

図2 相互相関法

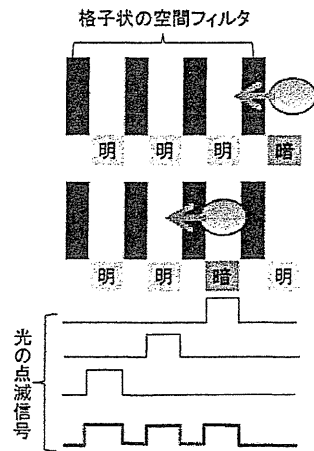


図3 空間フィルタ法

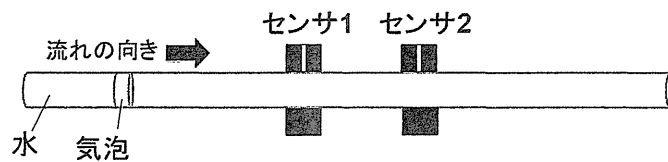


図4 VA 模擬回路 (条件①: 水と気泡)

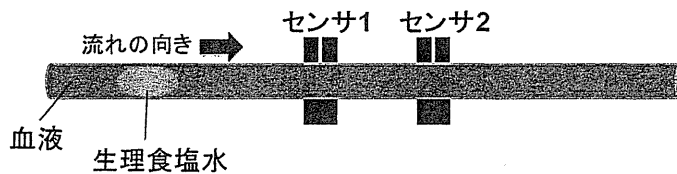


図5 VA 模擬回路 (条件②: ブタ血液と生理食塩液)

考えられる (図2)。空間フィルタ法では、格子状の空間フィルタを設置し光を照射する。その状態で物体が格子上を通過する場合は光量に変化しないが、物体が格子間を通過する場合は光量が下がる。この変化は、格子間隔と物体の速度に応じて光の点滅を発生させ、この点滅の周波数から物体の移動速度を求めることができる (図3)。今回は、相互相関法による流速測定評価について報告する。

### 2-2 VA 模擬回路実験

センサには、LED とフォトトランジスタが組み合わさったフォトインタラプタ (シャープ社製 GS1S53VJ000F) を、血管を模擬したチューブの2箇所に設置し、VA 模擬回路とした。チューブ内を液体で充填し、シリンジポンプを用いて一定の流速

で液体が流れる際に外乱を与え、取得した外乱信号から流速を計測した。測定は、①回路内:水と外乱:気泡 (図4)、②回路内:ブタ血液と外乱:生理食塩液 (図5) の2条件で行った。

### 結果

#### 3-1 VA 模擬回路による流速測定 (条件①:水と気泡)

VA 模擬回路の2つセンサで検出された信号は、波形の形が良く似ており、水と気泡の境界部分で信号が最も大きく検出された (図6)。検出された信号は各センサの最大値で正規化を行った。シリンジポンプによる回路内流体 (水) の平均流速が 1.24 cm/s、計測された流速が 1.18 cm/s と近い値を示した。

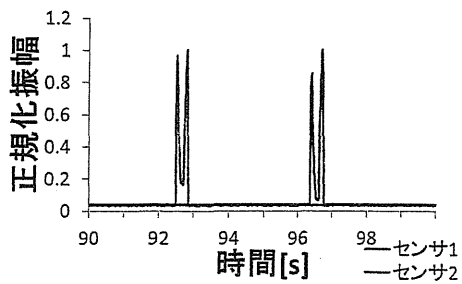


図 6 VA 模擬回路内の信号  
(条件①：水と気泡、各センサの最大値で正規化)

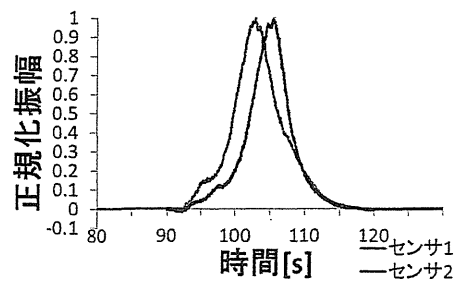


図 7 VA 模擬回路内の信号  
(条件②：ブタ血液と生理食塩液、各センサの最大値で正規化)

### 3-2 VA 模擬回路による流速測定 (条件②：ブタ血液と生理食塩液)

VA 模擬回路の 2 つセンサで検出された信号は、波形の形が良く似ていたが、条件①の水と気泡の場合とは波形の形が異なった (図 7)。検出された信号は各センサの最大値で正規化を行った。シリンジポンプによる回路内流体 (ブタ血液) の平均流速が 1.24 cm/s、計測された流速は 2.32 cm/s となった。

### 考察

VA 模擬回路による流速測定で、条件①(水と気泡)と条件②(ブタ血液と生理食塩液)で検出された信号は大きく異なり、条件②の場合、検出信号のピークに至る時間が条件①に比べ遅れていた。これは、条件①の気泡が形を変えずにチューブ内移動したのに対し、条件②では生理食塩液注入時にブタ血液中に生理食塩液が混合拡散して広がってしまい、分布が広がったと考えられる。模擬回路のチューブ内を流れる液体のレイノルズ数  $Re$  は、ブタ血液 ( $Re=20$ )、生理食塩液 ( $Re=72$ ) とともに層流で流れていると考えられるため、チューブ内の速度分布は放物線状である。実験②で計測された流速が最大流速であると考え、層流の場合、管中心部の最大流速は平均流速の 2 倍なので、平均流速は、1.16 cm/s となり、ポンプ流速 (1.24 cm/s) と近い値となった。血液に生理食塩液を外乱として与えた場合、ピークの移動時間から求めた流速は最大流速が計測されていると考えられた。このときピークの形状は測定ごとに異なっており、外乱の与え方については今後の検討が必要であると考えられた。

本実験では、市販のセンサを用いたが、VA 流速計測に適した波長を使用することで、さらに有効な

情報を得ることができると考えられる。リアルタイムで内シャントの血流速が簡易に測定できるようになれば、臨床応用として、脱血低下の検出・監視、穿刺部位の選定、除水計画、VA 狭窄・閉塞治療後の循環器疾患治療後のシャントの監視などが幅広い用途での応用が期待できる。また、超音波エコーと組み合わせれば、脱血流量の設定・監視と VA 機能のモニタリングに有用なデータの取得が可能になると期待できる。

### 結論

アクセス血管 (VA) 内血流速計測は、透析中の内シャントの状態を監視・管理する手段として有用であり、その計測法として相互相関法は有力な方法になると考えられた。

### 文献

- 1) 大平整爾：バスキュラーアクセスの治療と管理, 84-85, 東京医学社, 東京, 2011
- 2) P. McCarley, Wingard RL, Shyr Y, et al: Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs, *Kidney International* 60: 1164-1172, 2001
- 3) 大平整爾：バスキュラーアクセスその作製・維持・修復の実際, 110-117, 中外医学社, 東京, 2007
- 4) 社団法人 日本透析医学会：「慢性血液透析バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン」, *透析会誌* 44(9):889-893, 2011
- 5) 池田潔：インターベンション治療－適応範囲と新しい器材・技術の発展－, *臨牀透析* 21:1607-1611, 2005

- 6) M. Arattano, L. Marchi: Measurements of debris flow velocity through cross-correlation of instrumentation data, *Natural Hazards and Earth System Sciences* 5: 137-142, 2005
- 7) B. Beulen, A. C. Verkaik, N. Bijnens, et al: Perpendicular ultrasound velocity measurement by 2D cross correlation of RF data. Part B: volume flow estimation in curved vessels, *Exp Fluids* 49: 1219-1229, 2010
- 8) S. Hosokawa, A. Tomiyama: Spatial filter velocimetry based on time-series particle images, *Exp Fluids* 52: 1361-1372, 2012

## アレルギー性疾患患者における迅速特異的 IgE 抗体測定キット (ImmunoCAP® Rapid) とプリックテストの比較検討

1)埼玉医科大学呼吸器内科

2)埼玉医科大学アレルギーセンター

小宮山謙一郎<sup>1)2)</sup> 増本 愛<sup>1)2)</sup> 西原 冬実<sup>1)2)</sup> 小林 威仁<sup>1)2)</sup>  
 杣 知行<sup>1)2)</sup> 萩原 弘一<sup>1)</sup> 金澤 實<sup>1)</sup> 永田 真<sup>1)2)</sup>

【背景・目的】迅速 IgE 測定システムとして開発された ImmunoCAP® Rapid を用いてアレルギー疾患患者の特異的 IgE 抗体を測定し、プリックテスト (SPT) と比較することでその有用性を検討した。

【方法】2010年9月から2012年2月までにアレルギー疾患が疑われた患者83名を対象とした。患者背景は年齢中央値43歳で、喘息53例、アレルギー性鼻炎が42例であった。

【結果】全アレルゲンの陽性率は ImmunoCAP® Rapid に比べ SPT が高い陽性率 (22.5% vs 26.5%,  $p<0.05$ ) となったが、スギ抗原では ImmunoCAP® Rapid が陽性率は同等であり (68.7% vs 55.4%,  $p=0.07$ )、鼻炎患者においては有意に高い陽性率 (90.4% vs 71.4%,  $p<0.05$ ) を示した。SPT 陽性をベースにした ImmunoCAP® Rapid の感度 66.9%, 特異度 93.4%, 陽性・陰性一致率 86.4% であった。アレルゲン別に検討すると、スギとダニの各々の感度は 93.5%, 73.8%, 特異度は 62.2%, 92.7% と高値を示し、診断効率は 86.4%, 83.1% と良好であった。また、IgE の判定結果と皮膚反応 (紅斑, 膨疹) の相関性もみられた ( $r=0.645, 0.657$ )。

【結語】SPT に比べ ImmunoCAP® Rapid のアレルゲン同定率はやや劣るが、主要アレルゲンであるスギやダニ患者のアレルゲン同定には有用と考えられた。

Key words: bronchial asthma — CAP — skin prick test — rapidly specific IgE antibody  
— RAST

### 緒 言

アレルギー疾患は、喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどに代表され、皮膚および粘膜での即時型 (1型) 反応を中心としたアレルギー症状を呈する。遺伝要因と環境要因 (衣食

住環境, 大気汚染, 精神環境など) が発症および慢性化に深く関与していると考えられている。種々のアレルギー疾患患者でアレルギーを惹起する生活環境中の外来性アレルゲンによる感作がみられる。アレルゲン検索は、それぞれの患者における感作状態の診断のみでなく、アレルゲンから

Received: July 29, 2013, Accepted: December 4, 2013

Abbreviations: IgE “immunoglobulin E”, CAP “capsulated hydrophilic carrier polymer”, RAST “radioallergosorbent test”, SPT “skin prick test”, BA “bronchial asthma”, CVA “cough variant asthma”, AR “allergic rhinitis”, AD “atopic dermatitis”, OAS “oral allergy syndrome”, FEIA “fluorescence-enzyme immunoassay”

永田 真: 埼玉医科大学呼吸器内科 [〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38]

E-mail: favre4mn@saitama-med.ac.jp

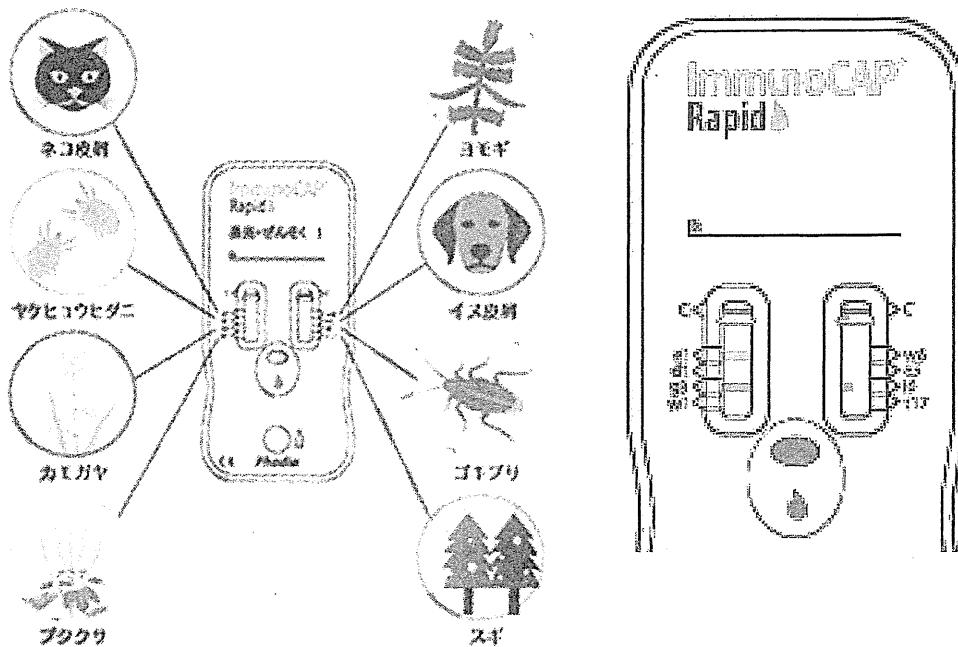


Fig. 1. ImmunoCAP® Rapid is a test kit to measure the allergen-specific IgE to the eight inhalation allergen (cat, mite, orchard grass, ragweed, wormwood, dog, cockroach, Japan cedar), using a small amount of whole blood or plasma. Negative, positive or strongly positive is determined with color depth of reaction line. (ファディア株式会社 製品説明資料より転載)

の回避指導，治療指導を行ううえで欠くことのできない検査である<sup>1)</sup>。アレルギー性疾患のアレルゲンを同定するには，まず問診と診察からアレルゲン候補の絞り込みを行い，次に皮膚テストまたは血液検査などを通常行っている。

起因アレルゲン同定のため，汎用されているのが，血清を用いる試験管内アレルゲン特異的 IgE 抗体測定である。その原点は 1960 年代に開発されたペーパーディスクを固相としてアレルゲンを吸着させる RAST (radioallergosorbent test) であり，長年にわたって臨床に用いられてきたが，近年ではその改良型である CAP-RAST<sup>2)3)</sup>へと変遷している。CAP-RAST では，アレルゲンは多孔性のスポンジ状物質を内蔵したプラスチック・カプセル (ImmunoCAP®) に吸着されている。ImmunoCAP は従来のペーパーディスクに比べて約 3 倍の抗原結合能を有しており，そのため感度は極めて上昇し，皮膚反応と遜色のない測定結果を示すようになったとされる<sup>2)-5)</sup>。

近年，サンドイッチ免疫測定法を原理としたイ

ムノクロマト技術によるアレルゲン特異的 IgE を測定する迅速検査キット「イムノキャップラピッド鼻炎・ぜんそく 1」(ファディア株式会社，以下 ImmunoCAP® Rapid) が発売された。ImmunoCAP® Rapid は季節花粉であるスギ，ヨモギ，カモガヤ，ブタクサと，室内塵であるヤケヒョウヒダニ，ネコ皮屑，イヌ皮屑，ゴキブリの 8 種のアレルゲンを微量の採血 (専用採血管で 110 $\mu$ L) を用いて，操作時間約 2 分，反応時間 20 分で感作アレルゲンの可否を診断できる検査キットである (Fig. 1)。アレルギー性疾患が疑われた 50 例 (中央値 34.5 歳) を対象にした ImmunoCAP® Rapid の有用性が報告されている。当該アレルゲンによるアレルギー症状の既往とユニキャップ特異 IgE が陽性であるとした診断基準を満たすことでアレルギー性疾患の臨床診断を行い，この臨床診断に対する ImmunoCAP® Rapid の診断効率を示している。ImmunoCAP® Rapid による 8 種のアレルゲン合計の臨床的感度は 89.0%，臨床的特異度は 100% であった<sup>6)</sup>。日本では頻度の高いアレルゲン

の臨床的感度に関してはヤケヒョウダニが92.0%, ヨモギおよびスギが100%で, 臨床的特異度もスギを除くいずれのアレルゲンにおいても100%であったと報告されている<sup>6)</sup>.

起因アレルゲンの検索に関するガイドラインの推奨方法はプリックテスト (skin prick test: SPT) に代表される皮膚反応試験である. 患者の病状, 治療状況に左右される標準検査方法との比較検討は, CAP-RAST 法と同様に臨床上重要である. 今回我々はこの迅速 IgE 検査キットの有用性を, 既存のアレルゲン検査であり, 国際的にはよく用いられている SPT と比較検討した.

## 対 象

2010年9月から2012年2月までに, 皮膚(湿疹, 蕁麻疹など), 呼吸器(咳嗽, 発作性喘鳴, 呼吸困難など), 眼・鼻(水様性鼻汁, 鼻閉, くしゃみ, 流涙など)のいずれかの症状を主訴に, 埼玉医科大学アレルギーセンターを初回受診した気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アレルギー性結膜炎, アトピー性皮膚炎, 食物アレルギーを疑われた患者83例を対象とした.

本研究は院内 IRB の承認を受けた(申請番号 13-074). ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid とプリックテストの実施についてはすでに保険取載可能であり主に口頭で説明を行い, 研究参加については十分な内容説明の後に口頭および文章にて同意を得た.

## 方 法

問診と鳥居薬品株式会社製の皮内テスト用アレルゲンエキスをを用いて各種アレルゲンに対して SPT を行った. SPT には当院で通常使用しているアレルゲン(スギ, ヤケヒョウダニ, イヌ皮膚, ネコ皮膚, ブタクサ, ヨモギ, カモガヤ, キヌ, カンジダ, アスペルギルス, アルテルナリア)を用いた. 判定はスクラッチ研究班の基準<sup>7)</sup>に従い, 長径と短径の平均5mm以上の膨疹, 長径と短径の平均15mm以上の紅斑, もしくは生理食塩水を用いた対照の2倍以上のいずれかがみられれば陽性と判定した. 同時に ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid による特異的 IgE 測定は同一患者の指先から血液を採取し, 検体滴下部にヘパリン化全血を滴下し, 20分後に8種のアレルゲンの測定を行った. 陽

性判定の場合, ラインの濃さによって陽性もしくは強陽性と判定した. 対象アレルゲンはスギ, ヤケヒョウダニ, イヌ皮膚, ネコ皮膚, ブタクサ, ヨモギ, カモガヤ, ゴキブリである.

## 解 析

結果の解析については, 各検査のアレルゲン陽性率の比較にはフィッシャーの直接確立法もしくは $\chi^2$ 独立性の検定を行った. SPT 陽性例で迅速 IgE 検査が陽性となる割合(%)を「感度 sensitivity」, SPT 陰性例で迅速 IgE 検査が陰性となる割合(%)を「特異度 specificity」, SPT と迅速 IgE 検査の全体の一致率(%)を「診断効率 efficiency」としてそれぞれ計算した. また ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid の判定と SPT の判定との相関性についてはピアソンの相関係数の検定を用いて判定した.

## 結 果

### 1) 患者背景

患者の内訳としては, 性別では男性26例, 女性が57例で, 年齢中央値43歳であった. 全適格症例が Table 1 に示す疾患の診断が専門医によってなされた. 咳喘息を含む喘息患者は53例で, アレルギー性鼻炎は43例であり, 喘息とアレルギー性鼻炎の合併例は19例(22.9%)であった. また患者一人当たりのアレルゲン保有数中央値は2項目であった (Table 1).

### 2) 検査の陽性率

それぞれのアレルゲン陽性数を Table 2 に示す. ゴキブリの陽性例はなく, 当院のプリックテストには使用していないため比較検討は算出できなかった. その他の全7アレルゲンにおいて ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid 131 項目(22.5%), SPT 154 項目(26.5%)で, 同一患者における平均アレルゲン項目数は SPT 1.9 項目, ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid 1.5 項目で, SPT の方が有意に高い陽性率が得られた( $p < 0.05$ ). 各アレルゲンの比較では, スギ, ダニ, カモガヤ, ネコ, ブタクサ, ヨモギ, イヌの順で陽性率が高かった. ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid と SPT それぞれの陽性率は, スギでは68.7% vs 56.6%, ダニで41.0% vs 50.6%, カモガヤで21.7%

Table 1 Patients Characteristics

	Male (n = 26)	Female (n = 57)	Total (n = 83)
Age	median 46 (range 13-72)	median 43 (range 21-78)	median 43 (range 13-78)
Disease			
BA	14	23	37
CVA	5	11	16
AR	12	30	42
AD	2	4	6
OAS	1	0	1
food allergy	1	1	2
drug allergy	0	2	2
anaphylaxis	1	0	1
Number of SPT positive allergen per patient	median 2 (range 0-8)	median 2 (range 0-9)	median 2 (range 0-9)

BA: bronchial asthma CVA: cough variant asthma AR: allergic rhinitis  
AD: atopic dermatitis  
OAS: oral allergy syndrome SPT: skin prick test.

Table 2 Positive rates of ImmunoCAP® Rapid (CAP) and skin prick test (SPT) in BA and AR patients

	Total (n = 83)		BA (n = 53)		AR (n = 42)	
	CAP	SPT	CAP	SPT	CAP	SPT
Cat	10 (12.0%)	16 (19.3%)	6 (11.3%)	12 (22.6%)	8 (19.4%)	11 (26.1%)
Mite	34 (41.0%)	42 (50.6%)	24 (45.3%)	26 (49.1%)	19 (45.2%)	27 (64.3%)
Orchard grass	18 (21.7%)	22 (26.5%)	9 (17.0%)	13 (24.5%)	15 (35.7%)	15 (35.7%)
Ragweed	7 (8.4%)	13 (15.7%)	2 (3.8%)	9* (17.0%)	6 (14.3%)	9 (21.4%)
Wormwood	4 (4.8%)	10 (12.0%)	2 (3.8%)	6 (11.3%)	3 (7.1%)	7 (16.7%)
Dog	1 (1.2%)	5 (6.0%)	1 (1.9%)	5 (9.4%)	0 (0%)	3 (7.1%)
Cockroach	0 (0%)	—	0 (0%)	—	0 (0%)	—
Japan cedar	57 (68.7%)	46 (55.4%)	33 (62.3%)	26 (49.1%)	38* (90.4%)	30 (71.4%)
Total***	131 (22.5%)	154** (26.5%)	77 (20.8%)	97 (22.7%)	89 (30.3%)	102 (34.7%)

\*Fisher test CAP vs SPT:  $p < 0.05$  \*\* $\chi^2$  test CAP vs SPT:  $p < 0.05$  \*\*\* the cockroach was excluded.

vs 26.5%, ネコで 12.0% vs 19.3%, ブタクサで 8.4% vs 15.7%, ヨモギで 4.8% vs 12.0%, イヌで

1.2% vs 6.0% あった。いずれの抗原も統計学的な有意差はなく、同等の陽性率であった。また喘息

Table 3 Detail of frequency of positive ImmunoCAP® Rapid and SPT in all patients

	ImmunoCAP® Rapid			SPT			
	negative	positive	strongly positive	urticaria (-) erythema (-)	urticaria (-) erythema (+)	urticaria (+) erythema (-)	urticaria (+) erythema (+)
Cat	73	10	0	67	1	3	12
Mite	49	27	7	41	4	3	35
Orchard grass	65	15	3	61	3	1	18
Ragweed	76	7	0	70	3	3	7
Wormwood	79	4	0	73	2	0	8
Dog	82	0	1	78	1	1	3
Cockroach	0	0	0	—	—	—	—
Japan cedar	26	34	23	37	3	1	42
Total	450	97	34	427	17	12	125

患者、アレルギー性鼻炎患者の各疾患群で陽性率を比較した。アレルギー性鼻炎患者の ImmunoCAP® Rapid における各アレルゲンの陽性率は、スギ抗原では 90.4% と、SPT よりも高い陽性率を示した ( $p < 0.05$ )。その他の抗原については、いずれも統計的な有意差はみられず、同等の診断率であった。喘息患者においてもブタクサが SPT で有意な結果 ( $p < 0.05$ ) となった以外は、いずれも統計的な有意差はみられず、同等の診断率であった。判定結果の内訳を Table 3 に示す。SPT 陽性者のほとんどは、各抗原とも膨疹 5mm 以上および紅斑 15mm 以上と判定基準の両項目を満たしていた。ImmunoCAP® Rapid 陽性者では、判定のほとんどが陽性と判定されているが、スギ抗原では強陽性と判定される例が、他の抗原より多くみられた。

### 3) SPT 反応値と ImmunoCAP® Rapid の関連性

SPT の膨疹と紅斑の反応値と ImmunoCAP® Rapid との関係を図 2 に示す。ImmunoCAP® Rapid が陽性例と強陽性例における膨疹の大きさの中央値は各々 6.5mm, 8.5mm で、紅斑の大きさも各々 21mm, 22.5mm であった。膨疹と紅斑いずれにおいても ImmunoCAP® Rapid の抗体価と有意な相関がみられた (紅斑:  $r = 0.645, p < 0.001$ , 膨疹:  $r = 0.657, p < 0.001$ )。

### 4) 各抗原における SPT と ImmunoCAP® Rapid の相関

全アレルゲンにおける ImmunoCAP® Rapid と SPT の一致率は全 7 アレルゲンの平均で感度 66.9%, 特異度 93.4%, 診断効率 86.4% と良好であった。各アレルゲンにおいてはスギとダニの各々の感度が 93.5%, 73.8%, 特異度が 62.2%, 92.7%, 診断効率は 79.5%, 83.1% といずれも良好であった。イヌに関しては、陽性例が SPT では 5 例 (6.0%) あったものが、ImmunoCAP® Rapid で 1 例 (1.2%) であり、SPT と一致することはなかった ( $r = -0.028, p = 0.80$ )。その他のアレルゲンにおいて感度、特異度はばらつきがあったが、診断効率はいずれも 80% 前後で一致していた (Table 4)。不一致のものうち、ImmunoCAP® Rapid 陽性・SPT 陰性例が多かったのはスギのみであった。

## 考 察

今回我々が使用した ImmunoCAP® Rapid は約 20 分で診断が可能な迅速診断キットである。外来受診した同日に診断し、アレルゲン回避指導することが可能で、強く症状がみられている患者に対しても同日に検査を行う点で便利な検査法といえる。本研究ではガイドラインで推奨されている SPT と比較し、概ね妥当性のある結果が認められた。血清による抗原抗体反応が実際のアレルゲン



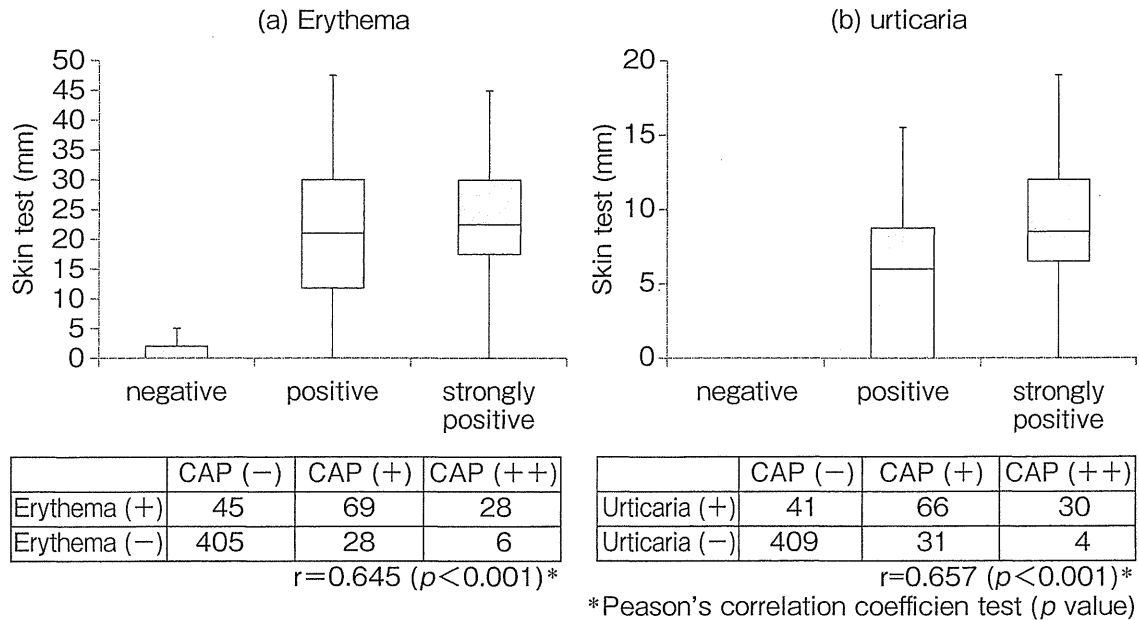


Fig. 2. The correlation between reactivity of ImmunoCAP® Rapid (CAP) and SPT for (a) erythema and (b) urticaria in all allergens.

The median sizes of erythema in CAP positive group and strongly positive group were 21mm (range, 0-47.5mm) and 22.5mm (range 0-45), respectively. The median size of urticaria in CAP positive group and strongly positive group were 6mm (range, 0-15.5mm) and 8.5mm (range 0-19), respectively. The reaction degree of CAP significantly correlated with both of the median sizes of erythema and urticaria (erythema;  $r=0.645$ ,  $p<0.001$ , urticaria;  $r=0.657$ ,  $p<0.001$ ). The values in two lower tables were described as numbers of patients matching each grade of SPT and CAP.

による生体反応と連関性がどの程度あるのかは、アレルギー感作の存在を診断する上で重要であり、簡便な検査が一般化されるためには適合性を証明することは必要な過程と言える。過去の多くの研究も、SRTと比較することでCAP-RAST法に代表される血液検査の妥当性を証明している。従って本研究により、ImmunoCAP® Rapidの信頼性が確認されたと判断する。

SPTはIgEの発見とその後の手技の改善があった1970年代に特に広まった、約100年前から行われているアレルギー検索の基本的検査方法である。欧米などでは特異的IgE抗体の検出方法はまずプリックテストが推奨されている<sup>7)9)10)</sup>。プリックテストはRASTよりも感度は高く<sup>11)12)</sup>、一度に多くの検査が可能で、コストがかからず、迅速な検査であるなどの利点が存在する<sup>13)14)</sup>。通常は市販のアレルゲンエキス(鳥居薬品株式会社)を

用いて、前腕手掌側または背部で検査および判定を行っている。消毒した皮膚に検査したいアレルゲンのエキスを2cm以上の間隔で滴下し、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す。しかしながら乳児や高齢者では反応が弱いことがあり、妊婦では使用しにくく、また抗ヒスタミン薬など検査結果に影響のある薬剤の中止や、医師による検査であり、手技に慣れていても、外来診療中などでは手間がかかり精度が低下するなどの欠点もある。また全身副作用がみられることがあるため<sup>7)14)16)</sup>、症状が寛解した頃に、やはり検査のために再受診が必要になることがある。このような不便性の改善と検査の簡便化としてCAP-RAST法などが汎用されるに現在は至り、ImmunoCAP® Rapidはさらに利便性を高めている検査方法である。

今回の検討では、皮膚反応とIgE検査について

Table 4 Results of sensitivity, specificity, efficiency and correlation between ImmunoCAP® Rapid and SPT in each allergen.

Cat (n=83)			Mite (n=83)			Orchard grass (n=83)		
	CAP (+)	CAP (-)		CAP (+)	CAP (-)		CAP (+)	CAP (-)
SPT (+)	7	9	SPT (+)	31	11	SPT (+)	15	7
SPT (-)	3	64	SPT (-)	3	38	SPT (-)	3	58
Sensitivity 43.8%			Sensitivity 73.8%			Sensitivity 68.1%		
Specificity 95.5%			Specificity 92.7%			Specificity 95.1%		
Efficiency 85.5%			Efficiency 83.1%			Efficiency 88.0%		
r=0.476 (p<0.001) *			r=0.643 (p<0.001) *			r=0.717 (p<0.001) *		
Ragweed (n=83)			Wormwood (n=83)			Dog (n=83)		
	CAP (+)	CAP (-)		CAP (+)	CAP (-)		CAP (+)	CAP (-)
SPT (+)	5	8	SPT (+)	2	8	SPT (+)	0	5
SPT (-)	2	68	SPT (-)	2	71	SPT (-)	1	77
Sensitivity 38.5%			Sensitivity 20.0%			Sensitivity 0%		
Specificity 97.1%			Specificity 97.3%			Specificity 98.7%		
Efficiency 88.0%			Efficiency 88.0%			Efficiency 92.8%		
r=0.466 (p<0.001) *			r=0.262 (p=0.017) *			r=-0.028 (p=0.80) *		
Japan cedar (n=83)			Total (n=581)					
	CAP (+)	CAP (-)		CAP (+)	CAP (-)			
SPT (+)	43	3	SPT (+)	103	51			
SPT (-)	14	23	SPT (-)	28	399			
Sensitivity 93.5%			Sensitivity 66.9%					
Specificity 62.2%			Specificity 93.4%					
Efficiency 79.5%			Efficiency 86.4%					
r=0.589 (p<0.001) *			r=0.622 (p<0.001) *					

\*Pearson's correlation coefficient test (p value).

関連性を認めている。Pauliらはハウスダストにおいて皮内テストの膨疹径とRASTと相関することを報告し<sup>17)</sup>、Hongらはプリックテストの反応の強さとRASTは有意な相関を認める<sup>18)</sup>と報告している。アレルゲン別の陽性率においてはスギが68.7%と最も高く、次いでダニが41%、カモガヤが21.7%であった。過去に報告されたアレルゲン特異的IgE陽性率<sup>19)-21)</sup>と比較すると、スギおよびカモガヤにおいてはそれぞれ57.1~86.5%<sup>19)-21)</sup>および21.6~32.7%<sup>19)20)</sup>程度であり、ほぼ同等であった。その他のアレルゲンの陽性率に関しては、ブタクサが13.8~20.4%<sup>19)20)</sup>程度と報告されてお

り、プリックテストはほぼ同等であったのに対し、ImmunoCAP® Rapidは陽性率が低かった。ネコ(21.8~66.5%)<sup>19)-21)</sup>、ダニ(63.1~86.3%)<sup>19)-21)</sup>、イヌ(20.6~72.0%)<sup>19)-21)</sup>、ヨモギ(19.5~19.6%)<sup>19)20)</sup>に関しては、プリックテストとImmunoCAP® Rapidの両者とも陽性率は低かった。ImmunoCAP® Rapidでイヌ抗原の陽性例はわずか1例であり、臨床判断上、注意を要するものとおもわれた。イヌ抗原に関してはプリックテスト用に用いられるアレルゲンエキスとImmunoCAP® Rapidで用いているアレルゲンの成分が異なると推定される。イヌのアレルゲン分析では重要なアレルゲンは複数存在

し、多くの種類のイヌの毛から抽出すると抗原成分は 28 成分あり、主要なものは IgG (Ag23), albumin (Ag3), dander (Ag8), lipocalin (Can fl) とされている<sup>22)23)</sup>。特に重要なアレルゲンは Can fl であることが知られている<sup>23)</sup>。10 倍希釈液のアレルゲンエキス中の Can fl 濃度は鳥居社製のもので 6350ng/ml, Hollister 社製のものでは 16500ng/ml であった<sup>24)</sup>。鳥居社製のイヌのアレルゲンエキスは日本国内の雑種犬からの抽出物である。実際にイヌ毛から抽出した 100 倍希釈液中の Can fl の濃度は在来種では 625ng/ml, 同様に外来種から抽出したものでは 5600ng/ml であり、在来種は外来種の 10% ほどにすぎないとされている<sup>24)</sup>。このことから日本の雑種犬の Can fl は外来種よりも少ない可能性を示すものと考えられる。しかしイヌアレルゲンの皮膚テストと RAST 陽性率の比較において、皮膚テスト陰性で RAST 陽性の例では 9.6% ほどでしかなく<sup>25)</sup>、在来種では抗原性が低い可能性がある。また ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid は主にヨーロッパなど多種の外来種からのフケを用いていることから、Can fl が多寡であった可能性がある。これだけで IgE 検査の陽性率が低かった理由とはならないが、一つの可能性を示すものである。今回の検討では動物種の詳細な聴取はできていないため、在来種と外来種とで抗原性の違いについて今後さらなる検討課題であると考えられる。

当院で採用している血清アレルゲン特異的 IgE 測定法は UniCAP を使用しており、測定原理は FEIA (Fluorescence-Enzyme Immunoassay; 蛍光酵素標識免疫測定法) である。標識酵素に  $\beta$ -ガラクトシダーゼ、基質には 4 メチルウンベリフェリル  $\beta$ -D・ガラクトピラノシドを採用している。抗体価は、最終的に生成される蛍光物質が発する蛍光強度を、レファレンスカーブに対応させて求める。レファレンスカーブは、6 濃度の WHO 75/502 に準拠した総 IgE を測定して作成する。測定結果は UA/ml および 7 段階のクラスで表記され、抗体価に応じて陰性、疑陽性、陽性の判定がなされる。アレルゲン試薬は、多孔質のセルローススポンジ上に固相化された形で提供される<sup>45)</sup>。

FEIA は簡便で侵襲がほとんどないが、決して安価ではなく、改善はされているものの結果判定までに数時間を要する。そのため患者が検査結果の確認と指導のために再受診が必要となってしまう。その改良型という点では ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid は従来の UniCAP より優れており、スギ、ダニで各々の感度 (93.5%, 73.8%), 特異度 (62.2%, 92.7%), 診断効率 (86.4%, 83.1%) であり、RAST 法や FEIA 法の報告と比較し同等の有効性が示されている。

我が国で 36506 人を対象に行った 2003 年保健福祉動向調査によると、過去 1 年間に呼吸器・皮膚・目鼻のアレルギー症状を保有していたのは 13017 人 (35.9%) と報告されている<sup>26)</sup>。そのうち病院や診療所を訪れ治療を受けたものは 7622 人 (58.6%) であったのに対して、アレルゲン検査を用いてアレルギー疾患の診断を受けたものは約 5374 人 (41.3%) とされる<sup>26)</sup>。呼吸器・皮膚・目鼻の各アレルギー症状でみると、症状を有したのはそれぞれ 2749 人, 5988 人, 8237 人であった。うち医療機関に入通院したのは、それぞれ 1960 人 (71.3%), 3463 人 (57.8%), 3980 人 (48.3%) であり、アレルゲン検査を用いてアレルギー疾患と診断されたのは、それぞれ 1031 人 (37.5%), 2093 人 (35.0%), 3423 人 (41.6%) とされる<sup>26)</sup>。呼吸器症状を有した場合は、他の症状よりも医療機関へ受診する率が高いものの、それでもアレルギー疾患と診断された者は半数近くに留まる。それ以外での症状では医療機関を受診する機会は有症状者の半数ほどとなり、実際にアレルギー疾患に罹患している患者でもアレルギー疾患と診断される者が少なくなる。また同調査において、今後のアレルギー疾患対策への要望があったのは約 60% にみられ、そのうち「医療機関 (病院・診療所) にアレルギー専門の医師を配置してほしい」が 23.2% と最も多かった。またアレルギー結膜炎と診断された 400 名を対象に実施されたアンケート調査において、病院で受けた医師の説明に対してとても満足と回答した人は 41% となっており、不満の原因として「原因を調べて欲しい」「治療に向けての説明がない」などがあげられている<sup>27)</sup>。ま

た患者が医師に求める具体的な説明や要求度については、「アレルギーの原因は何か」が75%を占めていた<sup>27)</sup>。この結果から患者は医師に対して診断に対する説明を求めていることがわかる。同調査ではアレルギー検査経験の有無についても述べており、眼科および眼科以外の診療科の検査経験を比較したところ、血液検査では9%および38%、皮膚検査では7%および38%であり、実施率は低い<sup>27)</sup>。現状としてアレルギー症状が有する患者に対して、専門医によりアレルゲン検査を用いてアレルギー疾患を正しく診断できていない多くの症例が潜在していると推測される。

従来は医師の指示の下、血液を採取し、それを専門の検査室にて臨床検査技師等の専門職員が専門機器を用いて分析を行うことがほとんどであるが、近年は臨床現場即時検査 (point of care testing; POCT) と呼ばれる迅速簡易検査が注目されており、医療現場では必要に応じてリアルタイムに得られる検査データが求められている<sup>28)</sup>。ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid は特別なトレーニングや機器を必要とせず、医師や看護師が患者診察時にすぐに行うことが可能である。採血したその日に診断結果が得られ、医師が患者と一緒に結果を目視確認できる。また、アレルギー性疾患において重要な室内塵および花粉アレルゲンが搭載されており、既存の迅速アレルギー検査試薬よりも多くのアレルゲンについて検査が可能である。ただし、現行の ImmunoCAP<sup>®</sup> Rapid はアレルギー疾患の重要な病因アレルゲンとなる真菌類をカバーしていないことも臨床上きわめて重要であり、症例によってはその追加検査が必要となる。プリックテストほど患者一人当たりにおける原因アレルゲンを複数同定することは難しいと思われたが、しかしながら吸入抗原の代表であるスギやダニに関しては感度、特異度とも良好で同等の診断効率が見られると思われる。医師の説明があれば検査実施意向も向上する傾向にあるため<sup>29)</sup>、このような迅速検査キットは、特に皮膚テストの経験が少ない医療者、眼科・耳鼻咽喉科領域での日々のアレルギー診療において検査実施の普及にも有用であると考えられる。また重症喘息やアレルギー性鼻炎

患者においては、SPTの全身副作用のリスクを回避して検査を行えることが期待される。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員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。

## 文 献

- 1) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会. 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 協和企画; 2012. p. 40-5.
- 2) 黒崎貞行. 鼻アレルギーにおける UniCAP の臨床意義. 耳鼻臨床 1997; 90: 549-54.
- 3) 岩崎栄作, 市川邦夫, 山口公一, 馬場 実. 小児気管支喘息における特異的 IgE 抗体および総 IgE 測定法 (UniCAP100) の臨床的検討. 小児科臨床 1997; 50: 145-51.
- 4) 中川武正. IgE 抗体. 日本臨床 2001; 59: 1950-4.
- 5) 中川武正. IgE 検査法—in vitro 検査—. 宮本昭正監. 臨床アレルギー学改訂第3版. 南江堂; 2007. p. 169-75.
- 6) 黒沢元博. アレルギー迅速検査キット「イムノキャプラピッド鼻炎・ぜんそく I」における臨床的有用性の検討. *Pharma Medica* 2011; 29: 117-20.
- 7) 本島新司. 皮膚反応. 日内会誌 2004; 93: 2091-9.
- 8) スクラッチ研究班 (班長: 松村龍雄). スクラッチ (搔破) 反応, 術式の検討および陽性基準について. アレルギー 1972; 21: 50-63.
- 9) 中下珠緒, 本島新司. プリックテスト・パッチテスト. 総合臨床 2007; 56: 1860-7.
- 10) Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al; Global 'Allergy' and Asthma European Network. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18-24.
- 11) 中川武正. アレルゲン検索における各種 IgE 抗体測定法の有用性に関する検討. 聖マリアンナ医科大学雑誌 1995; 23: 191-5.
- 12) 石井 彰. 試験管内 IgE 抗体測定法. 日内会誌 2004; 93: 2100-7.
- 13) Gershwin ME, Naguwa SM. (森本佳和監訳) アレルギー疾患の診断評価 アレルギー・

- 免疫学シークレット. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2006. p. 65-81.
- 14) Salavin RG, Reisman RE. (岡田正人訳) アレルギー検査 米国内科学会アレルギー診療ガイド. 医学書院; 2000. p. 1-21.
- 15) Codreanu E, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Guenard L, Rance F, Kanny G, et al. The risk of systemic reactions to skin pricktests using food allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38: 52-4.
- 16) Liccardi G, D'amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 75-8.
- 17) Pauli G, Bessot JC, Thierry R, Lamensans A. Correlation between skin tests, inhalation test and specific IgE in a study of 120 subjects allergic to house and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Allergy* 1977; 7: 337-46.
- 18) Hong CS, Hahm KB, Oh SH, Park HS, Huh KB, Kim K. A study of clinical correlations between skin test, radioallergosorbent test and bronchial provocation test in house dust asthmatics. *Yonsei Med J* 1987; 28: 6-17.
- 19) 奥川 稔, 宇佐神篤, 伊藤博隆, 荻野 敏. アレルギー性鼻炎における昆虫アレルギーの全国調査. *日耳鼻* 2002; 105: 1181-8.
- 20) 足立 満, 井上洋西, 田村 弦, 佐野靖之, 大田 健, 中川武正, 他. 成人気管支喘息における感作アレルゲンの全国調査. *アレルギー・免疫* 2006; 13: 548-54.
- 21) 池澤善郎, 金子史男, 中川秀己, 西岡 清, 塩原哲夫, 十字文子, 他. 成人アトピー性皮膚炎における感作アレルゲンの全国調査. *アレルギー・免疫* 2005; 12: 1728-36.
- 22) Annette WF, Lesley A, Kemeny DM. The allergens of dog. I. Identification using crossed radio-immunoelectrophoresis. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 183-90.
- 23) Schou C, Svendsen UG, Lowenstein H. Purification and characterization of the major dog allergen, Can F 1. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 321-8.
- 24) 前田裕二, 秋山一男, 長谷川眞紀, 早川哲夫, 金子富志人, 大友 守, 他. イヌ, ネコ飼育成人喘息患者における症状および感作の状況. *アレルギー* 1993; 42: 691-8.
- 25) 須甲松伸, 伊藤幸治, 宮本昭正, 高橋昭三, 西片 光. Pharmacia 動物アレルゲンディスクを用いた RAST の検討. *アレルギー* 1989; 38: 360-4.
- 26) 厚生労働省. 保健福祉動向調査. 総務省統計局 2003; <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001054987>
- 27) 中川やよい, 内尾栄一, 岡本茂樹, 佐竹良之, 庄司 純, 深川和己, 他. アレルギー結膜炎患者の求める診断・治療ニーズについて—インターネット患者アンケート全国調査 2009 年度報告—. *新薬と臨牀* 2009; 58: 2086-98.
- 28) 谷直人. POCT (point of care testing) と迅速検査. *日内会誌* 2008; 97: 2913-9.

## RAPID SPECIFIC IgE ASSAY (ImmunoCAP® RAPID) AND SKIN PRICK TEST IN THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC DISEASE

Kenichiro Komiyama<sup>1)2)</sup>, Ai Masumoto<sup>1)2)</sup>, Fuyumi Nishihara<sup>1)2)</sup>, Takehito Kobayashi<sup>1)2)</sup>,  
Tomoyuki Soma<sup>1)2)</sup>, Koichi Hagiwara<sup>1)</sup>, Minoru Kanazawa<sup>1)</sup> and Makoto Nagata<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University*

<sup>2)</sup>*Allergy Center, Saitama Medical University*

**Background:** ImmunoCAP® Rapid is a rapid test kit to measure the allergen-specific IgE to the eight major inhalation allergen (cat, mite, orchard grass, ragweed, wormwood, dog, cockroach, Japan cedar).

**Methods:** We performed ImmunoCAP® Rapid 83 patients with allergic disease (26 males, 57 females, median aged 43 years, 53 of asthma, 43 of allergic rhinitis) in our allergy center. ImmunoCAP® Rapid results were compared with those of skin prick test (SPT).

**Results:** Although total positive allergens of SPT were higher than that of ImmunoCAP® Rapid (26.5% vs 22.5%,  $p < 0.05$ ), there was no significantly difference of each positive allergen between two tests. The rate of ImmunoCAP® Rapid to Japan cedar was almost equivalent to SPT in all patients (68.7% vs 55.4%,  $p = 0.07$ ). In contrast, the rate of ImmunoCAP® Rapid to Japan cedar was higher than SPT in patients with rhinitis (90.4% vs 71.4%,  $p < 0.05$ ). Efficiency between ImmunoCAP® Rapid and SPT was 86.4%, sensitivity was 66.9%, and specificity was 93.4%. The reactivity of ImmunoCAP® Rapid to allergens significantly correlated with sizes of SPT (erythema:  $r = 0.645$ , urticaria:  $r = 0.657$ ).

**Conclusion:** Although identification rate in the screening ImmunoCAP® Rapid slightly inferior to SPT, this test system was useful for diagnosis of Japan cedar and mite.

## 総説

# 気腫合併肺線維症\*

塩野 文子<sup>1</sup> 加賀亜希子 臼井 裕 金澤 實

### はじめに

間質性肺炎と肺気腫の合併は従来から国内外で報告されており、日常臨床で遭遇することも稀ではない。Cottin らが2005年にHRCTにおいて上肺優位の肺気腫と下肺優位の肺線維化を呈する重喫煙者の61症例を気腫合併肺線維症(combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE)という名称でまとめたことで、本疾患があらためて注目されるに至った<sup>1)</sup>。本稿では自験例を中心として、CPFEの臨床像について、臨床経過に影響すると考えられる合併症を中心に概説したい。

### 肺気腫と肺線維症の合併頻度

本邦ではすでに1993年に、Hiwatari ら<sup>2)</sup>によって、152例の肺気腫症例において肺線維症を合併した9例(5.9%)が報告された。全例男性で、平均年齢67歳、重喫煙者であった。小谷ら<sup>3)</sup>によれば、1996年1月から2001年3月までに胸部CTを施行した患者の検討で、肺気腫を伴う特発性肺線維症の頻度は0.2%(14,900例中31例)であったという。自験例では、原因不明の慢性線維化性間質性肺炎の連続108例において、CTで小葉中心性肺気腫を認めたものが54例であった。現在のところ、CPFEに関して肺気腫と肺線維症

について病変の程度を定量的に定めて診断を定義したものはない。Cottin らの報告では気腫と線維化がともに進行した例を集めて報告している<sup>1)</sup>。母集団と病変の程度によってCPFEの出現頻度は異なるわけだが、間質性肺炎側からみると、気腫合併例の頻度はきわめて高いことが理解される。小葉中心性肺気腫以外に、傍隔壁型肺気腫、ブラなどの気腫性変化を加えればCPFEの頻度は上昇する。胸部CTが施行されたCOPDの自験例178例において、何らかの間質性陰影を認めた症例は59例(33%)であった。すなわち、間質性肺炎についても、肺線維症と規定せずに間質性陰影によって診断するとなるとさらにその頻度は上昇する。こうした背景を知っておくことは、重喫煙者の胸部CT診断に際して参考になると思われる。

### 症状、呼吸機能

Cottin らの報告<sup>1)</sup>では、主症状は労作性呼吸困難、咳嗽であり初発症状から診断までおよそ2.3年を要したという。ばち指や肺底部の捻髪音を認める患者が多かった。呼吸機能においては、1秒率が低下していた症例が約半数、拘束性換気障害を呈した症例が約2割程度で、ほぼ全例が肺拡散能力(DLco)の低下を示した。気腫性変化による

\* Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema

<sup>1</sup> 埼玉医科大学病院呼吸器内科(〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38) Ayako Shiono, Akiko Kaga, Yutaka Usui, Minoru Kanazawa: Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

肺容量の増加と線維化による肺容積減少が相殺され、また閉塞性換気障害についても気腫と線維化によって障害が相殺されるため、スパイロメトリーにおける換気機能データが基準範囲もしくは軽度の低下にとどまる可能性があることに留意すべきである。したがって、胸部 X 線画像で気腫と間質性陰影をともに認める場合には、肺拡散能を測定することが必須事項となる。気腫化の目立つ症例では DLco/VA も著しい低下を示す<sup>4)</sup>。

### 画像，形態所見

Cottin らの報告<sup>1)</sup>によれば、61 例のうち、HRCT で小葉中心性肺気腫が 97%、傍隔壁肺気腫 93%、ブラが 54% に認められ、肺線維化所見として、蜂巣肺が 95%、網状影 87%、牽引性気管支拡張 69%、すりガラス陰影 66%、構造変化が 39% に認められた。UIP パターンが 51% であった。外科的肺生検が 8 例に施行されており、UIP パターン 5 例、DIP パターン 1 例、OP パターン 1 例、NSIP パターン 1 例であった。CPFE は気腫性病変、肺線維症の両者において雑多な背景を示す疾患群であり、最近では CPFE 症候群と呼ばれるようになってきている<sup>5)</sup>。

CPFE が気腫病変と肺線維化機序が独立して発症し、それらが併発したものであるのか、共通の

疾患プロセスを背景とするのかについては今後の検討を要する。Kawabata らは、肺癌葉切症例を検討し、“airspace enlargement with fibrosis (AEF)” と名付けた喫煙関連の肺病理変化を報告した<sup>6)</sup>。AEF はリモデリングを伴う肺間質の硝子線維化、気腫性変化、気道中心性分布、線維芽細胞巢の欠如を特徴とする。喫煙によって気腫化も線維化も並存して起こりうることを示唆する報告の一つであると考えられ、その画像所見に興味を持たれる。

### 肺アスペルギルス症

肺の気腫性嚢胞や肺線維症(蜂巣肺と気管支拡張)は肺アスペルギルス症の発生母地となり、肺線維症に対する長期の副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の投与は肺アスペルギルス症のリスク因子である<sup>7)</sup>。自験例では、2007 年 1 月から 2011 年 6 月まで胸部 CT を撮影した小葉中心性肺気腫を合併した間質性肺炎 114 例のうち、6 例(5.3%)にアスペルギルス菌球症、7 例(6.1%)に慢性壊死性肺アスペルギルス症の合併を認めた。副腎皮質ステロイドの使用は、菌球症症例のうち 4 例(66.7%)、慢性壊死性肺アスペルギルス症例のうち 2 例(28.6%)だった。自験例を提示する。

症例：65 歳，男性。96 pack-years の重喫煙者

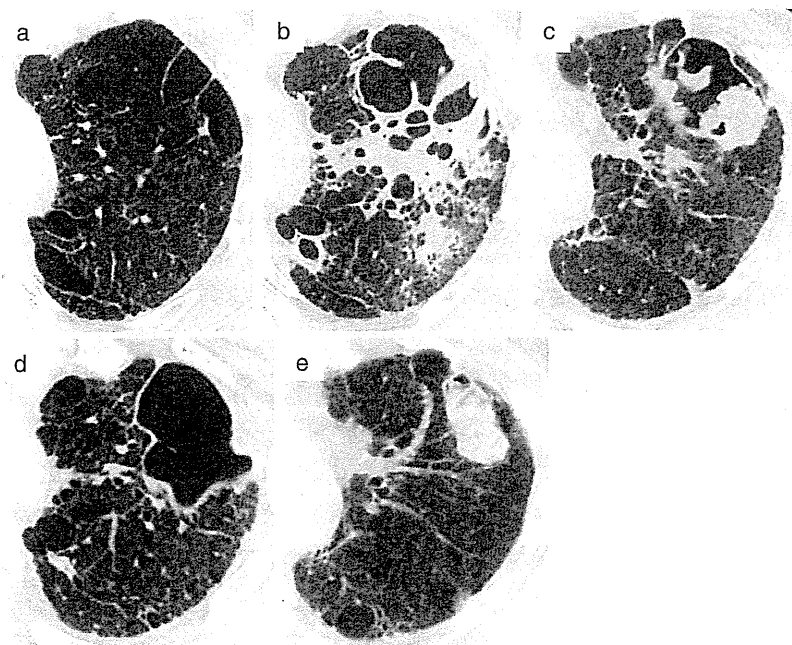


図1 肺アスペルギルス症(慢性壊死性肺アスペルギルス症)合併例 HRCT 像

a：副腎皮質ステロイド導入前。左肺上区の気腫性嚢胞。

b：プレドニゾロン 25 mg/日時点。嚢胞の壁が肥厚し、周囲に浸潤影を伴う。

c：やや下方には菌球を認めた。

d, e：ボリコナゾール投与で改善傾向となった。



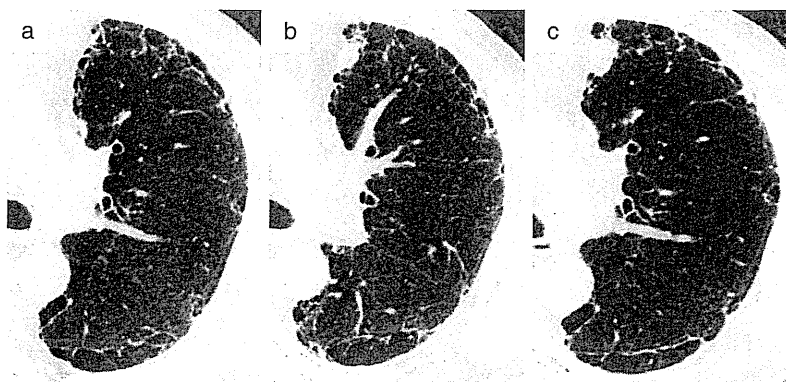


図2 肺癌合併例

肺癌を疑わせる変化はない(a). 1年後に左肺 S3b に小結節影が出現(b). さらに半年後に明らかな増大を示し(c), 部分切除を行った. 病理診断は腺癌と小細胞癌の combined cancer であった.

で、建築業に従事. HRCT で、左肺上区の気腫性嚢胞が顕著であった(図 1a). 間質性肺炎進行のため、副腎皮質ステロイド治療を開始し、半年後に発熱、膿性痰を自覚した. 嚢胞壁肥厚と周囲の浸潤影、嚢胞内菌球が出現した(図 1b, c), アスペルギルス沈降抗体が陽性、喀痰から *Aspergillus flavus* が検出された. ポリコナゾールによって改善傾向となった(図 1d, e). 本例は副腎皮質ステロイド内服を背景として、気腫性嚢胞に発生した慢性壊死性肺アスペルギルス症である. 肺アスペルギルス症併発に伴って、間質性肺炎の増悪も来した. 治療によっていずれもが改善傾向となったが、在宅酸素療法が必要となった.

### 肺癌

CPFE に肺癌を合併しやすいのは、重喫煙者の集団であることが一因であると思われる. Kitaguchi<sup>8)</sup>によると、47 例の CPFE 患者において肺癌合併頻度は 47% で、扁平上皮癌が多かったという. 近年の本邦報告で、CPFE では肺気腫群と比較して有意に肺癌合併頻度が高いこと、気腫を伴わない IPF と比較して、有意に肺癌の発生頻度が高いことが示されている<sup>9)</sup>. CPFE 合併肺癌では、病期からみた手術適応はあっても、低肺機能のために実施困難な場合が多いと推察される. また、化学療法や放射線治療に対して間質性肺炎増悪の可能性があり、積極的な治療の選択肢に乏しい. 当科で経験した肺癌合併症例を提示する.

症例：66 歳，男性. 51 pack-years の重喫煙者で、金属加工業に従事していた. 左 S3b 領域に、縦隔に接する小結節影が出現し、増大傾向となっ

た(図 2a~c). 胸腔鏡下部分切除術を行い、腺癌と小細胞癌の combined cancer であった. 切除材料で、縦隔側壁側胸膜への腺癌の浸潤を認めた. インフォームド・コンセントを得て、カルボプラチン+エトポシドによる治療を 3 コース施行したが、術後約半年で、腺癌の心膜播種による心タンポナーデで死亡した. 化学療法に伴う間質性肺炎増悪は認めなかった.

### 気胸・縦隔気腫

慢性線維化性間質性肺炎症例の経過中に、時に気胸や縦隔気腫の併発に遭遇する. 自験例では、2007 年 1 月から 2011 年 6 月までに胸部 CT を撮影した小葉中心性肺気腫を合併した間質性肺炎 114 例のうち、11 例(9.6%)に気胸もしくは縦隔気腫の合併を認めた(気胸単独 4 例、縦隔気腫単独 3 例、気胸・縦隔気腫合併 4 例). 11 症例の平均年齢 68.7 歳で平均喫煙指数 40 pack-years であった. 縦隔気腫は概ね安静で対処可能であったが、気胸は対処に苦慮する場合がある. 当科で経験した難治性気胸の合併例を提示する.

症例：70 歳，男性. 30 pack-years の重喫煙者で、自動車部品整備に従事していた. 初診時の HRCT で蜂巢肺、小葉中心性肺気腫、傍隔壁型肺気腫、壁の厚い大型嚢胞を認めた(図 3a, b). 急性増悪を発症し、副腎皮質ステロイド・パルス療法を施行後、2 週(プレドニゾロン 45 mg/日)で、右気胸を発症し(図 3c)、4 週間には左気胸も発症した(図 3d). 胸腔ドレナージや数度にわたる胸膜癒着術を行ったが改善せず、両側気胸による呼吸不全で死亡した. 低肺機能のために気胸に対して外科的処置を施すことが困難で、内科的管

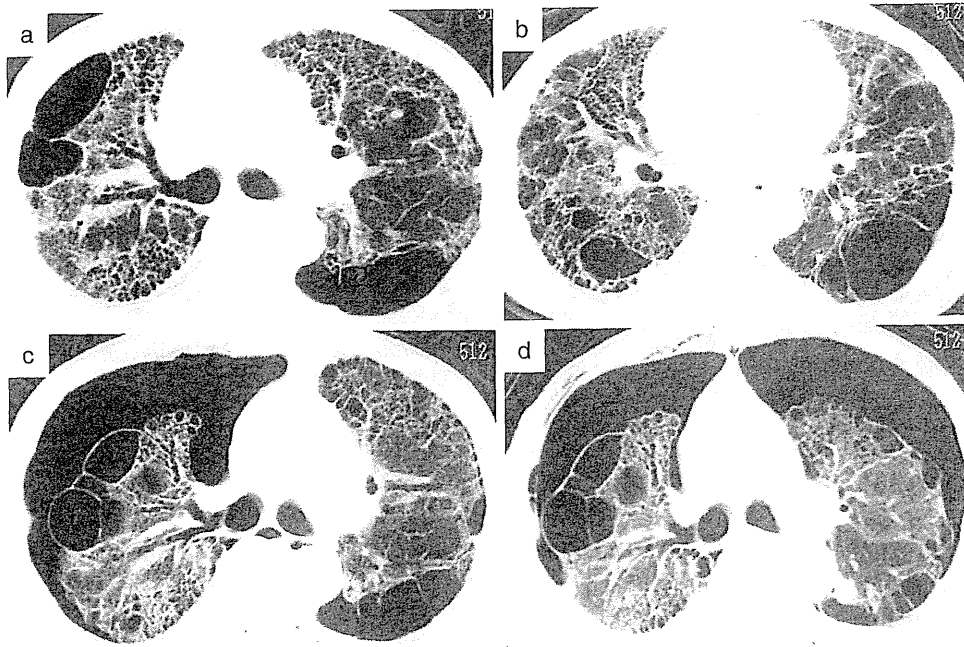


図3 難治性気胸合併例  
 a, b: 初診時. 蜂巢肺と大型の傍隔壁型肺気腫が目立つ. 急性増悪のため, 広範なすりガラス陰影を認める. c: 副腎ステロイドパルス療法施行後2週間(プレドニン漸減投与中)で右気胸を発症. d: さらに2週経過後. 左気胸を発症. 右胸腔ドレーンが留置されているが(図には示されていない), 右肺虚脱の改善が得られなかった.

理に終始せざるをえなかった症例である.

治療

CPFEであることを前提とした治療の報告は、今のところない。当科で経験したCPFE症例で、間質性肺炎部分が画像上UIPパターンと考えられ、長時間作用性抗コリン薬吸入とピルフェニドン内服を併用し、一定の治療効果を示したと考えられる症例を提示する。

症例：72歳，男性．35 pack-yearsの重喫煙者で，営業職に従事していた．胸部異常陰影で紹介受診し，HRCTでは両側上葉の小葉中心性肺気腫と傍隔壁肺気腫，下葉の蜂巢肺，壁の厚い嚢胞を認めた．チオトロピウムの8週間の吸入で，FVCが5.6%，DLcoが16.4%上昇した．引き続きピルフェニドン併用を開始し，52週時点で，治療開始時に比してFVC 8.6%，DLco 10.3%の上昇であった．治療開始前と52週時点での6分間歩行試験では，歩行距離が340 mから425 m，SpO<sub>2</sub>最低値が86%から87%と改善傾向が得られた．HRCT像の経時的変化を図4a～dに示した．

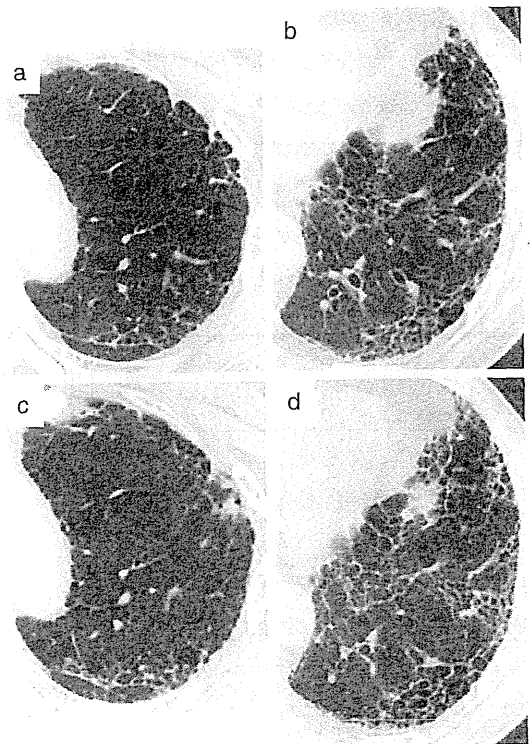


図4 長時間作用性抗コリン薬吸入とピルフェニドン内服での治療症例のHRCT像の経時的変化  
 治療開始時. 上葉の気腫は比較的軽度である(a). 肺底部に蜂巢肺を認める(b). 治療開始後52週(c, d). わずかに蜂巢肺が拡大した程度で，顕著な変化は示さなかった.

予後

CPFEの予後については明確な結論が出ていな

いと考えられる<sup>10)</sup>。過去に3編の報告で、IPFにおける気腫のある群とない群との予後比較が行われている<sup>11-13)</sup>。有意差なし、CPFE群が有意に予後良好、有意に予後不良が、それぞれ一報ずつであった。予後については、両群で、増悪の頻度、肺癌合併、感染症の頻度、肺高血圧の程度や頻度などが異なるものと推定され、それぞれの併発が予後に影響する可能性があり、既知の予後因子を十分評価しているか否かを評価する必要がある。

#### 文 献

- 1) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al: Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under-recognised entity. *Eur Respir J* 26: 586-593, 2005
- 2) Hiwatari N, Shimura S, Takishima T: Pulmonary Emphysema followed by Pulmonary Fibrosis of Undetermined Cause. *Respiration* 60: 354-358, 1993
- 3) 小谷敬太, 村田和子, 吉田祥二: 肺気腫と特発性肺線維症の併存症例における胸部CT像の評価. *断層映像研究会雑誌* 31: 25-29, 2004
- 4) 白井 裕, 金澤 實: 気腫合併肺線維症. *呼吸* 31: 499-507, 2012
- 5) Cottin V, Le Pavec J, Pre vot G, et al: Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 35: 105-111, 2010
- 6) Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al: Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study. *Histopathology* 53: 707-714, 2008
- 7) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会(編). 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 協和企画, 東京, 2007
- 8) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al: Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 15: 265-271, 2010
- 9) 間質性肺疾患研究会(編): 第77回間質性肺疾患研究会討議録. 間質性肺疾患研究会, 2008
- 10) Jankowich MD, Rounds S: Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung* 188: 365-373, 2010
- 11) Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al: Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Decreased Survival Associated With Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 136: 10-15, 2009
- 12) Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al: Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 103: 1209-1215, 2009
- 13) Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, et al: The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 15: 843-848, 2010

## 第6回「呼吸と循環」賞 論文募集

弊誌では、「呼吸と循環」賞(Respiration and Circulation Award)を設け、呼吸器領域と循環器領域に関する優れた論文を顕彰しております。当該年度の「呼吸と循環」誌(第1号～第12号)に掲載された投稿論文(綜説は除く)のうち、オリジナリティのある論文を対象とし、原則として呼吸器領域1編、循環器領域1編(筆頭執筆者各1名、計2名)に賞状と副賞10万円を授与いたします。

なお、第6回「呼吸と循環」賞は第61巻(2013年)第1号～第12号の掲載論文が対象となります。投稿規定をご参照のうえ、奮ってご投稿ください。

医学書院

## 解 説

## 臨 床

## 肺炎球菌ワクチンの update

金澤 實

**要 旨** 23 価の肺炎球菌多糖体ワクチン(PPV23)は成人向けの肺炎球菌感染症予防ワクチンである。侵襲性肺炎球菌感染症と肺炎球菌性肺炎には予防効果が示されているものの、高齢者や基礎疾患例のすべての肺炎に対する予防効果ははまだ証明が十分でない。しかし、欧米先進国では高齢者やハイリスク者に対する積極的なワクチン接種策が実行されている。近年、わが国から超高齢の基礎疾患例や施設入居者に対するエビデンスが示された。またわが国においても自治体の公費助成という形で、PPV23の接種が広げられようとしている。現状では接種率はまだ高いとはいえないものの、高齢者の健康を守ることが、社会全体や医療者の負担を軽減し、この社会を守ることにつながると思われる。

金澤 實：肺炎球菌ワクチンの update, 呼吸 32(9) : 801—807, 2013

キーワード：肺炎球菌ワクチン 莢膜多糖体 肺炎 高齢者 公費助成

## はじめに

2011 年の厚生労働省人口動態統計において肺炎は人口 10 万人当たり 99 人、全国で 124,749 人の死亡となり、51 年ぶりに脳血管障害を抜いて死亡原因の第 3 位になった。肺炎は 75 歳を超えると急激に死亡率が増加する。現在わが国の高齢化は世界に類をみない速度で進んでおり、2030 年に肺炎死亡率は人口 10 万人当たり 194 人になるものと推定され、これは悪性新生物や心疾患に比べても急速な増加である。肺炎球菌ワクチンを肺炎の予防対策のなかに盛り込むことがいまほど望まれる時期はない。本稿では、まず肺炎球菌ワクチンの効果を最新の成績に基づいてレビューし、このワクチンを活用することの意義を再検証し、さらにはワクチンの接種率を高めるための方策についても情報を提供したい。

Update of pneumococcal vaccine

埼玉医科大学呼吸器内科

Minoru Kanazawa

Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University,  
Saitama 350-0495, Japan

## I. 肺炎球菌多糖体ワクチン(pneumococcal polysaccharide vaccine : PPV)とは

肺炎球菌は、ヒトの鼻咽頭の常在菌として検出される一方、急性気管支炎や肺炎などの呼吸器感染症や中耳炎、副鼻腔炎などを引き起こす。肺炎球菌は肺炎の原因として最多であるだけでなく、敗血症さらには髄膜炎を惹起する病原性の強い細菌である。肺炎球菌は細胞壁の外側に存在する莢膜(多糖体：ポリサッカライド)の抗原性に基づいて約 90 種の血清型に分けられる。莢膜多糖体は型特異抗体産生を誘発するが、莢膜は型特異抗体と結合すると、食菌作用が増強され、菌は排除される。このことを利用して PPV が開発され、成人に対して広く用いられてきた<sup>1)</sup>。ワクチンの菌株カバーについても開発当初の 1970 年代には 6 価、その後 12 価であったが 1980 年代には現在の 23 価ワクチン(PPV23)が開発され今日にいたっている。

莢膜多糖体抗原は T 細胞非依存性で、B 細胞のみに反応し、メモリー T 細胞を誘導しないため、免疫応答の持続が短いという欠点を有している。特に 2 歳以下の乳幼児で