3	3	0	—	4	11
真菌	—	1	4	4	1	14	24
計	7	29	24	4	1	44	109

の点眼で誘発試験が陽性になる傾向があり、両者には有意の相関関係が認められた。アレルギー性結膜炎、春季カタルおよびGPCの3疾患ともに同様の傾向を示した。表4は真菌、すなわちカンジダとアルテルナリアについて、同様に2つの反応の関係を示したものである。真菌ではRAST陽性で誘発試験陰性という例

はなく、RAST陰性の3例では誘発試験ではじめて真菌が結膜炎の原因抗原であることが判明した。

表5はカモガヤ花粉、表6はスギ花粉について、点眼誘発試験と血清RASTとの関係を示している。カモガヤ花粉ではすべての症例で、誘発試験と血清RASTの結果が一致した。スギ花粉症では検用例数が少ないが、誘発試験と血清RASTが一致しない症例が3例あった。

表7は点眼誘発試験と血清RASTの反応一致率、表8は点眼誘発試験と皮内反応の反応一致率である。これらの反応一致率からみると、血清RASTのほうが皮内反応よりも点眼誘発試験と一致することが多いことがわかる。一致率は双方ともカモガヤ花粉がもっとも高くスギ花粉はハウスダストのものより低かった。真菌の点眼誘発試験は血清RASTとの一致率は高いのに、点眼誘発試験と皮内反応との一致率は4種の抗原中最低であることが注目された。また皮内反応や血清

表3 点眼誘発試験と血清RASTの関係(ハウスダスト・ダニ)

誘発試験	抗原希釈倍数	RAST Score				
		0	1	2	3	4
—		○ ○ ○ ○ ○ ● ○ ○ ○ ○	●	○ ○	●	
+	10 ¹	○			● ● ○	● ●
	10 ²	● ○ ○	○	● ○	● ● ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ● ○ ○ ○ ○
	10 ³		○	○	○ ○ ○	○

r=0.58, T=4.65, p<0.001

○はアレルギー性結膜炎, ●は春季カタル, ◎はGPCで, ○, ●, ◎はそれぞれ1例をあらわす。

表4 点眼誘発試験と血清RASTの関係(真菌)(表中の表現は表3と同様)

誘発試験	抗原希釈倍数	RAST Score				
		0	1	2	3	4
—		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ● ○				
+	10 ²			●		
	10 ³	○	● ○		●	
	10 ⁴			● ● ○		
	10 ⁵			○		

r=0.80, T=5.54, p<0.001

表5 点眼誘発試験と血清 RAST の関係
(カモガヤ花粉)

誘発試験	抗原希釈倍数	RAST Score				
		0	1	2	3	4
-		○○ ○○				
+	10 ¹					
	10 ²			○	●○	
	10 ³			●○	○○○ ○○○	○○

r=0.88, T=7.50, p<0.001

表6 点眼誘発試験と血清 RAST の関係 (スギ花粉)

誘発試験	抗原希釈倍数	RAST Score				
		0	1	2	3	4
-		●		○	○	
+	10 ¹				◎	
	10 ²	○			○	○
	10 ³			○	○○	

r=0.28, T=0.81, p>0.1

表7 点眼誘発試験 (P) と血清 RAST (R) との
反応一致率

	誘発試験	+ - + -				反応一致率	
		RAST +	RAST -	RAST +	RAST -	A	B
抗原	ハウスダスト	27	5	3	11	82.6%	77.1%
	カモガヤ花粉	15	0	0	4	100.0	100.0
	スギ花粉	6	1	2	1	70.0	66.7
	真菌	7	2	0	10	89.5	77.8

反応一致率でAは [P(+), R(+)+P(-), R(-)] / [全反応数]

Bは [P(+), R(+)] / [P(+), R(+)+P(+), R(-)+P(-), R(+)]

表8 点眼誘発試験と皮内反応との反応一致率

	誘発試験	+ + - -				反応一致率	
		皮内反応 +	皮内反応 -	皮内反応 +	皮内反応 -	A	B
抗原	ハウスダスト	22	5	7	10	72.7%	64.7%
	カモガヤ花粉	11	3	1	4	78.9	73.3
	スギ花粉	7	0	4	0	63.6	63.6
	真菌	7	2	7	5	57.1	43.8

反応一致率のA, Bは表7と同様

RAST が陰性で、点眼誘発試験が陽性の症例は、皮内反応で95反応中10反応 (10.5%)、血清 RAST で94反応中8反応 (8.5%) あった。

IV 考 按

この誘発試験の第一の長所は抗原の入手が容易で、簡単に点眼用抗原が作成できることである。また反応の実施や判定が容易で、初診時の外来ですぐに結果が判明するだけでなく、結膜の過敏性の程度が誘発に必要な抗原濃度で表現できる。さらに治療後、誘発に必要な抗原濃度が変動するかどうかで、薬剤の治療効果の判定に応用できる可能性がある。

一方欠点としては、抗原は各濃度のものを順次点眼する必要があり、複雑な面があるほか、陽性反応が出現すれば片眼で1種類の抗原しか検討できず、検査できる抗原の種類に限られることが挙げられる。さらにこの点眼誘発試験は投与中の治療薬剤の影響を受け、反応が陽性なら患者に多少とも苦痛を与えることは避けられない。

対象例の年齢分布では31~60歳でほとんどが女性であるが、アレルギー性結膜炎の罹患頻度もこれと同様の分布を示しており⁹⁾、患者の母集団との比較では今回の対象例で問題となるような偏りはないと考えられる。この年齢層におけるアレルギー性結膜炎の罹患頻度の性差は、社会的要因によるものが大きいと考えられ、女性が花粉に暴露されやすい郊外の自宅、もしくはその近隣で生活する時間が男性と比較して長いことが主因であろう。

春季カタルはほとんどの例がダニアレルギーと考えられる¹⁰⁾が、点眼誘発反応では春季カタルでもハウスダストで12例中3例が陰性であり、このなかで血清 RAST では陽性の例もあるので、結膜アレルギーの抗原を直接表現できるはずの点眼誘発試験といえども、緩解例や結膜嚢への抗原の侵入が少ない時期、すなわち結膜の感作状態が低下した状態、あるいは治療薬剤の影響などで、抗原に対する反応が微弱化ないし消失する可能性がある。また GPC で真菌抗原に対する点眼誘発試験が6反応とも陰性であったのも、このような要因の影響かもしれないが、GPC の抗原として真菌が関与している¹¹⁾かどうかについては、検査する真菌抗原の種類を多くし、無治療で活動性病変のある例を対象としてさらに検討する必要がある。

結膜花粉症でも花粉の飛散が少ないと結膜で産生される IgE 抗体も少なく、結膜における反応性が強くな

らないらしい。結膜のような外界から直接抗原が侵入する組織では、ある時点での感作状態はその直前の抗原に対する暴露の程度で決定されるようである。すなわち昭和62年の関西地方では、スギの花芽は多数形成されたにもかかわらず、花粉の飛散時期に降雨が多かったためかスギ花粉の飛散が少なく、眼科を受診したスギ花粉症患者数も少なく、症状も軽かった。このため検討できた症例も少なく、点眼誘発試験と血清 RAST との間に有意の相関性が見られず、点眼誘発試験と血清 RAST や皮内反応との反応の結果が一致しない症例の比率が高かったのではないと思われる。反対に、同じ年の初夏にカモガヤ花粉症が多発したが、この年はイネ科植物の花粉飛散量が多かったようで、このため花粉によって患者の結膜における IgE 産生は十分多くなったため、カモガヤ花粉では点眼誘発試験と皮内反応や血清 RAST との一致率が高くなったのではないかと推測される。以上より点眼誘発試験が陰性なら、その抗原は結膜アレルギーの原因でないとは断定できないようにおもわれるので、この反応の性格を明確にするためにも一層の検討が望まれる。

点眼誘発試験と血清 RAST および皮内反応との一致率からみると、すべての抗原で血清 RAST のほうが点眼誘発試験との一致率が高くなっていた。とくに真菌では、皮内反応陽性、点眼誘発試験陰性の例が多く、皮内反応が陽性であっても点眼誘発試験が陽性になる確率は50%であり、皮内反応だけで結膜アレルギーの原因抗原と考えるのは危険であることを示している。今回の成績では真菌で血清 RAST と点眼誘発試験の一致率は低くなかったが、一般に真菌では患者の過敏性を診断するための各種の反応結果が一致せぬ場合が少なくないことが知られている¹²⁾。これは真菌抗原のなかでアレルギーを起こす主成分が多糖類であるのに対し、RAST では蛋白に対する抗体を検討しているのも一因とされている。点眼誘発試験以外で、結膜炎の原因抗原を推定する手段では、皮内反応よりも血清 RAST のほうが優れているようであるが、この点についてもさらに検討したい。

アレルギー性結膜炎では、結膜において産生される IgE 抗体が涙液 RAST の感度水準より少ないため、現時点ではアレルギーの原因抗原を確定する方法は点眼誘発試験以外にはない。ある抗原に対して IgE 抗体を産生するかどうかは、個体により遺伝的に規定されていると考えられるが、全身の各臓器組織における感作状態は必ずしも同程度ではない¹³⁾。したがって結膜以

外の組織での IgE 抗体産生が少ない例では、アレルギー性結膜炎があっても血清 RAST や皮内反応では陽性反応を示さないため、このような点眼誘発試験でのみ陽性所見の得られる約10%の症例では、点眼誘発試験は結膜炎の抗原を知るための唯一の手段である。

今回の検討では、点眼誘発試験の結果でアレルギー性結膜炎、春季カタル、GPC の3者間に特別な差異は見られなかった。これは GPC の症例が少なかったことにもよると思われるが、この点については症例を追加して確認しなおすべきであろう。さらに症例の側からみて、点眼誘発試験の再現性、推移、治療との関係などについての解析が必要であり、これまでに挙げた他の問題点とともにさらに検討したい。

眞鍋禮三教授の御校閲に深謝の意を表します。

文 献

- 1) 湯浅武之助, 中川やよい, 多田 玲: 結膜アレルギー (I 型・IV 型). あたらしい眼科 1: 331—337, 1984.
- 2) 中川やよい: 春季カタル患者の涙液 IgE. 眼紀 36: 2102—2107, 1984.
- 3) 湯浅武之助: アレルギー性結膜炎. 湖崎 克他編, 眼科臨床情報'88-'89, p55—58, 医学書院, 東京, 1987.
- 4) 宮本昭正: 喘息患者における皮膚反応, 眼反応, 並びに誘発試験の臨床的価値とその相関性. アレルギー 9: 968—974, 1960.
- 5) Stenius-Aarniala BSM, Malmberg CHO, Holopainen EEA: Relationship between the results of bronchial, nasal and conjunctival provocation tests in patients with asthma. Clin Allergy 8: 403—409, 1978.
- 6) Akiyama K, Yui Y, Shida T, et al: Relationship between the results of skin, conjunctival and bronchial tests and RAST with *Candida albicans* in patients with asthma. Clin Allergy 11: 343—351, 1981.
- 7) 多田 玲, 湯浅武之助, 下村嘉一他: アトピー性疾患における結膜の反応性. 日眼 83: 921—926, 1979.
- 8) 石崎道治: 誘発試験—(III)眼. アレルギーの臨床 5: 1176—1178, 1985.
- 9) 多田 玲: アレルギー性結膜炎の病態と誘発反応. 眼紀 35: 1935—1942, 1984.
- 10) 湯浅武之助, 中川やよい, 多田 玲: 春季カタル. 眼科 Mook 24: 107—122, 1985.
- 11) 湯浅武之助, 中川やよい: コンタクトレンズによる結膜アレルギー. 眼紀 35: 1946—1950, 1984.
- 12) 可部順三郎: 真菌とアレルギー. 治療 68: 2030—2034, 1986.
- 13) Malmberg CHO, Holopainen EEA, Stenius-Aarniala BSM: Relationship between nasal and conjunctival tests with allergic rhinitis. Clin Allergy 8: 397—402, 1978.