

鼻副鼻腔炎診療にかかわる Local Allergic Rhinitis (LAR) の病態に関する研究

研究分担者

松根彰志

日本医科大学

教授

**研究要旨** 難治性鼻副鼻腔炎診療における鼻炎合併の評価は重要な問題である。アレルギー性鼻炎を疑う問診結果や鼻鏡所見が得られても血清抗体価や皮膚試験ですべて陰性で診断に難渋することがある。欧米でこうした症例は Local Allergic Rhinitis (LAR) として論じられている。市販 HD ディスクを用いた鼻誘発試験方法を用いて、ダニによる LAR の可能性を検討した。スギのディスクは市販されていないため、ダニにおいてのみ検討を行った。さらに LAR の鼻粘膜での病理組織学的所見の特徴をアレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎の同所見と比較検討し、LAR の病態検討の一助とすることとした。検討結果から、鼻誘発法の確立や標準化がアレルギー性鼻炎診断学において重要な意義があることを示した。

## A. 研究目的

アレルギー性鼻炎を疑う問診結果や鼻鏡所見が得られても血清抗体価や皮膚試験ですべて陰性で診断に難渋することがある。欧米でこうした症例は Local Allergic Rhinitis (LAR) として論じられている。日常診療での市販 HD ディスクを用いた鼻誘発試験方法を用いて、ダニによる LAR の可能性を検討した。スギのディスクは市販されていないため、ダニにおいてのみ検討を行った。さらに LAR の鼻粘膜局所での病理組織学的所見の特徴をアレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎の同所見と比較検討し、LAR の病態検討の一助とする。

## B. 対象、方法

鼻炎症状を有し、当科で手術加療を行った 21 例を対象とした。①術前に末梢血のダニに対する特異的 IgE 抗体価の測定、②術前に鼻誘発試験 (HD ディスク)、③下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体価の測定、④下鼻甲介粘膜標本の HE 染色と抗 CD40 抗体による免疫染色を行った。

(倫理面への配慮) 当院倫理委員会での承認を経て (受付番号 669-4-43)。更に患者本人からの同意取得を行った。

## C. 研究結果

末梢血中の特異的 IgE 抗体の陽性例は 8 例、全項目陰性例は 13 例であった。末梢血中の特異的 IgE 抗体が全項目陰性例 (13 例) の中で①下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体と HD 鼻誘発試験がともに陰性であった症例が 8 例、②下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陰性で HD 鼻誘発試験陽性であった症例が 2 例であった。また、③下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陽性で HD 鼻誘発試験陰性であった症例が 2 例、④下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陽性と HD 鼻誘発試験が

ともに陽性例であった症例が 1 例であった。下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陽性かつ HD 鼻誘発試験陽性例を LAR 確定例 (④)、下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陽性または HD 鼻誘発試験陽性例 (②及び③) を LAR 疑い例とした。LAR 確定例 (④) 及び LAR 疑い例 (②及び③) を併せて LAR 症例とした。

AR 症例、LAR 症例、NAR (非 AR) 群における組織像を示す。下鼻甲介粘膜中の好酸球数、総 IgE 値、ダニ特異的 IgE 値、CD40 陽性細胞集簇数の結果を図に示す。下鼻甲介粘膜中の好酸球数、総 IgE 値、ダニ特異的 IgE 値、CD40 陽性細胞集簇数をそれぞれ AR 群 (8 例)、LAR 群 (5 例)、NAR 群 (8 例) の間で比較検討した。

### (1) 下鼻甲介粘膜中の好酸球数：

下鼻甲介粘膜中の好酸球数の中央値は AR 群、LAR 群、NAR 群の順で高く、3 群間比較で有意な差を認めた ( $p=0.015$ )。各群での比較では AR と LAR ( $p=0.011$ )、AR と NAR ( $p=0.002$ ) との間に有意な差を認めた。LAR と NAR ( $p=0.524$ ) との間に有意な差は認めなかった。

### (2) 下鼻甲介粘膜の総 IgE 値：

下鼻甲介粘膜中の総 IgE 値の中央値は AR 群、LAR 群、NAR 群の順で高く、3 群間比較で有意な差を認めた ( $p<0.001$ )。各群での比較では AR と LAR ( $p=0.011$ )、AR と NAR ( $p<0.001$ ) との間に有意な差を認めた。LAR と NAR ( $p=0.284$ ) との間に有意な差は認めなかった。

### (3) 下鼻甲介粘膜のダニ特異的 IgE 値：

下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 値の中央値は AR 群、LAR 群、NAR 群の順で高く、3 群間比較で有意な差を認めた ( $p<0.001$ )。各群での比較では AR と LAR ( $p=0.003$ )、AR と NAR ( $p<0.001$ ) との間に有意な差を認めた。LAR と NAR ( $p=0.093$ )

との間に増加傾向が認められた ( $0.05 < p < 0.1$ )

#### (4) CD40 陽性細胞集簇数：

AR群、LAR群、NAR群それぞれにおいてCD40陽性細胞の集簇が観察されたが、3群間比較で有意な差を認めなかった( $p=0.572$ )。

#### D. 考察

今回の市販HDディスクを用いた検討から、ダニアレルギーによるLARの存在の可能性が改めて示された。

欧州でのLARの診断基準は①アレルギー性鼻炎症状を認める。②皮膚試験や採血検査結果で原因と考えられる吸入抗原が確認できない。③鼻粘膜局所で即時型アレルギー反応による鼻症状を引き起こす。これらを全て満たすことが必要とされる。鼻粘膜局所と鼻粘膜局所以外の臓器(皮膚、血液)での検査結果は通常一致するが、違いがあることがLARの特徴と思われる。皮膚試験については、皮内テストとプリックテストがあるが感度は皮内テストの方が高く、両者の結果が異なることがある。欧州ではほとんどがプリックテストである。そのような皮膚試験の多様性を考慮して、今回は鼻粘膜以外の臓器での検査結果の代表として血液データを用いた。また、③と関連して鼻誘発試験は重要である<sup>9)</sup>。欧州で主流となっている鼻誘発試験の方法は噴霧式スプレーであるが<sup>8)</sup>、本邦ではディスク法である。ただし、市販されているのはHDとブタクサのディスクのみである。前回の我々の検討の目的はそもそも本邦でLARはあり得るかについての検討であったので、疫学上本邦で最も高頻度に認められるダニアレルギーまたはスギ花粉症を対象とする必要があった為、市販の治療用ダニ、スギ抗原をコントロールディスクに滴下して浸み込ませて鼻誘発試験を実施した<sup>3)</sup>。今回は診断を本邦において原則的な方法として、市販のHDアレルギーディスクを用いてダニアレルギーのみを対象として検討を行った。HDアレルギーディスクによる反応が主としてダニの成分によって起こっているとされているため、ダニに対する検査として代用した。そのため、ペットや昆虫などの他抗原によるLARの可能性も僅かながらある。

本研究では末梢血中のダニ特異的IgE抗体陰性例に対して、アレルギーディスク(HD)を用いて鼻誘発試験を施行した。本研究におけるダニ抗原に対するLAR確定例割合は7.7%(1/13)、LAR確定+LAR疑い割合は38.4%(5/13)であった。13例中8例(61.5%)がNARでこの中には本邦のガイドラインで非アレルギー性とされる血管運動性鼻炎や好酸球増多性鼻炎などが含まれると考え

られる。以前に当科で行った研究方法ではダニLAR確定割合は23.8%(5/21)であった。また欧州での噴霧式スプレーを用いた鼻誘発試験による研究ではLAR確定例の割合は45%以上と報告されている。LARの診断に誘発試験は重要な位置を占める。しかし、誘発試験の方法はディスク法やスプレー法のように多彩であり、誘発試験方法の違いは誘発試験の結果を変える可能性がある。そのため、その集積としての疫学データに影響を与える。

これらの結果から末梢血中の検査した全ての特異的IgE抗体陰性例に対してのLARと診断される割合は鼻誘発試験方法の違いにより異なる可能性がある。そのため外来診療でのLAR診断のために、本邦における鼻誘発試験用ディスクの販売が2023年3月で終了した中で対応法が問題となる。治療用抗原液を滴下したコントロールディスクを用いるという方法は検査の再現性や一貫性という点で問題を生じる。欧州で実施されているスプレー法の実施について検討する必要があるが、欧州内でも様々な会社により販売されており、国ごとにも異なる中で標準化は困難である。また、ダニに代表される世界的に広く認められる抗原を用いての誘発には問題が少ないかもしれないが、スギ・ヒノキのような本邦で特徴的な抗原による試験の実施については課題が残る。

噴霧式スプレー法は下鼻甲介の前端にアレルギーを噴霧する。簡便で鼻腔への送達量が多く、気管支への漏れも少なく再現性が高いというメリットがある。吐出量には多少のばらつきが生じるが許容範囲内であるとされている。しかし、噴霧するデバイスによるばらつきがあるため、疫学的検討の際はデバイスの統一は必須である。誘発試験はLAR診断の意味だけではなく、病態研究上も重要な検査であり、これまで本邦で使用されていた市販誘発ディスクの製造・販売中止となった現時点で標準化を検討すべき課題である。また鼻汁中の局所特異的IgE濃度の測定もLARの診断に有用な検査法であると報告されている。治療については、LARの治療は基本的にARと同様である。アレルギー免疫療法に関しても、症状の改善を期待できるとの報告もある。

ARではLARやNARと比べて下鼻甲介粘膜中の好酸球浸潤や総IgE値が有意に高いことが確認された。CD40はB細胞がヘルパーT細胞からの主にIL-4の刺激により成熟し、抗体産生細胞に分化して、クラススイッチを経てIgEを産生するに至る過程で不可欠なB細胞膜表面に発現されている分子である。局所での抗体産生については、

CD40 陽性細胞の細胞数ではなく抗体産生機能に形態学的に直結した集簇数に焦点をあてて検討した。この時、浸潤好酸球や総 IgE 値のように、AR が LAR や NAR と比べて有意に多い傾向という結果は得られず、同等で有意差も傾向も認められなかった。これは従来の AR 発症の有無に関係なく、下鼻甲介粘膜局所で抗原刺激による反応が 3 群で同等に起こっていることを示唆する。その上で、注目すべき点は LAR の下鼻甲介粘膜中でのダニ特異的 IgE 値が NAR と比べて高い傾向にあった( $p=0.093$ )ということである。下鼻甲介粘膜中の総 IgE 値は LAR と NAR との間で差が認められない一方で下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 値では両群間に差がある ( $0.05 < p < 0.1$ ) との結果である。

鼻粘膜におけるアレルギー反応は IgE 依存性の I 型アレルギー反応である。成熟 B 細胞での IgE 産生の際、免疫グロブリン産生にかかわる遺伝子の再編成が生ずる。その結果、IgM や IgG から IgE 産生へのクラススイッチが生じる。この時、B 細胞上の IL-4 受容体や CD40 への刺激が必要となる。遺伝子の改変を経て IgE が産生されるが、免疫グロブリンの定常 (Fc) 領域は IgE として共通構造であるが、クラススイッチの遺伝子再編成の様式によって可変 (Fab) 領域は多様であり、抗原親和性が強いものから弱いものまで生ずる。

鼻粘膜局所では LAR と NAR は同様にクラススイッチを経て IgE は産生されるが、LAR では NAR と比べてダニ抗原への親和性が強い Fab を有する IgE が産生される可能性がある。その結果、LAR では NAR よりも鼻粘膜局所で I 型アレルギー反応が強く認められると思われる。つまり LAR の病態は、鼻粘膜局所のみならず所属リンパ節での反応を介して末梢血中の抗原特異的 IgE の亢進など全身レベルでの反応が見られる通常の AR とは異なったものであるといえる。LAR を長期的に追跡しても NAR を同様に追跡した場合と比べて AR を発症した頻度に有意差が無かったとの報告があるが、AR と LAR を別の疾患と考えると理解することができる。AR は LAR の延長線上には必ずしも存在しないという疾患概念である。なぜ LAR として発症する例があるのかなど、病態に基づく臨床的、疫学的な疑問は多々存在しており今後の更なる検討が必要である。こうした研究はアレルギー疾患の発症と抗体産生およびその増幅、発症のメカニズムを明らかにする極めて重要なものとなる。

## E. 結論

今回の検討においても、ダニアレルギーによる LAR の存在の可能性が示された。鼻誘発法の確立や標準化は極めて重大なアレルギー性鼻炎診断学上の課題である。CD40 の免疫組織学的検討等をもとに LAR の病態仮説を検討した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

香中優美、臼倉典宏、若山 望、松根彰志  
当科鼻科手術におけるナビゲーションシステム使用の現状. 耳鼻展 66(3) 121-127, 2023.  
春名良洋、松根彰志、石田麻里子、許田典男、大久保公裕  
市販ディスク診断によるダニ・局所アレルギー反応性鼻炎 (LAR) の組織学的検討と病態仮説  
耳鼻展 (印刷中)

### 2. 学会発表

第 202 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外  
神奈川県地方部会 2023.3  
春名良洋、細矢 慶、香中優美、松根彰志.  
当科における好酸球性副鼻腔炎治療  
第 3 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会  
2023.04.  
細矢 慶、小町太郎、香中優美、春名良洋、  
後藤 穰、松根彰志、大久保公裕.  
Dupilumab を投与した下気道疾患合併好酸球性副鼻腔炎の検討  
第 85 回耳鼻咽喉科臨床学会 2023.06.  
春名良洋、松根彰志、香中優美、細矢 慶、  
大久保公裕  
当科における好酸球鼻副鼻腔炎の難病申請と  
生物学的製剤使用の現状  
第 62 回日本鼻科学会 2023.09.  
岡野光博、西嶋亜美、松根彰志、細矢 慶、  
小町太郎、村上亮介、大久保公裕、他 12 名  
鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する  
Dupilumab の薬物治療満足度調査

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

名前 ; アレルギー検査方法  
国際出願番号 : PCT/JP2023/038492  
弊所整理番号 : C23-383WO1

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし