

ハチ刺傷 5 例におけるハチ特異的 IgE 抗体価の 2 年間の推移

関西医科大学公衆衛生学教室

小野聡子 吉田宗弘 中園直樹

最近 6 カ月以内のハチ刺され経験がある男性防疫作業員 5 名（年齢：24～50 歳）について、3 種のハチ特異抗体（honeybee, wasp, yellow jacket）価の変化を 2 年間追跡した。初回調査時のハチ特異抗体は全員陽性であったが、抗体価はクラス 2～5（0.70～99.9 U A/ml）の範囲で個人差を認め、刺されたハチの種類とは異なる抗体価の上昇も認められた。追跡期間中に再度ハチに刺された 1 例は抗体価の上昇が観察された。期間中にハチに刺されなかった 4 例中、3 例は 3 種の抗体価がすべて経時的に低下したが、血清総 IgE 濃度の高い 1 例はいずれの抗体価も増減を繰り返しており、総 IgE 濃度は抗体価の変動に影響する要因と推測された。期間中の抗体価の低下量より、血清総 IgE 濃度が低い 4 例では、ハチ特異抗体価の生物学的半減期を 6～12 カ月と推定した。

Key words: biological half-life — hymenoptera sting — total serum IgE — venom-specific IgE

はじめに

わが国ではハチ刺されによる死亡が年間約 40 例報告されている¹⁾。ハチ刺されによる症状には、ハチ毒の直接作用によるものと、ハチ毒アレルギーによるものがあり、死亡例につながるアナフィラキシーショックを起こすのは主にハチ毒アレルギーによるものである。このアレルギーは主に I 型アレルギー反応であり、その診断基準の一つとしてハチ特異的 IgE 抗体の存在がある²⁾³⁾。ハチ毒中の主な抗原は、ホスホリパーゼ A₂、ヒアルロニダーゼなどの酵素類であり、ハチに刺されるとこれらに対する特異的 IgE 抗体が産生され感作が成立する⁴⁾⁵⁾。ただし、特異抗体の産生と消長には、様々な遺伝的、環境的要因の関与が示唆されており^{6)–9)}、ハチ刺されによる特異的 IgE 抗体の産生と消長も個人差が大きいと推測されるが、ハチ刺されの場合、抗原（ハチ毒）への曝露時期が明確であることから、抗体産生の経緯をみる上でのひとつのモデルになる可能性が考えられる。

本報告は、ハチ刺され後のハチ特異的 IgE 抗体の推移とその背景を観察する目的で、最近 6 カ月以内にハチに刺された経験のある男性防疫作業員 5 人を対象にして、ハチ特異的 IgE 抗体価の消長を 2 年間にわたっ

て観察した結果を述べるものである。

対象および方法

1994 年 11 月に行った定期健康診断を受診した大阪府ペストコントロール協会所属の防疫作業員約 200 名の中で、最近 6 カ月以内にハチ刺され経験があり、調査への協力を了承した男性 5 人（年齢 24～50 歳）を調査対象とした。

健診時に初回調査として、総 IgE 濃度とハチ特異抗体価測定のために採血を行うとともに、ハチ刺されの既往に関する質問を行った。質問では、もっとも最近のハチ刺されに関して、①経過時間、②刺したハチの種類と数、③刺された部位と数、④症状、過去のハチ刺されすべてに関して、①回数、②ハチの種類、をたずねた。また、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息の既往を確認し、いずれかを認めた場合を「アトピー素因あり」とした。なお、ハチの種類に関しては、ミツバチ、アシナガバチ、スズメバチ、その他、不明の中から選択させた。

初回調査から、6 カ月、1 年、および 2 年後に追跡調査を行った。追跡調査においては、初回調査以降のハチ刺されについて質問し、採血を行った。

採取した血液について、血清総 IgE 濃度、および honeybee, wasp, yellow jacket 抗原に対する特異的 IgE 抗体価を CAP 法にて測定した。ハチ特異的 IgE

Received: May 29, 1997

Accepted: September 5, 1997

Abbreviation: CAP capsulated hydrophilic carrier polymer system

Table 1 Features of hymenoptera sting in 5 pest control operators at the first examination

Subjects	Age (year)	Atopic history	All past sting				Last sting			
			Frequency of sting	Species of offending insect			Time interval**** (month)	Species of offending insect	Sting location	Clinical symptoms
				Apinae	Polistinae	Vespinae				
No. 1	46	—	1	—	—	+	3	Vespinae	Hand	Local
No. 2	50	—	5	+	+	—	5	Apinae	Face	Large local
No. 3	44	—	10	—	+	+	6	Vespinae	Face and arm	Large local
No. 4	24	AD* AR** BA***	1	—	+	—	5	Polistinae	Hand	Large local
No. 5	31	AR**	20	+	+	+	3	Polistinae	Hand	Large local

* : AD : atopic dermatitis ** : AR : allergic rhinitis *** : BA : bronchial asthma.

**** : Time interval between the latest bee sting and the first examination.

抗体は、抗体価によって 0 (0.34UA/ml 以下), 1 (0.35~0.69UA/ml), 2 (0.70~3.49UA/ml), 3 (3.5~17.4UA/ml), 4 (17.5~49.9UA/ml), 5 (50~99.9UA/ml), 6 (100UA/ml 以上) の 7 クラスに分類し, クラス 2 以上を陽性とした。

なお honeybee, wasp, yellow jacket の各抗原に対する特異抗体は, 一般にはそれぞれミツバチ, アシナガバチ, スズメバチに対する特異抗体とよばれている。しかし, これらの抗原はいずれも外国製のものであり, 日本産のハチとは別種のものである。したがって本論文では, 刺されたハチの種類を論じる場合にのみミツバチ, アシナガバチ, スズメバチ (英文表記では, それぞれの亜科名の Apinae, Polistinae, Vespinae) の名称を用い, ハチ特異抗体価を論じる場合には, honeybee, wasp, yellow jacket という抗原名をそのまま用いた。

結 果

Table 1 は, ハチ刺されに関する質問に対する初回調査時の回答をまとめたものである。

No. 1 は, 初回調査の約 3 カ月前に初めて, 1 匹のスズメバチに右手を 1 カ所刺され, 痛みと腫脹が 3 日間続いた。

No. 2 は, 過去に約 5 回ハチに刺されている。もっとも最近では, 初回調査の 5 カ月前に 1 匹のミツバチに左頬を 1 カ所刺され, 腫脹が 4 日以上持続した。

No. 3 は, 過去に約 10 回刺されている。もっとも最近では, 初回調査の 6 カ月前に, 2 匹のスズメバチに眼瞼,

前額部および右前腕の 3 カ所を刺された。腫脹, 痛みは 3 日以上持続し, 初めは頭痛も伴っていた。

No. 4 は, 初回調査の 5 カ月前に初めて 1 匹のアシナガバチに右小指を 1 カ所刺され, 腫脹が約 1 週間持続し, 痛み, 発赤を伴った。

No. 5 は, 過去に約 20 回, 刺されている。もっとも最近では初回調査の 3 カ月前に, 1 匹のアシナガバチに右第 3 指を 1 カ所刺された。腫脹が約 1 週間持続し, 右腋窩のリンパ節の腫脹も伴った。この症例は, 追跡調査中に 1 匹のスズメバチに右手を 1 カ所刺され, その時も腫脹が 4 日以上持続している。

なお, アトピー素因は No.4 と 5 のみに認められ, No. 4 は調査中もアトピー性皮膚炎の加療中であった。

Table 2 に初回調査時の血清総 IgE 濃度とハチ特異的 IgE 抗体価をまとめた。5 人の対象者はいずれもハチ特異抗体が陽性であったが, No. 2 と 3 がクラス 4 以上 (17.5UA/ml 以上) であるのに対し, No. 1, 4, 5 はクラス 2 または 3 (0.70~17.4UA/ml) であり, 抗体価には大きな幅を認めた。抗体の種類をみると, No. 2 以外はいずれも 3 種類の抗体がすべて陽性であった。もっとも最近に刺されたハチの種類と, もっとも高値を示した抗体の関係をみると, ミツバチ (Apinae) に刺された No. 2 は honeybee 抗体のみが陽性かつ高値という特異的な関連を認めたが, 他の対象者では一定の傾向を認めなかった。一方, 血中総 IgE 値は, 現在もアトピー性皮膚炎の加療中である No. 4 のみが 5100 U/ml の高値を示した。

Fig. 1 は, No. 1~3 のハチ特異的 IgE の中で初回調査時に陽性 (クラス 2 以上) であった抗体価について, 2 年間の経過を示したものである。ハチ抗体価はその

Table 2 Serum venom-specific IgE and total IgE levels at the first examination

Subjects	Species of hymenoptera in last sting	Venom specific IgE (UA/ml)			Total IgE (U/ml)
		Honeybee	Wasp	Yellow jacket	
No. 1	Vespinae	5.88	2.22	3.59	530
No. 2	Apinae	47.0	<0.35	0.45	150
No. 3	Vespinae	76.9	9.92	47.9	120
No. 4	Polistinae	1.47	7.47	13.8	5100
No. 5	Polistinae	1.38	4.79	1.30	41

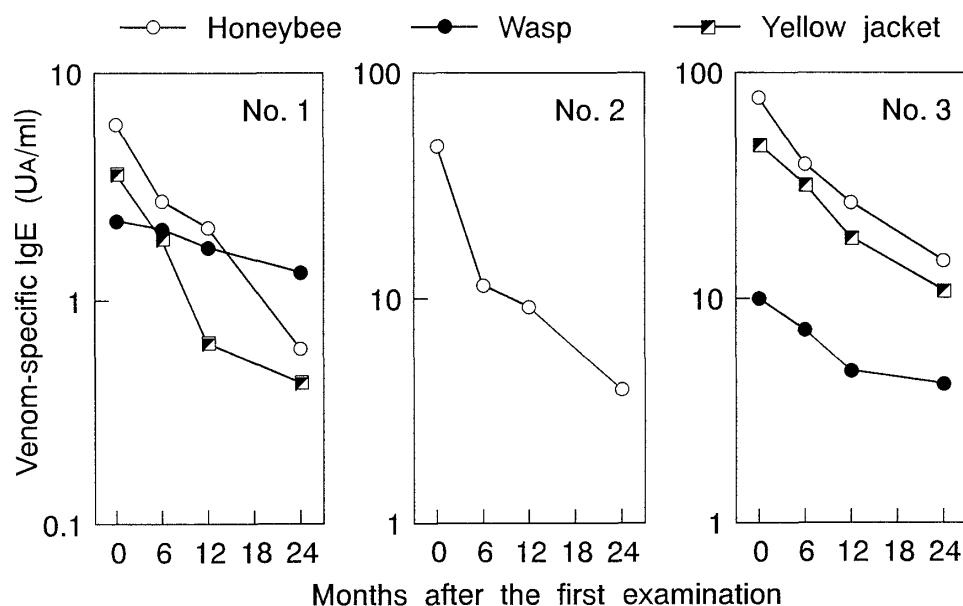


Fig. 1. Changes in venom-specific IgE levels in No. 1, 2 and 3 during 2-year follow-up.

種類にかかわらず3人とも時間につれて低下していた。なお図には示さなかったが、観察期間中の血清総IgE濃度には3人とも明らかな変化を認めなかった。

Fig. 2には、No. 4のハチ特異的IgE抗体価と血清総IgE濃度の経過を示した。観察開始時に5000U/ml以上の高値を示した血清総IgE濃度は2年後にはやや低下したが、3種類のハチ抗体価は観察期間中に増減を繰り返しており、一定の変化を示さなかった。

Fig. 3には、No. 5のハチ特異的IgE抗体価と総IgE濃度の経過を示した。3種のハチ抗体価は6カ月後の測定で低下していた。1年後の測定では、初回調査の9カ月後にスズメバチに刺された影響でいずれの抗体価も上昇していたが、2年後の測定では再び低下していた。また総IgE濃度は、1年後にいったん上昇して2年後に低下するという、ハチ特異抗体価とほぼ同様の変動を示した。

考 察

ハチに刺されると多くの場合ハチ特異的IgE抗体が産生される¹⁰⁾。この産生には個人差があることが知られているが、抗原（ハチ毒）への曝露時期が明確である点で、曝露後の抗体産生の推移を観察するひとつのモデルと考える。本調査では6カ月以内にハチに刺された対象者全員が、ハチ抗体陽性であった。そして、その推移より求めたハチ抗体価の血中半減期は後述のように、6～12カ月の範囲であった。この結果はハチ抗体価の多くが3年以内に陰性化するという過去の報告¹⁰⁾¹¹⁾を裏付けている。

ハチ刺されによる特異抗体の産生には、遺伝的要因¹²⁾¹³⁾とともに抗原刺激に関する要因、すなわち注入された毒量、刺されたハチの種類、過去に刺された回数などが関連する^{5)14)–16)}。後者の要因の中では刺された回数の影響が大きいといわれている⁸⁾¹⁷⁾。今回の5

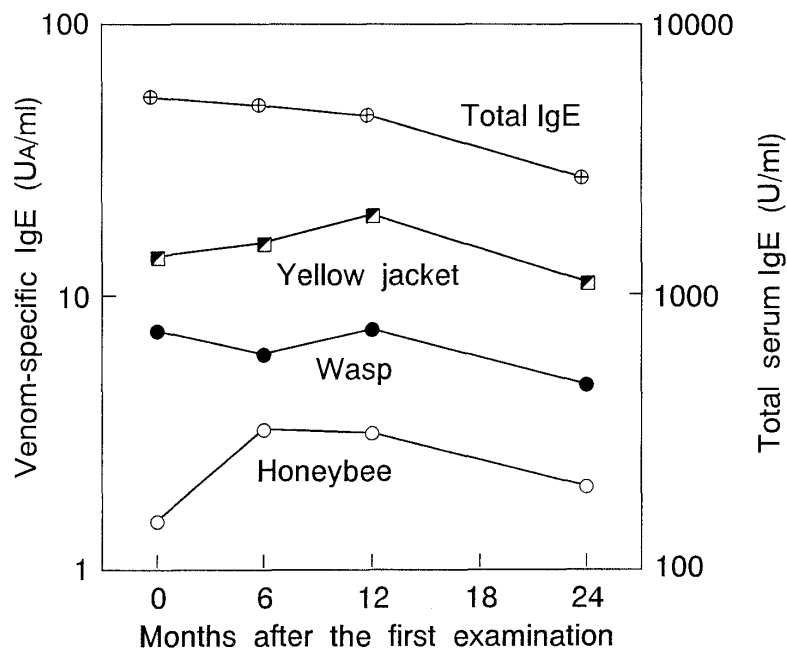


Fig. 2. Changes in venom-specific IgE and total IgE levels in No. 4 during 2-year follow-up.

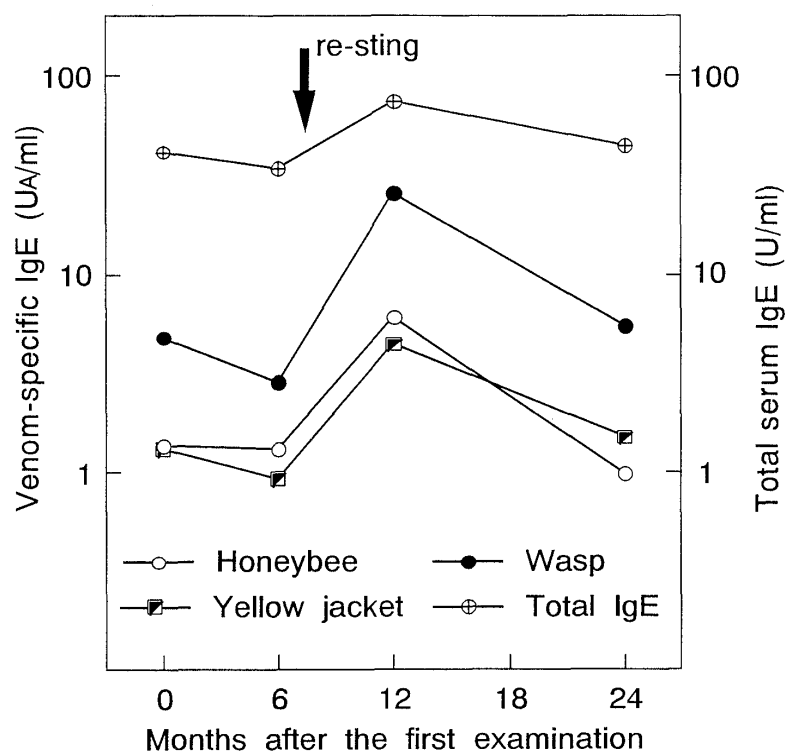


Fig. 3. Change in venom-specific IgE and total IgE levels in No. 5 during 2-year follow-up.

例について抗体価と過去のハチ刺され回数の関連をみると、ハチ刺されの既往が1回のみである No. 1と4の抗体価は No. 2と3に比べて明らかに低値であった。一

方、No. 5は毎年ハチに刺されており過去に刺された回数も最も多かったが、ハチ抗体価は No. 1, 4と同様の低レベルであった。養蜂業者のように、ハチに刺さ

れる回数が多い場合には、脱感作が生じる可能性があり¹⁵⁾¹⁷⁾、頻回に刺された方がハチ抗体価は低いと報告されている¹⁸⁾。従って、No. 5にはその影響も考えられた。

わが国において測定可能のハチ特異的 IgE 抗体は、honeybee, wasp, yellow jacket の3種で、一般にはそれぞれミツバチ抗体、アシナガバチ抗体、スズメバチ抗体とよばれている。今回の対象者について刺されたハチの種類と陽性を示したハチ抗体の種類に関連をみると、調査5カ月前にミツバチに刺された No. 2は、honeybee 抗体のみが陽性であり特異的な関連を認めた。しかし他の対象者では、過去にアシナガバチにしか刺されていない No. 4が wasp ではなく yellow jacket の抗体価が最高値であったり、過去に1回もミツバチに刺されていない No. 1と3において honeybee 抗体がもっとも高値を示すという現象が認められた。

今回、ハチ特異的 IgE 抗体は欧州産のハチに由来する抗原を使用しているが、欧州産のハチと日本産のハチでは種が異なることが想定される。とくに、yellow jacket 抗体の測定に用いた抗原はクロスズメバチ (*Vespula*) 属のハチに由来しており、今回の対象者が作業中に遭遇した可能性のあるスズメバチ (*Vespa*) 属のキイロスズメバチ (*Vespa simillima xanthoptera*) やコガタスズメバチ (*Vespa analis insularis*) のハチ毒とは抗原性が異なる可能性がある。これらのことが刺されたハチの種類と測定されたハチ抗体との間に特異的な関連が認められなかった理由の1つかもしれない。

経過観察中にスズメバチに刺された No. 5では3種類のハチ特異的 IgE 抗体価がすべて上昇していた。このことはそれぞれのハチ毒に交叉性の存在することを示唆している。スズメバチとアシナガバチとの間にハチ毒抗原の交叉性があることはすでに報告されているが¹⁹⁾²⁰⁾、最近ではスズメバチとミツバチの間にも交叉性の存在することが示唆されている²¹⁾²²⁾。ハチ毒に交叉性が存在することも刺されたハチの種類と測定されるハチ抗体との関連をわかりにくくしていると思われる。

本研究の目的は、ハチ刺されによって陽性化した個々の症例におけるハチ特異的 IgE 抗体価の推移とその背景を観察することである。Fig. 1に示したように、血清総 IgE 濃度がそれほど高くない No. 1~3のハチ特異抗体価は、初回調査時の抗体価の高さとは無関係に時間の経過とともに低下していた。これに対し

Table 3 Biological half-life of serum venom-specific IgE

Subjects	Half-life of venom-specific IgE (months)		
	Honeybee	Wasp	Yellow jacket
No. 1	7.5	30.1	7.7
No. 2	7.3	—	—
No. 3	10.4	18.9	11.1
No. 5	8.6	6.4	9.4

て血清総 IgE 濃度が5000U/ml をこえていた No. 4では、Fig. 2に示したように、ハチ抗体価は観察期間中に増減を繰り返していた。血清総 IgE 濃度の上昇は特異抗体の産生能を反映しており、血清総 IgE 濃度とハチ特異抗体価との有意な関係が報告されている¹⁰⁾²³⁾。従って、血清総 IgE 濃度は抗体価の時間的変化に影響する可能性が推測される。

血清総 IgE 濃度が高くない場合に限定すると、Fig. 1の結果から抗体価の時間的変化を量的に論じることができる。No. 1~3のハチ抗体価と時間経過を片対数軸にプロットすると相関係数は0.933~0.995の範囲であった。すなわちハチ抗体価の低下を直線として表現できる。この直線の勾配を用いれば血中抗体価の生物学的半減期を計算できる²⁴⁾。一方、観察期間中にハチに刺された No. 5について Fig. 3をみると、初回調査と6カ月後の間、12カ月後と24カ月後の間の抗体価の低下はほぼ平行している。そこで No. 5については、これらの両期間における抗体価の低下量の平均値を直線の勾配と考え、No. 1~3と同様に抗体価の半減期を算定した。Table 3は以上の結果をまとめたものである。計算した半減期10例の中で8例までが6~12カ月の範囲にあった。

この半減期の妥当性を過去の報告と比較した。ハチ特異的 IgE 抗体価は刺されてからの時間経過につれて低下し、3年以内に40%の症例で陰性になるとされている¹⁰⁾¹¹⁾。われわれも、ハチ刺されの既往のある防疫作業者を対象にした調査において、ハチ刺されから3年以上経過するとハチ特異抗体の陽性者の比率が激減することを認めている²⁵⁾。抗体価の血中半減期が6~12カ月ということは、抗体価が3年間で8~64分の1に低下することを意味する。つまり血清総 IgE 濃度が低い4例では、ハチに刺されてハチ特異的 IgE 抗体が陽性となっても、抗体価がクラス3 (17.4UA/ml以下) 程度までなら約3年でクラスI (0.69UA/ml以下)

下)まで低下することになる。すなわち、血清総IgE濃度が低い4例でのハチ特異抗体価の血中半減期が6～12カ月の範囲にあるという結果は前記報告にほぼ一致する。さらにこの結果は、特異抗体価の推移を予測する上での目安になると考える。

なお半減期の計算において、10例中2例は1.5～5年であった。このようなばらつきの理由は今回の研究では不明であるが、総IgE濃度以外にも抗体価の低下に影響を与える要因が存在する可能性があると考ええる。

文 献

- 1) 厚生省：人工動態統計，1994.
- 2) Muller, U. and Mosbech, H.: Position Paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* **48**, 37-46, 1993.
- 3) Harries, M.G., Kemeny, D.M., Youlten, L.J.F., Mills, M.M. and Lessof, M.H.: Skin and radioallergosorbent tests in patients with sensitivity to bee and wasp venom. *Clin. Allergy* **14**, 407-412, 1984.
- 4) Valentine, M.D. and Lichtenstein, L.M.: Anaphylaxis and stinging insect hypersensitivity. *JAMA* **258**, 2881-2885, 1987.
- 5) Reisman, R.E.: Insect stings (current concepts). *N. Eng. J. Med.* **331**, 523-527, 1994.
- 6) Hecht, F.: Familial hypersensitivity to insect stings. *Lancet* **ii**, 496, 1971.
- 7) Miyachi, S., Lessof, M.H., Kemeny, D.M. and Green, L.A.: Comparison of the atopic background between allergic and non-allergic beekeepers. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **58**, 160-166, 1979.
- 8) Clayton, W.F., Georgitis, J.W. and Reisman, R.E.: Insect sting anaphylaxis in patients without detectable serum v-s IgE. *Clin. Allergy* **15**, 329-333, 1985.
- 9) Pucci, S., Antonicelli, L., Bilo, M.B., Garritani, M.S. and Bonifazi, F.: Shortness of interval between two stings as risk factor for developing. *Allergy* **49**, 894-896, 1994.
- 10) Golden, D.B.K., Marsh, D.G., Kagey-Sobotka, A., Freidhoff, L., Szkló, M., et al.: Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* **262**, 240-244, 1989.
- 11) Savliwala, M.N. and Reisman, R.E.: Studies of the natural history of stinging-insect allergy; long-term follow-up of patients without immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **80**, 741-745, 1987.
- 12) Lockey, R.F., Turkeltaub, P.C., Baird-Warren, I.A., Olive, C.A., Olive, E.S., et al.: The Hymenoptera venom study I, 1979-1982; demographics and history-sting data. *J. Allergy Clin. Immunol.* **82**, 370-381, 1988.
- 13) Lui, C.L., Heddle, R.J., Kupa, A., Coates, T. and Roberts-Thomson, P.J.: Bee venom hypersensitivity and its management: Patients perception of venom desensitisation. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **13**, 95-100, 1995.
- 14) van der Linden, P.W.G., Hack, C.E., Struyvenberg, A. and van der Zwan, J.K.: Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: Current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **94**, 151-159, 1994.
- 15) Annala, I.T., Karjalainen, E.S., Morsky, P. and Kuusisto, P.A.: Clinical symptoms and immunologic reactivity to bee and wasp stings in beekeepers. *Allergy* **50**, 568-574, 1995.
- 16) Visscher, P.K., Vetter, R.S. and Camazine, S.: Removing bee stings. *Lancet* **348**, 301-302, 1996.
- 17) Bousquet, J., Menardo, J.-L., Aznar, R., Robinet-Levy, M. and Michel, F.-B.: Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* **73**, 332-340, 1984.
- 18) Day, J.H., Buckeridge, D.L. and Welsh, A.C.: Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in sing-threatened individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.* **93**, 691-705, 1994.
- 19) Reisman, R.E., Wypych, J.I., Mueller, U.R. and Grant, J.A.: Comparison of the allergenicity and antigenicity of Polistes venom and other vespids venoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* **70**, 281-287, 1982.
- 20) King, T.P., Joslyn, A. and Kochoumian, L.: Antigenic cross-reactivity of venom proteins from hornets, wasps, and yellow jackets. *J. Allergy Clin. Immunol.* **75**, 621-628, 1985.
- 21) Reisman, R.E., Mueller, U.R., Wypych, J.I. and Lazell, M.I.: Studies of coexisting honeybee venom and vespid venom sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* **73**, 246-252, 1984.
- 22) Reisman, R.E.: Venom hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* **94**, 651-658, 1994.
- 23) Przybilla, B., Ring, J. and Grieshammer, B.: Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy.

Allergy 46, 570-576, 1991.

24) 高田寛治：“薬物動態学—基礎と応用—”. 薬業時報社, 東京, pp.3-17, 1987.

25) 小野聡子, 吉田宗弘, 中園直樹：防疫作業者の蜂特異抗体について. 日衛誌 51, 209, 1996.

CHANGE IN VENOM-SPECIFIC IgE LEVELS DURING 2-YEAR FOLLOW-UP IN FIVE CASES WITH A HISTORY OF HYMENOPTERA STING

Toshiko Ono, Munehiro Yoshida and Naoki Nakazono
Department of Public Health, Kansai Medical University

Levels of specific IgE antibodies to three kinds of venom (honeybee, wasp and yellow jacket) were followed up for two years in five male pest control operators (age: 24 to 50 years) with Hymenoptera sting within the latest six months. At the first examination, all subjects had a positive reaction for venom-specific IgE but their levels were varied in the range from class 2 to 5 (0.70~99.9 UA/ml), and a positive reaction was observed in the case of unoffending Hymenoptera. A subject who was re-stung during the two-year follow-up period showed increase in all of the venom-specific IgE levels. Of four subjects without re-stung during the two years, three subjects had a logarithmic decrease in all the specific IgE levels time-dependently, but one subject with a high total serum IgE level showed an increase and decrease alternately in the specific IgE. The total serum IgE level may be a factor which influences the change in the venom-specific IgE level. In the four subjects without a high total serum IgE level, the biological half-life of venom-specific IgE was estimated to be 6 to 12 months based on the decreased level during the follow-up period.
