

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

小児のアレルギー性鼻炎—小児科シリーズ(書籍)(2003.12):133～141.

鼻粘膜誘発試験、過敏性試験

野中聡

## V. 検査

# 鼻粘膜誘発試験，過敏性試験

野 中 聡

### はじめに

鼻アレルギー診療ガイドライン（第4版，2002年）では，アレルギー性鼻炎は「鼻粘膜に発症した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，水性鼻漏，鼻閉を3主徴とする」と定義されている<sup>1)</sup>．アレルギー性鼻炎を診断するには，本稿の主題である鼻粘膜誘発試験，過敏性試験などを含めて種々の検査が施行されている．誘発試験は鼻粘膜局所において原因抗原を明らかにする検査である．本稿では，アレルギー性鼻炎と鑑別されるべき関連疾患について初めにまとめ，鼻粘膜誘発試験や過敏性試験の実際について述べたい．

### アレルギー性鼻炎とその関連疾患

アレルギー性鼻炎は，吸入抗原が好塩基球や肥満細胞膜表面に存在するIgE抗体と反応を起こすことが引き金となる．アレルギー素因（アレルギーの既往歴，合併症，家族歴）をしばしば持ち，とくに小児においてはアトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアトピー疾患が先行することや合併することが多く，およそ半数の患者ではアトピー性疾患の家族歴を有する．また，血清特異的IgE抗体（radioallergosorbent test；RAST）値の上昇，局所鼻粘膜における肥満細胞の増加，局所と血液中での好酸球増加や鼻粘膜の非特異的過敏性亢進などの特徴を持つ．アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜は抗原だけでなく，ヒスタミンなどの化学伝達物質，アセチルコリンなどの神経伝達物質，そして冷氣やほこりなどの物理的刺激に対して過剰に反応する．このような抗原以外の刺激に対して，鼻粘膜に存在する知覚神経終末，鼻腺，血管の反応性が過剰に増強した状態を非特異的過敏性の亢進と呼ぶ．肥満細

胞、好塩基球、好酸球などの炎症細胞から放出される各種化学伝達物質は知覚神経終末、鼻腺、鼻粘膜血管などの効果器に直接作用するとともに、これら効果器の刺激に対する反応性をも亢進させる<sup>2)</sup>。鼻粘膜の過敏性亢進はアレルギー性鼻炎だけではなく、急性鼻炎などの他の関連疾患でも観察され、同様の症状を呈した患者の診断には注意を要する。

アレルギー性鼻炎の本質は鼻粘膜の炎症であり、類似症状を有する疾患が数多く存在する。鼻炎は一般的に感染性、過敏性非感染性、刺激性、その他の鼻炎に分類される。表1に、鼻アレルギー診療ガイドラインでまとめられた鼻炎の分類を示す<sup>3)</sup>。感染性鼻炎は急性鼻炎と慢性鼻炎に分類される。一方、過敏性非感染性鼻炎のうちくしゃみ、水性鼻漏、あるいはくしゃみ、水性鼻漏を伴う複合型（鼻過敏症）はアレルギー性と非アレルギー性に分類される。アレルギー性はすなわちアレルギー性鼻炎であり、症状の好発時期により通年性と季節性に分類される。複合型には血管運動性鼻炎（vasomotor rhinitis）、好酸球増多性鼻炎（non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome）が含まれる。血管運動性鼻炎はアレルギー性鼻炎と症状はきわめて類似するが、アレルギー検査でアレルギーが証明されず、かつ鼻汁中好酸球が陰性な通年性の鼻炎である。古くより鼻粘膜の自律神経異常によって誘発される鼻粘膜過敏性亢進が原因と考えられてきているが、国際的には原因不明という意味での本態性鼻炎（idiopathic rhinitis）という用語が使用されている。一方、好酸球増多性鼻炎は慢性鼻炎症状を示す疾患概念であるが、アレルギー検査の結果は陰性であり、鼻汁好酸球のみが増加している。この疾患の中には抗原が証明できないアレルギーが含まれる可能性もある。

非アレルギー性非感染性鼻炎にはそのほかにも、鼻漏を主とした鼻漏型、おもに鼻閉を症状とするうっ血型、鼻茸を形成する浮腫型、粘膜乾燥による乾燥型、などに分類される。これまでのアレルギー性鼻炎診断基準の明確化と抗原検査法の進歩に伴い、血管運動性鼻炎や好酸球増多性鼻炎と診断される症例は減少し、アレルギー性鼻炎以外の鼻過敏性症例はアレルギー外来の3～11%と低い<sup>4)</sup>。鼻漏型のうち、味覚性鼻炎は刺激性的熱い食物を摂食中に起こる。うっ血型は、薬物性、心因性、妊娠性、内分泌性、寒冷性などの諸因子が原因となる。薬物性は鼻閉に対する点鼻用血管収縮薬の乱用によって誘発されるのが有名で、ほかに交感神経遮断性降圧薬、血管拡張性降圧薬、 $\beta$ 刺激性降圧薬、気管支拡張薬、抗うつ薬、避妊薬の長期連用が原因となる。アスピリン過敏性は非アレルギー性で、非ステロイド性抗炎症薬がアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼを阻害してプロスタグランジン系を低下させ、ロイコトリエン産生遊離が起これ、これがトリガーとなり発生すると

表 1. 鼻炎の分類

---

1. 感染性	a 急性鼻炎, b 慢性鼻炎
2. 過敏性非感染性	a 複合型(鼻過敏症): i) アレルギー性: 通年性アレルギー性鼻炎, 季節性アレルギー性鼻炎 ii) 非アレルギー性: 血管運動性(本態性)鼻炎, 好酸球増多性鼻炎 b 鼻漏型: 味覚性鼻炎, 冷氣吸入性鼻炎, 老人性鼻炎 c うっ血型: 薬物性鼻炎, 心因性鼻炎, 妊娠性鼻炎, 内分泌性鼻炎, 寒冷性鼻炎 d 浮腫型: アスピリン過敏性 e 乾燥型: 乾燥性鼻炎
3. 刺激性	a 物理性鼻炎, b 化学性鼻炎, c 放射線性鼻炎
4. その他	a 萎縮性鼻炎, b 特異性肉芽腫性鼻炎

---

(文献3より引用)

の説が考えられている。しかし、この機序だけですべての病態や臨床を説明するには不十分であり、他の要因の関与も想定されている。乾燥性鼻炎は冬の空気の乾燥と暖房により室内湿度が20%以下になると、粘膜乾燥、痂皮形成、鼻出血などの症状が起こり、鼻粘膜粘液層の乾燥により刺激過敏性が増加し、鼻乾燥感、鼻閉感を起こす。

### アレルギー検査とそれぞれの特徴

アレルギー検査を意義から大別すると、患者がアレルギー性であるのかを判断する検査と原因抗原を決定する検査に分けられる。問診、鼻鏡検査、鼻X線検査、血液・鼻汁好酸球検査、血清総IgE検査 (radioimmunosorbent test ; RIST) などがアレルギー性であるかを調べる検査である。まず、問診、鼻鏡検査、鼻汁好酸球検査の結果から、次のアレルギー検査に進むべきか決定することが、無駄な検査の施行や診断率の低下を防ぐ上で重要である。鼻汁好酸球検査など日常臨床で容易に施行できる検査によって、アレルギー検査の結果を予測できることは意義深い。鼻汁好酸球検査が陽性であればアレルギー性鼻炎患者を77%の確率で予測可能との報告もある<sup>5)</sup>。

一方、原因抗原を解明する検査には、皮膚テストと RAST があり、鼻腔内での

特異的アレルギー反応を証明する検査として鼻粘膜誘発試験がある。皮膚テストでは患者が短時間で直接結果を知ることができるが、操作に少なからず痛みを伴い、検査に先行して休薬が必要な点、医師や医師の監督の下に看護師が皮内注射を行う必要がある点、ウイルス感染に注意する点など、いくつかの問題がある。RASTは、皮内テストとは対照的に簡便ではあるが、検査自体が高価であり、結果を得るのに数日を要するなどの欠点がある。しかし、血管運動性鼻炎や好酸球性鼻炎が疑われる場合には、原因アレルギー抗原が存在しないことを可能な限り証明するためにRASTは有用である。アレルギー性鼻炎の診断でRASTの結果は、ハウスダストのアレルギー性鼻炎患者では89%の確率で予測することが可能と報告されている<sup>5)</sup>。鼻粘膜誘発試験も原因抗原の確診に非常に有用であるが、なかでも皮内テストやRASTで多種類の抗原が陽性と疑われた患者での関与抗原のランク付けに有用である。他にアレルギー性鼻炎と非アレルギー性鼻炎の鑑別、薬物治療や環境条件の変化による鼻粘膜反応性の変化の判定、薬剤の薬効判定と選択、効果持続時間の推定など種々の目的に使用されている<sup>6)</sup>。どのような抗原を検索するかを選択については、注意深い問診によって通年性か季節性かを確認し、季節性の場合には診療圏における飛散する花粉の植生や飛散時期を熟知する必要がある。最終的な診断は検査結果のみでなく、症状と問診を基本として検査結果を総合して診断することが肝要である。

## 解説 1

近年、小児のアレルギー性鼻炎症例の増加が指摘されている。アレルギー性鼻炎の診断は症状や問診によってその存在を疑うところから始まる。一般的に、アレルギー性鼻炎とその原因抗原の診断には鼻のかゆみ、くしゃみ、水性鼻汁、鼻閉の主徴を訴え、鼻汁好酸球検査が陽性で、皮膚テストあるいはRASTが陽性で、誘発試験が陽性であれば確実である。しかし、小児の場合には皮膚テストや誘発試験が施行できないこともある。その場合には鼻汁好酸球検査とRASTは最低限行った方がよい。また、疼痛軽減の意味から皮内反応ではなくスクラッチ（プリック）テストが推奨されている。アレルギー性鼻炎のスクリーニングとしては、アレルギー反応が誘発されている鼻粘膜局所での好酸球増多が有用であり、80～90%の患者において陽性反応が得られる。

## 鼻粘膜誘発試験の実際

鼻粘膜誘発試験はアレルギー性鼻炎の原因抗原を詳細に決定する上で重要である。たとえば、RIST や RAST でアレルギーが強く疑われても鼻症状がない症例や、血液検査でアレルギー陰性であってもくしゃみ、水性鼻漏、鼻閉の3主徴を示す症例も存在する。そのような場合、鼻粘膜における局所アレルギーの有無を検査する必要がある。ハウスダストの鼻内誘発試験の結果は鼻アレルギー検査の結果を78%の確率で予測できるとの報告もある<sup>5)</sup>。鼻粘膜誘発試験では抗原を鼻内に入れ、その後の5分間における鼻症状の有無を検査する。

誘発試験実施前に、もしも患者が抗ヒスタミン薬、化学伝達物質遊離抑制薬、局所および経口ステロイド薬や自律神経作用薬などを服用していた場合には、薬剤による反応の抑制があるので、wash-outが必要となる。自律神経作用薬は1日間、他は3～7日間、新しい抗ヒスタミン薬で持続的に作用するアステミゾールは2～3週間の休薬を必要とする。休薬によって症状が増悪する場合には临床上の判断で期間を加減する必要がある<sup>6)</sup>。検査時期については、花粉症では抗原花粉の飛散時期に強い反応が出るが、それ以外では反応が陰性化することもある。これは鼻粘膜表層の肥満細胞数の減少、粘膜の刺激過敏性が低下することが影響したためと考えられている<sup>6)</sup>。空気が乾燥する冬季においては、鼻粘膜の粘液層が乾燥するため、誘発反応が陰性化することがある。誘発反応は濾紙に染み込んだ抗原成分が粘液層に溶出して初めて反応が起こるからである。このような場合には、事前に鼻粘膜に生理食塩水を噴霧する必要もある。また、反応の日内変化もあるので、誘発試験は午後から夕方にかけて実施することが推奨されている<sup>6)</sup>。

誘発試験の実際については、

- (1) まず、鼻腔内に鼻汁が貯留していれば、鼻粘膜に刺激を与えないように注意して吸引する。
- (2) 両側下鼻甲介の前端のやや後方に対照用濾紙ディスク（直径3mmの円形濾紙）を置き、非特異的の反応がないことを確認する（図1）。下鼻甲介の最前端は粘膜が扁平上皮化生を起し、上皮層の肥満細胞が減少している可能性があるため避けるべきである。両側下鼻甲介に濾紙を置いた方が安定した反応を得ることができる。
- (3) 挿入後5分間における、①くしゃみの発作回数、搔痒感の有無、また鼻鏡所見での②鼻汁分泌の有無、③下鼻甲介粘膜の腫脹、蒼白の有無、について記録する。判定は、症状のいずれか2項目以上が陽性であれば誘発試験陽性

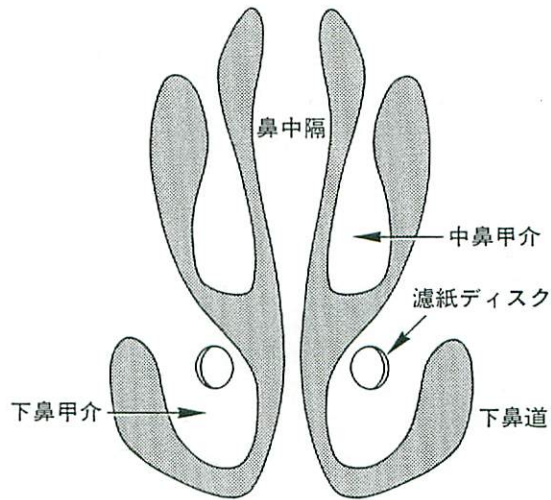


図 1. 鼻粘膜誘発試験での濾紙ディスクの置く位置

表 2. 鼻粘膜誘発試験の判定基準

+++	++	+	±	-
症状 3 つ 特にくしゃみ 6 回以上	症状 3 つ	症状 2 つ	症状 1 つ	0

症状 3 つ：(1)くしゃみ発作・鼻搔痒感，(2)下鼻甲介粘膜の蒼白腫脹，(3)水性分泌

(+)とする。症状の 3 項目がそろい，くしゃみの回数が 5 回以下なら (++) で，6 回以上なら (+++) と判定する (表 2)。対照ディスクを挿入した段階で陽性反応があれば，非特異的反応が起こったことを意味し，この時点で誘発試験は中止し，日を改めて試験を行う必要がある。非特異的反応は挿入直後に起こり，くしゃみはあっても鼻汁増加が少ないなどの特徴がある。一般的に 10% で非特異的反応が起こるが，10 歳以下の小児では 17% とくに非特異的反応が誘発されやすいので<sup>6)</sup>，濾紙ディスクの鼻内挿入には注意が必要である。

(4) 対照ディスクを除去後，抗原ディスクを同様の位置に置く。

- (5) 挿入後5分間で、判定を行う。反応は一般的に5～10分でピークを迎えるが、5分以降に陽性反応が出現することは少ないので、日常臨床の場では5分後での判定が便宜上勧められている<sup>6)</sup>。

抗原ディスクは対照用濾紙ディスクに一定量のハウスダストエキス(250 $\mu$ g/ディスク)を染み込ませたものであり、鳥居薬品株式会社から市販されている。しかし、販売されている抗原ディスクはハウスダストとブタクサの2種類のみであることが大きな欠点であり、他の抗原に対する誘発試験を施行するためには、皮内反应用的抗原エキスを対照濾紙ディスクに染み込ませたものを鼻粘膜に付着させて反応をみる必要がある。皮内反应用的エキスは50%グリセリン溶液のため、刺激があり誘発試験には不向きである<sup>6)</sup>。また、鼻粘膜に刺激を与えないようにディスクを挿入するためには、熟練した耳鼻咽喉科的操作を要することも普及の妨げの一つと考えられる。

### 鼻粘膜過敏性試験の実際

アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜は抗原のみにとどまらず、化学伝達物質、神経伝達物質、あるいは物理的刺激に対して過剰に反応する。この非特異的過敏性の亢進の程度はアレルギー性鼻炎の重症度と相関する<sup>7)</sup>。アレルギー性鼻炎の患者では、検査可能な抗原の種類には制限があるが、鼻粘膜での誘発試験を比較的安全に施行することができる。しかし、気管支喘息患者においては、抗原誘発試験の実施には少なからず危険を伴い、アストグラフ法<sup>8)</sup>などの過敏性試験を抗原誘発試験の代用として診断に用いている点とは大きな隔りがある。現在、臨床応用可能な鼻粘膜の過敏性試験には、ヒスタミン誘発試験、メサコリン誘発試験、ノルアドレナリン誘発試験などが知られている。いずれも化学伝達物質や神経伝達物質に対する鼻粘膜の局所症状を調べる検査であるが、これらの多くは目的を持った研究手段と考えた方がよい。したがって、個々の検査方法も確立したものではない。とくにノルアドレナリン誘発試験は鼻粘膜の腫脹程度によって結果が影響されるため、再現性の点で問題がある。

ヒスタミン誘発試験は、緩衝生理的食塩水で希釈した塩酸ヒスタミン10～100 $\mu$ Lを直接あるいは濾紙に浸して下甲介粘膜に乗せ、一定時間内における鼻症状を観察する。ヒスタミンに対する鼻粘膜の感受性(sensitivity)と反応性(reactivity)を検査することが目的となる。感受性とは薬剤によって鼻粘膜に初めて反応が誘発されるための閾値量であり、反応性とは薬剤投与によって誘発された鼻粘膜反応の



変化の程度を示す。ヒスタミンに対する感受性亢進 (hypersensitivity) を検査するためには、 $10\sim 10,000\ \mu\text{g}$  の塩酸ヒスタミンの10倍希釈系列溶液を用い低濃度のもより順に鼻粘膜に投与し、くしゃみ発作が出現する時のヒスタミン濃度を被検者のヒスタミン閾値とする。得られたヒスタミン閾値はアレルギー性鼻炎患者や潜在性のアレルギー性鼻炎患者では低下し、しかもその程度は鼻炎の重症度と相関することが知られている<sup>7)</sup>。ヒスタミンに対する反応性亢進 (hyperreactivity) を調べる場合は、一定濃度のヒスタミン溶液 ( $100$ あるいは  $1,000\ \mu\text{g}/100\ \mu\text{L}$ ) を鼻粘膜に投与し、一定時間内に生じるくしゃみ回数、鼻汁分泌量、鼻閉の程度などを定量する。ヒスタミンを鼻粘膜に投与すると、血管に直接作用して鼻閉を引き起こす。また、三叉神経終末の受容体に作用して種々の自律神経反射を引き起こし、くしゃみや鼻汁分泌反応を引き起こす。誘発されたくしゃみ反射と鼻汁分泌反応の定量は、一定時間内に生じたくしゃみ反射の回数と鼻汁分泌量を測定する。分泌量は外鼻孔より流出する鼻汁をスピッツ管に採取するか、鼻腔内も含めて吸引採取することで計測する。また、鼻閉の評価は鼻腔通気度計を用いて計測する。ヒスタミン溶液を点鼻する方法はヒスタミン溶液が鼻粘膜に接触した面積などで刺激量が変わるため、再現性に問題がある。そのため、濾紙片にヒスタミン溶液を滴下して、下甲介粘膜に置く方法もある<sup>9)</sup>。ヒスタミン誘発試験におけるくしゃみの閾値亢進は三叉神経などの知覚系の過敏性を示し、また鼻汁分泌亢進は鼻汁分泌反射の求心路、遠心路、効果器を含めた総合的な過敏性を示し<sup>9)</sup>、それぞれの反応亢進に対する解釈は異なる。

メサコリンを鼻腔内に投与すると低濃度では鼻腺に直接作用して鼻汁分泌が亢進し、高濃度では鼻粘膜の腫脹が誘発される。一般的なメサコリン刺激は  $6\text{mg}/\text{mL}$  の生食溶液を  $100\ \mu\text{L}$  点鼻し、 $10\sim 15$ 分間の鼻汁分泌量を測定する。分泌鼻汁は自然流出鼻汁の採取定量、鼻腔内鼻汁を吸引採取して定量などを行い測定する<sup>9)</sup>。鼻粘膜の腫脹を指標とする場合は、 $0.049\text{mg}/\text{mL}$  から  $25\text{mg}/\text{mL}$  までの段階的に倍々濃度のメサコリン生食溶液のエアロゾルを1分間低濃度から吸入させていき、オツシレーション法で連続的に鼻腔抵抗値を測定する方法もある<sup>10)</sup>。メサコリンによる鼻汁分泌反応は抗コリン薬の投与によりほぼ消失することより、鼻腺の肥大増殖や鼻腺表面のアセチルコリン受容体の数を反映する<sup>11)</sup>。アレルギー性鼻炎患者ではメサコリン鼻汁分泌反応は亢進し、その程度は重症度に相関することが報告されている<sup>11)</sup>。また、鼻過敏症患者のメサコリン誘発試験の感受性は高齢になるにつれて低くなり、反応性は高くなることが報告されている<sup>10)</sup>。

## 文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：「鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー改訂第4版」2頁，ライフサイエンス・メディカ，東京，1999.
- 2) 今野昭義，沼田 勉，寺田修久 ほか：アレルギー性鼻炎とケミカルメディエーター. アレルギー科 **9**：308, 2000.
- 3) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：「鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー改訂第4版」3頁，ライフサイエンス・メディカ，東京，1999.
- 4) 今野昭義：鼻過敏症ーその病態と臨床ー. モノグラフ. 千葉，96頁，1996.
- 5) 森本賢治，斉藤博子，成田慎一郎 ほか：小児鼻アレルギーの臨床的検討. 日耳鼻 **96**：421, 1993.
- 6) 奥田 稔：鼻抗原誘発テストの実際. アレルギーの領域 **5**：859, 1998.
- 7) 浜口富美，鷗飼幸太郎，原田 泉 ほか：小児の潜在性鼻アレルギー患者の鼻粘膜過敏性と鼻汁中ヒスタミン量. 日耳鼻 **86**：652, 1983.
- 8) Takishima T, Hida W, Sasaki H *et al* : Directwriting recorder of the dose-response curve of the airway to methacholine. Chest **80**：600, 1981.
- 9) 今野昭義：鼻過敏症ーその病態と臨床ー. モノグラフ. 千葉，125頁，1996.
- 10) 武安陽子：鼻過敏性の年齢変化および性差. 日耳鼻 **91**：928, 1988.
- 11) Asakura K, Enomoto K, Ara H *et al* : Nasal responsiveness to methacholine stimulation in allergic rhinitis patients. Arch Otorhinolaryngol **239**：273, 1984.