

秋田県におけるスギ花粉の血清疫学的研究

笹 嶋 肇* 原 田 誠三郎* 森 田 盛大* 井 谷 修**

I 緒 言

近年におけるスギ花粉症患者は、井上たち¹⁾の血清中のスギ花粉特異的 IgE 抗体を指標とした検討によると、この 10 年間で 4 倍に増加している。我々は、前報²⁾で、秋田県内一般住民のスギ花粉特異的 IgE 抗体の保有率は 56 年度からみる限り年々増加傾向を示し、その平均保有率は 21.5% であったこと、及び、地域別抗体保有率では海岸平野部よりも山間部の方が高かった事を報告した。

今回は、由利組合総合病院との共同研究により秋田県由利郡東由利町住民を対象として、スギ IgE 抗体の保有調査を行った結果、性別および中高年齢者の抗体保有率と発症に関して興味ある若干の知見を得たので報告する。

II 材料と方法

A. 被検血清

1988 年 7 月 5 日から 8 月 23 日にかけて、秋田県由利郡東由利町の住民 2579 名 (男 1109 名, 女 1470 名) から 8 地域に分けて採血した血清を用いた。表 1 に採血月日と採血地域及び対象者数、図 1 に採血地域毎の年齢構成を示した。

B. スギ花粉特異的 IgE 抗体の測定

1. RAST キットによる標準血清の検定

スギ花粉特異的 IgE 抗体の測定は阪口たち³⁾の蛍光 ELISA 法によった。この際、スギ特異的 IgE 抗体量を求めるには標準血清が必要になるが、キットの標準血清 (リファレンス血清) はスギ花粉症患者の血清を用いていない。このため、当所保存血清 (-20℃ 保存) を用いて Phadezym RAST キット (シオノギ製薬) で検定したものを蛍光 ELISA 法における標準血清とした。表 2 に検定結果を示した。

表 1 被検血清の対象者区分

採血箇所	採 血 月 日	対象者(人)	男(人)	女(人)
A	7 / 5 - 8 / 5	221	95	126
B	7 / 6 - 8 / 8	143	63	80
C	7 / 7 - 7 / 8	403	138	265
D	7 / 11	86	37	49
E	7 / 12 - 8 / 23	783	316	417
F	7 / 15 - 8 / 19	400	196	204
G	7 / 18	161	62	99
H	7 / 19 - 8 / 9	432	202	230
合 計		2,579	1,109	1,470

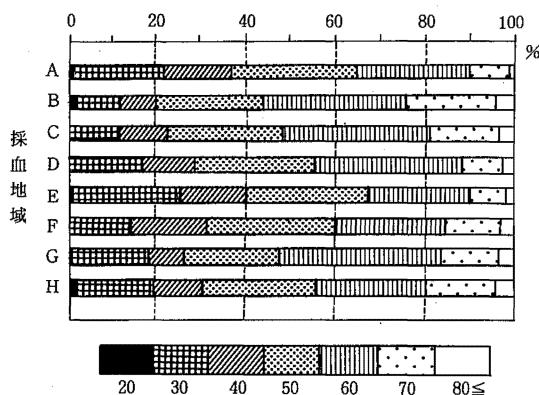


図 1. 採血地域別年齢分布

2. FU 値のプレート間補正

プレート毎に標準曲線 (2 次回帰式) を作成し蛍光 ELISA 法の蛍光単位 (FU 値) から Phadebas Rast Unit (PRU/ml) を求め、さらに RASTsore に分類した。なお、17.5 PRU/ml を示す標準血清が得られなかつた。

*秋田県衛生科学研究所 **由利組合総合病院耳鼻咽喉科

表2 標準血清の検定方法
(1) Phadezym Rast Kit の結果

REFERENCE	PRU/ml	OD	RASTscore
A	17.50	1.641	4
			3
B	3.50	1.139	2
			1
C	0.70	0.342	0
D	0.35	0.292	

REFERENCE: リファレンス血清
OD: Optical density

(2) 標準血清のOD値及びFU値

希釈倍数	PRU/ml	OD	FU
×1	(=3.50)	1.199	1,979
×15	(=0.70)	0.332	388
×30	(=0.35)	0.289	199

FU: 蛍光単位

(3) 標準血清の検定 (PLATE No. 1)

当所保存血清	F U	F U 値 の score 換算値	Phadezym RAST 法
1	16	0	0
2	15	0	0
3	7	0	0
4	107	0	0
5	1	0	0
6	316	1	1
7	1,332	2	2
8	1,049	2	2
9	1,503	2	2
10	1,378	2	2
11	3,080	3≤	4
12	1,979	3≤	3
13	2,213	3≤	3
14	3,139	3≤	3
15	2,875	3≤	3

たため、被検血清のスギ花粉特異的 IgE 抗体値は 0 ~ 3.5 PRU/ml 以上の 4 段階で表し、表 3 のように区分した。なお、酵素標識抗体 (β-galactosidase 標識抗 IgE 抗体) は、Phadezym RAST キットのものを 40 ~ 80 倍に希釈して用いた。図 2 にプレートと酵素標識抗体濃度の違いによる標準曲線を示した。

また、測定はすべて 2 重測定で行い、0.7 PRU/ml (RAST score 2) 以上を陽性とした。

3. 統計解析

比率の差の検定は χ^2 検定で行った。

表3 PRU/ml と RAST による判定規準

PRU/ml	RAST score	判 定
0.00~0.35	0	陰 性
0.35~0.70	1	疑 陽 性
0.70~3.50	2	陽 性
3.50~	3 ≤	陽 性

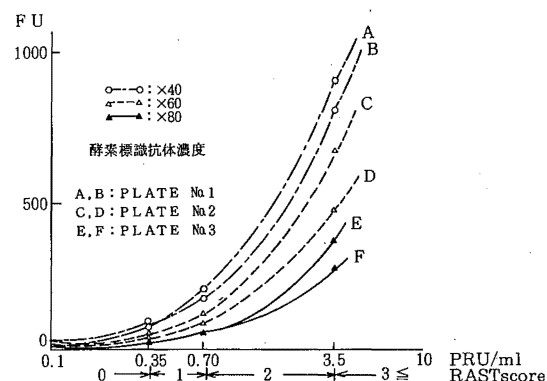


図2. 標準血清によるFU値補正

III 結 果

A. 性別・年齢別陽性率分布

対象者 2579 名について行ったスギ花粉特異的 IgE 抗体の検査結果を図 3 に示した。対象者全体の抗体陽性率は 11.87% であった。また、年齢別 (5 歳刻み) にみると 30 歳代が 26.64% でピークを示し、以下 35 歳代の 25.98%, 25 歳代の 23.81% の順であった。性別では、男性が 16.95% および女性が 8.03% で、男性が女性より有意 ($P < 0.01$) に抗体陽性率が高くほぼ 2 倍の値を示した。

これを年齢別 (5 歳刻み) でみると図 4 のごとく、25 歳代、75 歳代、85 歳代及び 90 歳代を除きいずれも男性の陽性率が女性より高率であり、特に 40・45・50・

55・60・65の各年代では有意差があった。

また、10歳刻みでみてみると、図5のごとくであり、30～60歳代で男性の陽性率が女性より有意に高率であった。男女比を年齢別（10歳刻み）にみると、20歳代が0.33、30歳代が1.36、40歳代が2.28、50歳代が3.02、60歳代が4.51であり30歳代から60歳代にかけて顕著に男女比が上昇していた。なお、80～90歳代は80歳代以上に分類した。

B. 加齢による RASTscore 分布率の変化

RASTscore を 0・1・2・3 以上の 4 段階について年齢群別にその構成比率の変化をみたのが図6である。

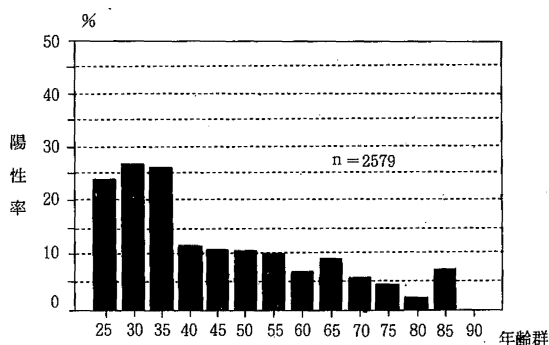


図3. 年齢群別抗体陽性率分布

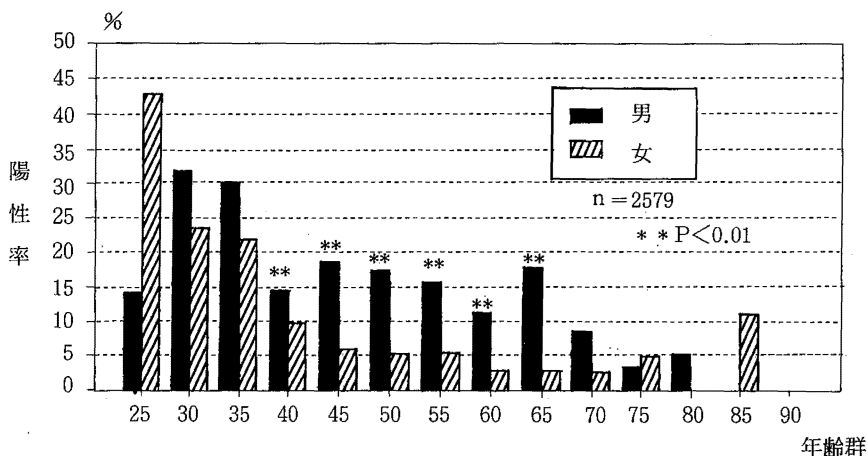


図4. 性・年齢群別抗体陽性率分布
(5歳刻み)

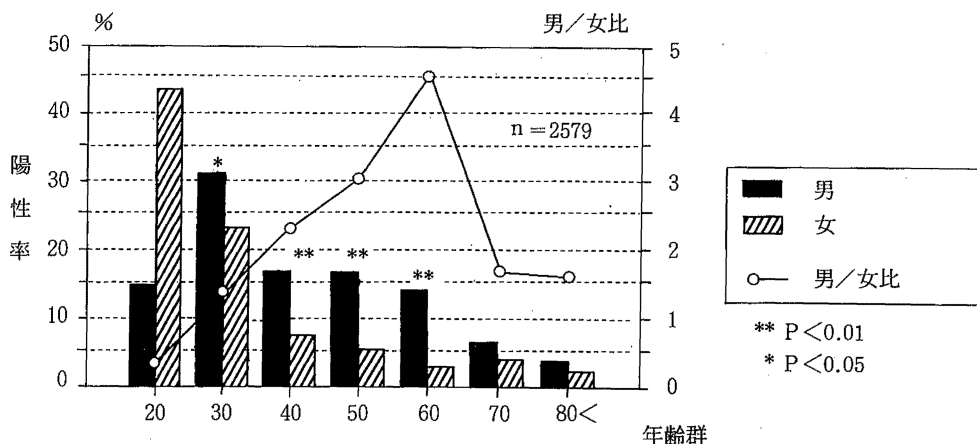


図5. 性・年齢群別抗体陽性率分布
(10歳刻み)

これによると、RASTscore 3以上の分布は20歳代をピークとして加齢と共に減少しているが、RASTscoreは30歳代にピークがありその後は加齢に伴って減少している。そして、30歳代以降ではRASTscoreの高いほうから順に減少している。

C. 採血地域による抗体陽性率の変化

採血地域による抗体陽性率の違いをみた結果を表4に示した。7.94%から14.46%の範囲で変動がみられるが統計的な有意差はなかった。この地域差は主として年齢構成の違いにあった。しかし、例数の少ない20歳代および80歳代を除いて各年代の陽性率のバラツキを重み付き標準偏差(SDi)の値でみると、30歳代が2.84、40歳代が3.23、50歳代が2.87、60歳代が3.08、70歳代が3.08であり、30歳代での変動に対して40～70歳代での

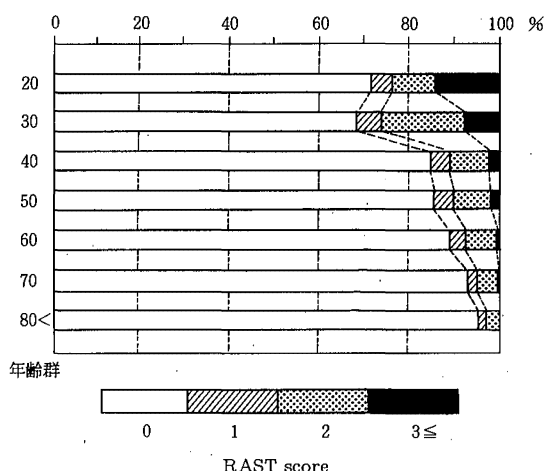


図6. 加齢によるRAST scoreの変化

表4

採血地域別陽性率分布

採血地域	陽性率 (%)	年代別抗体陽性率 (%)						
		20	30	40	50	60	70	80≤
A	9.05	33.33	26.09	6.06	8.20	0.00	0.00	0.00
B	11.89	66.67	30.00	12.50	17.65	6.67	3.45	20.00
C	7.94	0.00	20.83	6.82	9.62	5.38	1.56	7.69
D	9.30	0.00	26.67	20.00	4.35	3.57	0.00	0.00
E	14.46	16.67	27.87	12.84	9.23	9.52	9.68	0.00
F	12.25	0.00	29.31	13.04	8.85	10.10	6.25	0.00
G	13.04	0.00	20.00	15.38	17.65	8.62	4.76	20.00
H	12.27	12.50	25.64	8.51	11.93	10.48	5.97	0.00
SDi	2.31		2.84	3.22	2.87	3.08	3.08	

SDi : 重み付き標準偏差, rij : i 列 j 行目の陽性者数, nij : i 列 j 行目の対象者数, $Ri = \sum rij$, $Ni = \sum nij$
 $SDi = \sqrt{\sum ((rij/nij) - Ri/Ni)^2 \cdot nij/Ni}$

変動が比較的大きい結果となった。この事は、例えばA地域の場合を年齢構成から見ると20～30歳代の対象者数は陽性率の最も高いE地域に次いで高く、この20～30歳代の陽性率は26～27%で両地域でほぼ同じ値になっているが、A地域の40歳代以上の陽性率がE地域の約半分であるため、全体では6番目の9.05%と低い値となっている事の原因になっている。また、どの採血地域でも男性の方が女性より抗体陽性率が高かった。

D. 外来患者の性・年代別分布

表5に由利組合総合病院の1988年4月における東由

利町を含む本荘由利地区のスギ花粉症患者を性別および年代別に示した。これによれば、0歳代を除いて男性が多く、率では男性の28.1%に対して女性が71.9%と有意に高く($P < 0.001$)、特に20歳、30歳代及び40歳代の女性ではそれぞれ80.56% ($P < 0.01$)、74.65% ($P < 0.01$)、65.22% ($P < 0.05$)で男性より有意に高かった。

IV 考 察

スギ花粉症はI型アレルギーに分類され、その発生病機

表5 スギ花粉症患者（性・年代別）

年 代	男	女	小 計
0～ 9	2	1	3
10～19	7	10	17
20～29	7	29	36
30～39	18	53	71
40～49	8	15	23
50～59	3	5	8
60～69		2	2
70～			
計（人）	45	115	160
比率（％）	28.1	71.9	100

序の中心はIgE receptorをもつ肥満細胞でありIgE抗体産性は抗原の種類や遺伝的因子⁴⁵⁾・環境因子⁶⁷⁾⁸⁾等の様々な因子によって支配されているが、この抗体産性能は老化によって低下すると考えられている。スギ花粉に対する抗体産性はスギ花粉の時間的・空間的飛散状況と密接な関係があるが、この関連因子としてディーゼル排出微粒子がマウスのスギ特異的IgE抗体産性にadjuvant作用を示すことを村中たち⁹⁾は報告している。いずれにしてもスギ花粉のように環境中に広範囲に分布するアレルゲンの場合には抗原暴露人口が多く、従って、その影響は極めて大きい。

今回我々は、東由利町住民（人口5827人）の約44%にあたる2579名を対象として血清中のIgE抗体の保有状況を調査したが、主に30歳以上を対象にした一般住民検診時の血清を用いたため主に30歳以上に限られている。従って主に30歳以上を対象にして解析をすすめた。

まず、検査方法についてみると、今回はRI等の設備を必要とせず、また測定感度も同等に高く、しかも一度に多量の測定が可能な蛍光ELISA法を用いた。標準血清は17.5 PRU/mlの値を示すものはなかったが、一般的に陽性判定基準が0.70 PRU/ml以上（RASTscore 2以上）であることを考慮すること、0～3.5 PRU/ml（RASTscore 3）以上の4段階で判定して差し支えないと思われた。また、検定済みの標準血清を用いた曲線回帰による補正を行えば、抗体の定量的な測定も可能であると考えられた。

今回のスギ特異的IgE抗体の年齢群別陽性率のピークは30歳代の約26%であったが、20歳代を除く30歳代以降では男性の方が女性よりも抗体陽性率が高く、特

に30～60歳代では統計的に有意であった。また、30～60歳代の間では男女比が加齢に伴い上昇し、特に60歳代においては、4.51と非常に高かった。

年代別の抗体保有に関して高齢者を調査した相川たち¹⁰⁾は総IgEの幾何平均は71.4 IU/mlであったが、50歳代が60歳代及び、70歳代より高い値を示し、また、男性の方が有意に女性より高い値を示したと報告している。また、Kisimotoたち¹¹⁾の調査では60歳以上と60歳未満では有意差がみられなかった。一方、総IgEは抗原特異的IgEとの間には直接的相関が見い出されていないが、この抗原特異的IgEについて榎本たち¹²⁾は20歳代がピークでその後加齢に伴って減少していることを報告している。また、今回の調査では加齢により高RASTscoreは加齢と共に減少した。この事も榎本たち¹²⁾の報告とほぼ一致する。

抗体の保有状況を採血地域別にみた結果、地域差がみられたが、これは年齢構成の違いが大きく影響しているものと考えられた。20～30歳代での抗体陽性率の変動は少なかったのに対して40歳代以降の中高齢者の変動が大きいことが考えられたが、この原因は、40歳代以降の男性のなかには比較的花粉飛散量の多い関東地方への季節労働者としての就業年数の長いものが含まれていたためと考えられた。

一方、相原たち¹³⁾は、① 外来患者のうち季節性の症状を示すものを顕性スギ花粉症、RASTまたは皮内反応が陽性でも季節性の症状を示さぬものを潜在性スギ花粉症に分類し、② 顕性患者は女性に多く、逆に潜在性患者は10歳代を中心に男性に多いこと、③ 30歳代以降では顕性患者が潜在性患者より多く、しかし男女の発症比率からみると30歳代以上としてはスギ特異的IgE抗体陽性者は女性の方が多いことなどを報告している。

しかし、③については30歳代以降の男性にスギ特異的IgE抗体陽性者が多かったという我々の調査結果と相異していた。

このため、今回我々が調査した東由利町を含む地域診療地域とする由利組合総合病院の1988年における外来スギ花粉症患者の内訳を見てみたが、表7に示したように、性別では女性が男性の2.6倍を占め、年齢別では10～30歳代が全体の77.5%を占め、30歳代の女性が最かった。これは、外来患者では30歳代にピークがあり、性別では女性が男性の2倍を占めたという坂口たち¹⁴⁾の外来患者について行った成績とほぼ同様の傾向を示している。

これらのことから、少なくとも今回対象とした東由利町では全体の陽性者が男性に多かったことから推定すると30歳代以降においても潜在患者が顕性患者よりかなり多い可能性があると考えられた。

一方、アレルギー発症と抗体陽性レベルの関係については、症状の無い者でもアレルゲンに対して感作を受けていれば抗体陽性を示すので、陽性所見のみから正確なアレルゲンを検索するには多少問題がある。そこで、無作意集団の中で、どの程度の陽性者が出現するのかについて検討しておくことは、原因アレルゲンを RAST 検査から評価したり、アレルゲン特異的 IgE 抗体を持っているが、症状を示さない群を理解する上で重要である¹⁵⁾。

抗体を保有しながら症状を示さない群については、東京都内某事業所の 20 歳代の従業員約 2000 人のスギ特異的 IgE 抗体とスギ花粉症症状の保有状況を調べた結果、抗体強陽性でも無症状の者が 40% もいたと報告¹⁶⁾し、また、May¹⁷⁾ は食物アレルギーにおいて asymptomatic hypersensitivity と称する RAST 陽性でアレルギー症状を示さない群を確認している。

このことから、アレルギー発症と抗体陽性レベルの関係を検討する必要がある。

V ま と め

秋田県東由利町の一般住民の約 44% を対象としたスギ特異的 IgE 抗体の調査結果以下の事がわかった。

1 全体の抗体陽性率は 11.89% であったが、男性が 16.95% 女性が 8.03% と約 2 倍の抗体陽性率を示した。年代別では 30 歳代にピークがあり、加齢に伴って減少した。

2 同一年代を 5 歳刻みでみると男女共に年代による抗体陽性率の違いはなかった。

3 RASTscore は加齢に伴い高いほうから減少する傾向を示した。

4 採血地域の違いにより抗体陽性率は 7.94% から 14.46% のバラツキがあり主な原因は年齢構成の違いであったが、20～30 歳代に比較して 40 歳代以上のバラツキが大きかった。

5 抗体陽性でありながら症状を示さない者は男性に多く、30 歳以上においてはこの群がかなり多いことが推定された。

稿を終えるに当たり、ご指導とご協力をいただきました国立公衆衛生院衛生微生物学部長の井上栄先生と阪口雅弘先生及び東由利町の担当各位に深謝いたします。

なお、本稿の要旨は第 39 回日本アレルギー学会総会において報告した。

文 献

1) 井上栄たち：スギ花粉症の血清疫学調査-IgE 抗体保有者の近年における増加-、医学のあゆみ、138、285-

286 (1986)

2) 原田誠三郎たち：秋田県内一般住民のスギ花粉特異的 IgE 抗体保有状況とスギ花粉の空中飛散状況について、秋田県衛生科学研究所報、31、91-95 (1987)

3) 阪口雅弘たち：蛍光 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay による抗スギ花粉 IgE 抗体の測定、アレルギー、35、233-237 (1986)

4) Sasazuki T, et al : MHC-linked immune suppression genes and antigen-specific suppressor T cells in man, Progress in Immunology, 5, 949-958 (1984)

5) 笹月健彦：アレルギーと免疫遺伝学、Current Insights in Allergy, 1, 3-5 (1986)

6) 西村泰治たち：スギ花粉抗原に対するヒトの IgE 免疫応答の遺伝的支配、医学のあゆみ、128 (11)、88-91 (1984)

7) 馬場実：食生活の変化、アレルギーの臨床、103、101-103 (1989)

8) 小屋二六たち：初発時における気管支喘息予後の推定-第 3 編 個人内因子・環境因子が重症化へ与える関連性について-、アレルギー、37 (5)、265-273 (1988)

9) Muranaka, et al. : Adjuvant activity of diesel exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice., J Allergy Clin Immunol, 77, 616-623 (1986)

10) 相川恵子たち：高齢者の免疫機能に関する研究、石川県衛生公害研究所年報、25、380-383 (1988)

11) Kisimoto S, et al. : Age-related changes in the subsets and functions of human T lymphocytes, J Immunol, 121, 1773-1780 (1987)

12) 榎本雅夫たち：樹木花粉と鼻アレルギー (第 6 報)、耳鼻臨床、8、1333-1337 (1986)

13) 相原康孝たち：スギ花粉による感作と発症、耳鼻咽喉、60 (4)、315-319 (1988)

14) 坂口幸作：アレルギー検査からみたスギ花粉症患者の特徴、耳鼻臨床、79 (7)、1081-1087 (1986)

15) 榎本雅夫たち：樹木花粉とアレルギー (第 3 報)、基礎と臨床、19 (4)、399-402 (1985)

16) 鈴木修二たち：都内某事業所 3 集団における抗スギ花粉 IgE 抗体価と花粉症症状、アレルギー、36、587 (1987)

17) May C. D. et al. : Adverse reactions to food due to hypersensitivity. In "Allergy, principle and practice" (ed. by Middleton, E. jr., Reed, C. E. and Ellis, E. F.), The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1159-1171 (1978)