様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ５ 月 ２６ 日現在

機関番号：３２６６６
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2016～2019
課題番号：１６Ｋ２０２８３

研究課題名（和文）本邦におけるLARの実態と病態解明に関する研究

研究課題名（英文）Possibility of Local Allergic Rhinitis in Japan

研究代表者
石田　麻里子（Ishida, Mariko）

日本医科大学・大学院医学研究科・研究生

研究者番号：６０７１４７８０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,800,000円

研究成果の概要（和文）：アレルギー性鼻炎の3主徴（くしゃみ、鼻漏、鼻閉）を持ちながら、血中特異的IgEや皮膚テストが陰性で非アレルギー性に分類される症例の中に、鼻粘膜局所で抗原特異的IgE抗体が産生され、誘発テストが陽性となるLocal Allergic Rhinitis（以下LAR）の概念がある。鼻科手術50症例を対象に研究を行ったところ、血中特異的IgE陰性、皮膚テスト陰性症例の中に、誘発テスト、局所特異的IgE抗体が共に陽性となる症例を認めた。スギLARに該当する症例が2/14（14.3%）、ダニで5/21（23.8%）であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本邦におけるアレルギー性鼻炎の有病率が39.4%である中で、通年性アレルギー性鼻炎の有病率は23.4%、スギ花粉症は26.5%と高い値であり、両者で本邦のアレルギー性鼻炎の多くを占める。しかし、本邦におけるダニ、スギLARの過去の報告はなく実態は不明である。本研究の結果より、今まで非アレルギー性と診断されていた症例の中にLAR症例が含まれている可能性が指摘できた。

研究成果の概要（英文）：The concept of local allergic rhinitis(LAR) has been advocated recently.To investigate LAR in Japan,total IgE and antigen-specific IgE(sIgE) were measured in inferior turbinate mucosa and their relationships with skin test(ST) and nasal allergen provocation test (NAPT).Subjects were 50 rhinosinusitis patients for surgery.ST was performed and serum total IgE and sIgE levels were measured.Patients with class-0 serum anti-HDM or anti-JCP sIgE levels were subjected to NAPT with HDM or JCP, respectively, or both.In all patients,inferior turbinate mucosa was weighed and mashed,and total IgE and sIgE levels were then measured.Both positive NAPT and detectable sIgE in obtained nasal mucosa were adopted as the diagnostic criteria of LAR.JCP LAR was definitely diagnosed in 2 of 14 patients(14.3%) and HDM LAR in 5 of 21(23.8%) in cases with rhinosinusitis symptoms in the absence of positive ST nor serum sIgE.The present results positively support LAR by HDM or JCP being present in Japan.

研究分野：鼻アレルギー

キーワード：アレルギー性鼻炎　LAR　特異的IgE抗体

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

アレルギー性鼻炎は鼻粘膜におけるダニ･スギを原因抗原とするＩ型アレルギー性疾患で、原則的には発作性反復性のくしゃみ、(水様性) 鼻漏、鼻閉を 3 主徴とする。こうした症状を持ちながら、血中特異的 IgE (以下血中 sIgE) や皮膚テストが陰性であり非アレルギー性に分類される症例は、好酸球増多性鼻炎、血管運動性鼻炎などと診断されている。しかし近年、採血での特異的 IgE 測定や皮膚試験は陰性であるが、鼻粘膜局所で抗原特異的 IgE (以下 sIgE) 抗体が産生され、誘発テストが陽性となる Local Allergic Rhinitis (以下 LAR) の概念が確立されている。[1)]

２．研究の目的

本邦におけるダニ、スギ LAR の報告はなく、実態は不明である。鼻科手術症例を対象にし、ダニ、スギを抗原とする LAR の実態について検討する。

３．研究の方法

本研究は日本医科大学武蔵小杉病院倫理委員会で審査を経て承認された。(受付番号 314－28－11)

鼻閉･鼻汁等の鼻症状を持ち、日本医科大学武蔵小杉病院において、下鼻甲介粘膜切除を含む鼻科手術を施行した 50 例を対象とした。

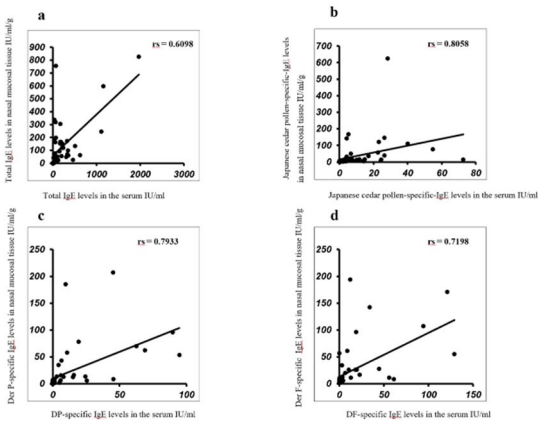
術前に採血による総 IgE、sIgE (3 項目･スギ･ヤケヒョウヒダニ･コナヒョウヒダニ) の測定、皮内テスト、誘発テストを施行した。誘発テストは、ダニ (コナヒョウヒダニもしくはヤケヒョウヒダニ) 、スギの項目のうち、血中 sIgE 抗体価がクラス 0 (IgE 値 0.34IU/ml 以下) の症例に対して施行した。

術後、下鼻甲介粘膜局所総 IgE、sIgE の測定を行った。下鼻甲介粘膜を生理食塩水で軽くすすいで付着血液を除去した後、液体窒素で凍結した。検体の重量を測定後、0.4ml の PBS (pH7.0) を添加し、バイオマッシャー (nippi Bio Masher®) を用いて 5 分間手動ですりつぶした。さらに 0.6ml の PBS を添加し、総容量を 1ml としたのち遠心分離機にかけ、その上澄みを用いて、総 IgE 値、特異的 IgE 値 3 項目 (スギ･ヤケヒョウヒダニ･コナヒョウヒダニ) を測定した。血中 IgE 値は IU/ml で表記されるため、測定値を検体 1gあたりの値に換算して算出した。測定機器はアラスタット3ｇ (Siemens Healthcare Diagnostics AG, Erlangen, Germany) range 0.1～500IU/ml を用い、化学発光酵素免疫測定法にて行った。データの解析には、2 群間の相関に関してはスペアマン順位相関、2 群間の有意差に関しては Mann-Whitney U-test を用いた。IgE 値に関して、0.1 IU/ml未満は、0 として処理した。

４．研究成果

(1) 末梢血 IgE 値と局所 IgE 値の検討：

総 IgE 値、スギ、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニの4項目において血中 IgE 値と局所 IgE 値に、有意な正の相関関係が得られた (p<0.01) 。(Figure 1 a:総 IgE 値、b：スギ、c：ヤケヒョウヒダニ、d：コナヒョウヒダニ)



総IgE値、スギ、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ：血中IgEと局所IgE値に正の相関を認めた。
（横軸：血中IgE値　縦軸：局所IgE値）

(2) ダニ・スギにおける皮内テストのスコアと局所 sIgE 値の検討:

スギ・ヤケヒョウヒダニ・コナヒョウヒダニにおいて、皮内テストスコアの陰性群・陽性群の間で、局所 sIgE 値が皮内テスト陽性群で有意に高かった。(スギ p=0.0003、ヤケヒョウヒダニ p=0.0026、コナヒョウヒダニ p=0.0151) (Figure 2)

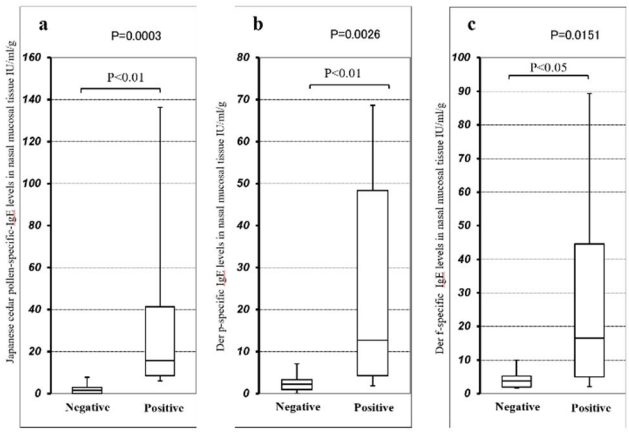


Figure2

スギ(n=47)　ヤケヒョウヒダニ(n=47)　コナヒョウヒダニ(n=47)

スギ:陰性群23例、陽性群24例　ダニ:陰性群24例、陽性群23例

(3) ダニ・スギにおける誘発テストのスコアと局所 sIgE 値の検討:

スギ・ヤケヒョウヒダニ・コナヒョウヒダニにおいて、いずれの項目も、誘発テストスコアの陰性群と、疑陽性・陽性群の間で、局所 sIgE 値に有意差を認めなった(スギ p=0.28、ヤケヒョウヒダニ p=0.53、コナヒョウヒダニ p=0.53)。(Figure 3)

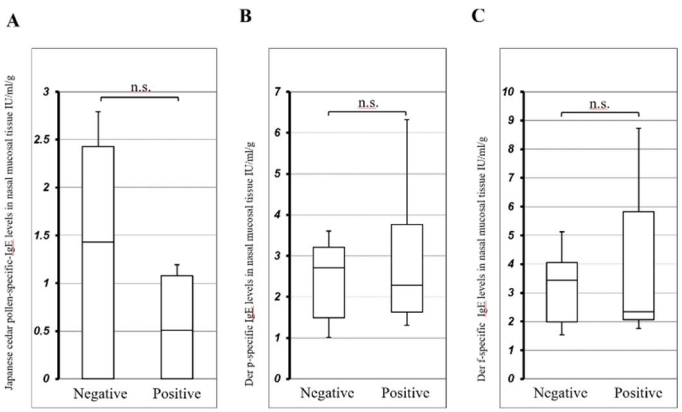


Figure3

スギ(n=14) P=0.28　ヤケヒョウヒダニ(n=21) P=0.53　コナヒョウヒダニ(n=21) P=0.53

スギ:陰性群10例、疑陽性+陽性群4例　ダニ:陰性群10例、疑陽性+陽性群11例

(4) スギ LAR に関する検討: (Table1)

鼻炎様の症状を有し、血中スギ sIgE 値がクラス0かつ皮内テスト陰性の症例は 14 例認めた。14 例中、局所スギ sIgE 値がクラス 2 以上 (0.7IU/ml 以上) に相当する症例は 8 例で、局所特異的 IgE の陽性率 8/14 (57%) であった。スギ誘発テスト陽性例は3例、疑陽性が1例、陰性例は 10 例であった。スギ誘発テスト陽性かつ、局所スギ sIgE 陽性に該当する症例は 2例認めた。14 例の年齢別の LAR の頻度を示す。(Figure4a)

スギLARの検討
皮内テスト(−)・血中sIgE(−)　14例

	誘発テスト陰性	疑陽性	陽性	計
局所sIgE陰性	4	1	1	6
局所sIgE陽性	6	0	2	8
計	10	1	3	14

局所sIgE陽性率　8/14　57.1%

スギLAR　確定例　2例　14.3%　疑い例　8例　57.1%

(5) ダニ LAR に関する検討：(Table 2)

鼻炎様の症状を持ちながら、ダニ血中 sIgE 値クラス0かつ皮内テスト陰性の症例は 21 例であった。局所ヤケヒョウヒダニ sIgE がクラス2以上の症例は 17 例で、局所ヤケヒョウヒダニ sIgE 陽性率は 17/21 (80.9%) であった。コナヒョウヒダニに関しては、21 例中、すべての症例で局所コナヒョウヒダニ sIgE 値がクラス 2 相当以上であり、陽性率は 100%であった。誘発テスト陽性が5例、疑陽性が6例、陰性例が 10 例であった。ダニ誘発テスト陽性かつ、局所ダニ sIgE 陽性に該当する症例は5例であった。21 例の年齢分布と LAR の割合を示す。(Figure 4 b)

ダニLARの検討
皮内テスト(−)・血中sIgE(−) 21例

	誘発テスト陰性	疑陽性	陽性	計
局所sIgE陰性	0	0	0	0
局所sIgE陽性	10	6	5	21
計	10	6	5	21

局所sIgE陽性率 21/21 100%(コナヒョウヒダニ)

ダニLAR 確定例 5例 23.8% 疑い例 16例 76.2%

LAR症例の年齢分布

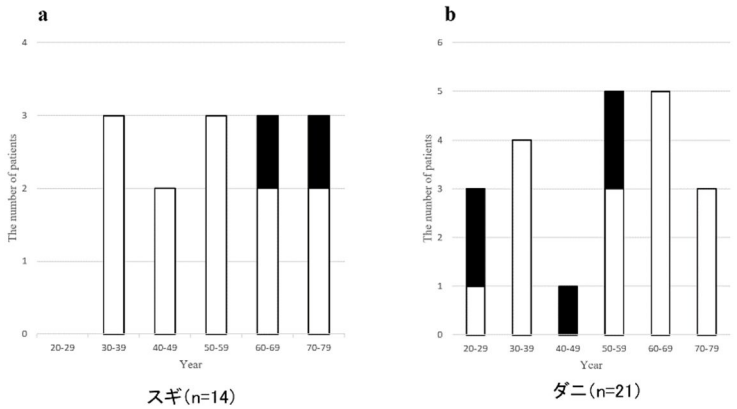


Figure4

(6) LAR の頻度：

スギ LAR 確定例 2/14 (14.3%)、スギ LAR 疑い例 8/14 (57.1%) であった。ダニ LAR 確定例 5/21 (23.8%)、ダニ LAR 疑い例 16/21 (76.2%) であった。

【結論】

本邦においてダニ、スギを抗原とする LAR は存在した。

【考察】

本邦において LAR を診断するにあたり、現状で局所 sIgE 測定には確立された方法がない。誘発テストは市販レベルでディスクの種類や質に問題があり、好塩基球活性化試験は日常診療における一般的な検査ではない。ガイドライン上 [2] に診断基準が示されていないことに加え、こうした理由からも本邦では LAR が非アレルギー性として見過ごされている可能性がある。

LAR の自然経過に関して Rondon ら [3] は、10 年間の前向き試験において、LAR は通常のアレルギー性鼻炎へ転化する過程ではなく独立した疾患であると結論づけている。また、LAR 患者は鼻症状の増悪、喘息への移行が見られ、LAR の早期診断・皮下免疫療法も含めた治療が必要としている。

日常診療の中で厳密に LAR を診断することは困難であるが、採血・皮膚テスト陰性でも症状から LAR の疑いがあれば積極的に誘発テストを施行することには意義があり、その結果を治療に生かすことが必要である。

今後、鼻粘膜局所における抗原特異的抗体産生の機序について検討していく必要がある。この検討を通じて、新しい感作機序の発見につながる可能性がある。

参考文献

1. Rondon C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(6):1460–1467.
2. Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan. Life Sci. 2015; xiv:143 p. (in Japanese)
3. Rondon C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study. Allergy. 2018;73(2):470–478.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Ishida Mariko、Matsune Shoji、Wakayama Nozomu、Ohashi Ryuji、Okubo Kimihiro	４．巻 34
２．論文標題 Possibility of Local Allergic Rhinitis in Japan	５．発行年 2019年
３．雑誌名 American Journal of Rhinology & Allergy	６．最初と最後の頁 26～34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1945892419868441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 石田麻里子
２．発表標題 鼻科手術症例における下鼻甲介粘膜　局所特異的IgE抗体の検討
３．学会等名 第119回　日本耳鼻咽喉科学会
４．発表年 2018年

１．発表者名 石田麻里子
２．発表標題 当院鼻科手術症例におけるLocal Allergic Rhinitisの可能性についての検討
３．学会等名 耳鼻咽喉科臨床学会
４．発表年 2017年

１．発表者名 石田麻里子
２．発表標題 下鼻甲介粘膜局所における特異的IgE抗体検出についての検討 ―局所アレルギー反応性鼻炎の可能性―
３．学会等名 日本鼻科学会
４．発表年 2017年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考