

アニサキス特異 IgE 抗体に影響する因子の解析

日立総合病院皮膚科

梅林芳弘

急性蕁麻疹(AU)84例, アトピー性皮膚炎(AD)100例を対象とし, アニサキス特異 IgE 抗体(AsIgE)を測定, これに対する性, 年齢, 疾患, 総 IgE の影響を解析した. 単変量解析では, 年齢と AsIgE に有意の正の相関, 総 IgE と AsIgE に有意の正の相関, 疾患により総 IgE に有意の差(ADの方が高値), 疾患により年齢に有意の差(AUの方が高値)が認められた. AsIgE が正值の症例は, AU が 26 例 (31%), AD が 25 例 (25%) で有意差はなかった. これらの症例では, 疾患により AsIgE に有意の差(AUの方が高値)が認められた. AsIgE がクラス 3 以上の症例は, AU が 20 例 (24%), AD が 3 例 (3%) で, 有意に AU の方が AsIgE が高い例が多かった. 多変量解析(判別分析, ロジスティック回帰分析)の結果, AsIgE に対する影響は疾患(相対危険率 16.87), 年齢(相対危険率 1.05)の順であり, 総 IgE と性はほとんど影響しないと考えられた. AU 患者で AsIgE がクラス 3 以上の場合, AsIgE と AU を結びつけて考えてもよいかもしれない. それはアニサキスを摂取することで蕁麻疹が出現した, という直接の因果関係ではなく, アニサキスと類似した抗原摂取による発症である可能性もあると思われる.

Key words : acute urticaria — allergy — Anisakis — atopic dermatitis — serum IgE

はじめに

近年アニサキスにより蕁麻疹が生じることが知られている^{1) 5)}. 蕁麻疹患者においてアニサキスの関与を疑わせる所見としては, アニサキス特異 IgE 抗体(AsIgE)の検出がある. しかし, この抗体は蕁麻疹患者以外, たとえばアトピー性皮膚炎(AD)の患者でも出現するので, その解釈にはそれに影響する因子の解析が必要となる. 以下, AsIgE と幾つかの変数との関係を, 単変量ならびに多変量解析にて検討したので報告する.

対象と方法

当科を受診した急性蕁麻疹(AU)84例を対象とした. ここでいう AU は, 蕁麻疹が発症後 1 週間以内に消退するものとした. その対照は, AsIgE が陽性になることが多い疾患として, 日本皮膚科学会の診断基準

を満たす AD 100 例を選んだ.

AsIgE は CAP-RAST で測定した. 解析する変数は AsIgE のほか, 性, 年齢, 疾患(AU or AD), 総 IgE の 5 つとした. 変数間の関係は, データが数量であるのかカテゴリであるのかに応じ, Spearman の相関係数, Mann-Whitney 検定, あるいは χ^2 検定を用いてノンパラメトリックに解析した(場合によって t 検定も行い比較した). 次に AsIgE が正值の症例を対象として同様の解析を行った. 更に, AsIgE 値 3.5 U_A/ml (クラス 3) を基準に 2 群にカテゴライズしてこれを目的変量とし, 他の独立変数の影響の度合いを判別分析, ロジスティック回帰分析の手法を用いて解析した. ダミー変数は, AsIgE はクラス 3 以上のもの, 性は男, 疾患は AU をそれぞれ 1 とし, それ以外を 0 に割り当てた. 解析には SPSS for Windows 9.0 J を使用した.

結 果

1. 記述統計

性は男 74 例, 女 110 例. 年齢は 7 歳から 82 歳まで分布し, 平均±標準偏差は 29.5±16.7 歳. 総 IgE は 0 から 35740 IU/ml まで分布し, 平均±標準偏差は 1372 ± 3736 IU/ml. AsIgE は 0 から 100 U_A/ml まで分布

Received : April 23, 2001

Accepted : September 5, 2001

Abbreviations : **AsIgE** Anisakis specific IgE ; **AD** atopic dermatitis ; **AU** acute urticaria ; **RAST** radio-allergosorbent test ; **CU** chronic urticaria

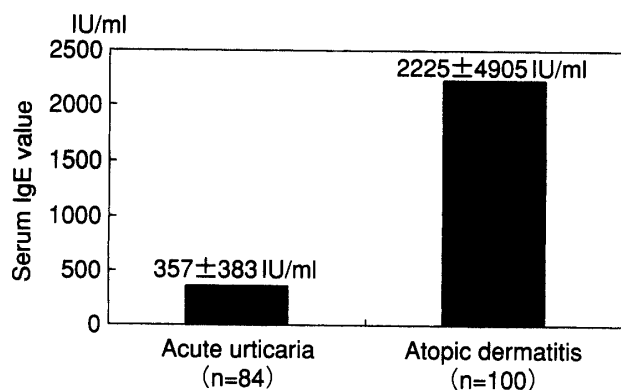


Fig. 1. Relationship between serum IgE value and disease category.

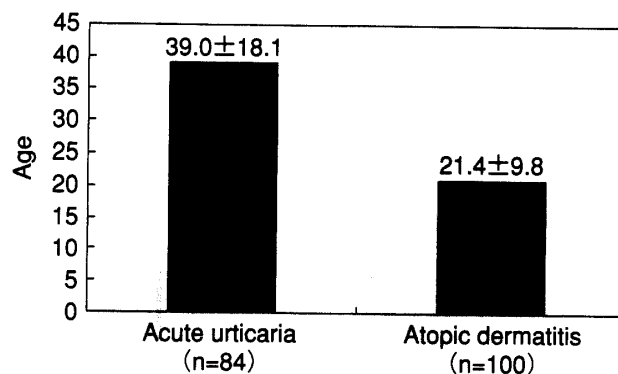


Fig. 2. Relationship between age and disease category.

し、平均±標準偏差は 4.0 ± 14.2 U_A/ml、であった。

2. 変数間の関係 1 (全症例)

①年齢と AsIgE : Spearman の相関係数は 0.34 ($p < 0.0001$) で、有意の相関を認めた。

②総 IgE と AsIgE : Spearman の相関係数は 0.36 ($p < 0.0001$) で、有意の相関を認めた。

③性と AsIgE : AsIgE の平均±標準偏差は、男が 4.62 ± 13.7 U_A/ml、女が 3.61 ± 14.7 U_A/ml で、男の方が高値であった ($p = 0.001$)。但し、t 検定では有意ではなかった ($p = 0.64$)。

④疾患と AsIgE : AsIgE の平均±標準偏差は、AU が 7.50 ± 19.8 U_A/ml、AD が 1.09 ± 5.29 U_A/ml で、AU の方が高値であったが、Mann-Whitney 検定では有意性はなかった ($p = 0.09$)。但し、t 検定では有意であった ($p < 0.05$)。

⑤年齢と総 IgE : Spearman の相関係数は -0.23 ($p = 1$) で、有意の相関を認めなかった。

⑥性と総 IgE : 総 IgE の平均±標準偏差は、男が 1859 ± 5309 IU/ml、女が 1044 ± 2068 IU/ml で、有意差はなかった ($p = 0.07$)。

⑦疾患と総 IgE (Fig. 1) : 総 IgE の平均±標準偏差は、AU が 357 ± 383 IU/ml、AD が 2225 ± 4905 IU/ml で、AD の方が有意に高値であった ($p < 0.0001$)。

⑧性と年齢 : 年齢の平均±標準偏差は、男が 31.7 ± 18.7 歳、女が 28.0 ± 15.1 歳で、有意差はなかった ($p = 0.24$)。

⑨疾患と年齢 (Fig. 2) : 年齢の平均±標準偏差は、AU が 39.0 ± 18.1 歳、AD が 21.4 ± 9.8 歳で、AU の方が有意に高値であった ($p < 0.0001$)。

⑩性と疾患 : 男は AU 39 例、AD 35 例、女は AU 45

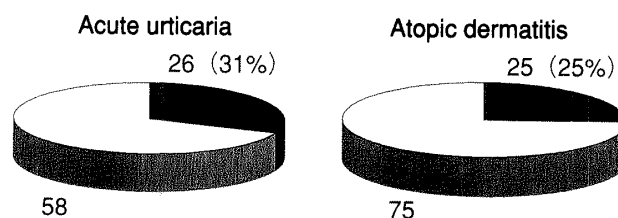


Fig. 3. Cases with positive *Anisakis*-specific IgE value.

例、AD 65 例で、特に差はなかった ($p = 0.15$)。

まとめ : 年齢—AsIgE, 総 IgE—AsIgE, 疾患—総 IgE, 疾患—年齢間に有意な関係が認められた。

3. 変数間の関係 2 (AsIgE が正值の症例)

AsIgE が正值をとる症例は 51 例 (28%) であった。AU が 26 例 (31%)、AD が 25 例 (25%) で、有意差はなかった ($p = 0.37$, χ^2 検定) (Fig. 3)。年齢は 10 歳から 82 歳まで分布し、平均±標準偏差は 37.0 ± 17.8 歳。総 IgE は 64 IU/ml から 35740 IU/ml まで分布し、平均±標準偏差は 3609 ± 6545 IU/ml。AsIgE は 0.36 U_A/ml から 100 U_A/ml まで分布し、平均±標準偏差は 14.5 ± 24.3 U_A/ml であった。

①年齢と AsIgE : Spearman の相関係数は 0.65 ($p < 0.0001$) で、有意の相関を認めた。

②総 IgE と AsIgE : Spearman の相関係数は -0.33 ($p = 0.99$) で、有意の相関はなかった。

③性と AsIgE : AsIgE の平均±標準偏差は、男が 11.4 ± 19.7 U_A/ml、女が 18.9 ± 29.5 U_A/ml で、有意差はなかった ($p = 0.77$)。

④疾患と AsIgE (Fig. 4) : AsIgE の平均±標準偏差は、AU が 24.2 ± 29.7 U_A/ml、AD が 4.37 ± 10.0 U_A/ml

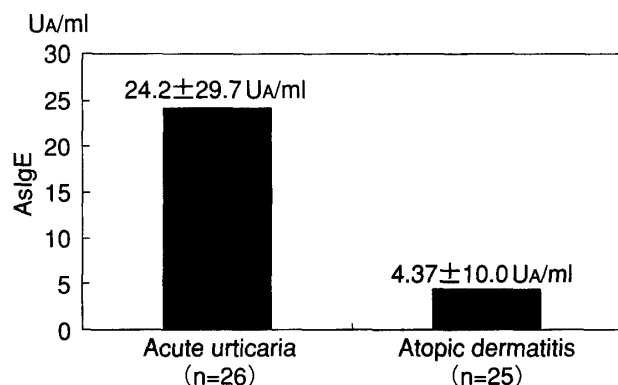


Fig. 4. Relationship between *Anisakis*-specific IgE (AsIgE) and disease category in those patients with positive AsIgE value.

で、AUの方が有意に高値であった ($p < 0.0001$).

⑤年齢と総 IgE: Spearman の相関係数は -0.64 ($p = 1$) で、有意の相関を認めなかった。

⑥性と総 IgE: 総 IgE の平均 $\pm$ 標準偏差は、男が 3796 ± 7999 IU/ml, 女が 3342 ± 3767 IU/ml で、有意差はなかった ($p = 0.16$).

⑦疾患と総 IgE: 総 IgE の平均 $\pm$ 標準偏差は、AU が 508 ± 413 IU/ml, AD が 6835 ± 8234 IU/ml で、AD の方が有意に高値であった ($p < 0.0001$).

⑧性と年齢: 年齢の平均 $\pm$ 標準偏差は、男が 40.6 ± 18.5 歳, 女が 31.8 ± 15.7 歳で、有意差はなかった ($p = 0.11$).

⑨疾患と年齢: 年齢の平均 $\pm$ 標準偏差は、AU が 49.8 ± 14.2 歳, AD が 23.6 ± 9.0 歳で、AU の方が有意に高値であった ($p < 0.0001$).

⑩性と疾患: 男は AU 17 例, AD 13 例, 女は AU 9 例, AD 12 例で、特に差はなかった ($p = 0.49$).

まとめ: 年齢—AsIgE, 疾患—AsIgE, 疾患—総 IgE, 疾患—年齢間に有意な関係が認められた。

4. 多変量解析

AsIgE がクラス 3 以上の症例は 23 例 (13%) で、AU が 20 例 (24%), AD が 3 例 (3%) で、有意に AU の方が AsIgE が高い例が多かった ($p < 0.0001$, χ^2 検定) (Fig. 5).

①判別分析の結果

標準化判別係数, 構造係数の値を Table 1 に示す。両者の絶対値の大きさは疾患, 年齢, 総 IgE, 性の順であった。総 IgE と性は標準化判別係数と構造係数で符号が異なった。得られた判別式による判別結果を

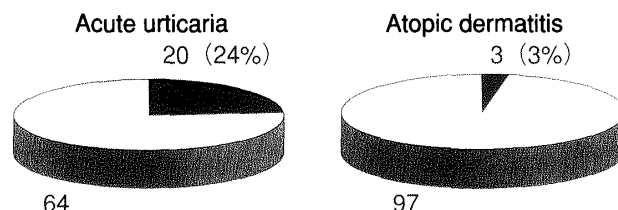


Fig. 5. Cases with high *Anisakis*-specific IgE value (AsIgE > class 2).

Table 1 Results of discriminant analysis

	Standardized discriminant coefficient	Structural coefficient
Disease category	0.847	0.900
Age	0.392	0.786
Serum IgE value	0.346	- 0.186
Gender	- 0.048	0.124

Table 2 Classification of cases due to results of discriminant analysis. High *Anisakis*-specific IgE (AsIgE) value is defined as higher than class 2

		Predicted value of AsIgE	
		Low	High
Observed value of AsIgE	Low	22 (78.6%)	6 (21.4%)
	High	2 (8.7%)	21 (91.3%)

Table 3 Results of logistic regression analysis

	Relative risk	Wald test
Disease category	16.87	$p = 0.025$
Age	1.05	0.168
Serum IgE value	1.00	0.174
Gender	1.21	0.822

Table 2 に示す。正答率は AsIgE 低値群 (AsIgE がクラス 3 未満) で 78.6%, AsIgE 高値群 (AsIgE がクラス 3 以上) で 91.3%, 全体で 84.3% であった。

②ロジスティック回帰分析の結果

結果を Table 3 に示す。Wald 検定では疾患のみ有意であった。疾患が AU であるとき AsIgE が高値である相対危険率は 16.87 であった。ロジスティック回帰式

Table 4 Classification of cases due to results of logistic regression analysis. High *Anisakis*-specific IgE (AsIgE) value is defined as higher than class 2

		Predicted value of AsIgE	
		Low	High
Observed value of AsIgE	Low	23 (82.1%)	5 (17.9%)
	High	2 (8.7%)	21 (91.3%)

を使った判別結果を Table 4 に示す。正答率は AsIgE 低値群で 82.1%, AsIgE 高値群で 91.3%, 全体で 86.3% であった。

考 察

アニサキスは線虫類に属する寄生虫で、中間宿主はオキアミであるが、オキアミを捕食する 161 種類もの魚類およびスルメイカの内臓に寄生する（待機宿主）⁶⁾。一部の魚とスルメイカでは筋肉内にも寄生するため、これらの摂取によりヒトにアニサキス症を起す⁷⁾。その臨床症状のほとんどは消化器症状（消化管アニサキス症）であるが、近年アニサキスにより AU が生じることも知られるようになってきた。アニサキスの関与を疑わせる AU 患者とは、例えば次のような症例である。

56 歳、女。サバを食べたら蕁麻疹が出現したため来院した。IgE (RAST) の結果は、サバ < 0.35 U_A/ml, アニサキス > 100 U_A/ml であった。

この場合、蕁麻疹の原因となったのは、サバではなくそれに寄生していたアニサキスであろう、と解釈される。サバを食べて常に蕁麻疹ができるわけではないこと、他のサカナでも蕁麻疹が出現することがあることが、それにより説明可能となる。消化管アニサキス症を伴っていないことは、冷凍や加熱によって虫は死ぬが、虫体の抗原性は失活しないため、と説明される⁸⁾⁹⁾。蕁麻疹をきたす虫体抗原は消化管アニサキス症の症状に関与する分泌抗原とは別のもの、と推測されている⁵⁾。

しかし、IgE (RAST) の結果だけで、それによるア

レルギーと言ってよいのかという疑問が生じることは否めない。例えば AD ではしばしば AsIgE の陽性例が認められるが、これは AD で高値を示す総 IgE 値が影響しているのではないかとこの疑問がわく。ほかにも AsIgE に影響する因子として年齢が挙げられるが、それらが高い症例で、疾患（蕁麻疹）とは関係なく出現しているのかもしれない。

まず総 IgE に関して考察すると、確かに総 IgE が高いと AsIgE が高くなるのだが、疾患で比較すると AU より AD の方が総 IgE が高値になる。従って、総 IgE が AsIgE の疾患差に影響しているとすれば、AsIgE も AU より AD の方が高くならなければならないはずである。しかるに実際は、AsIgE は AU の方が高値であるから、総 IgE で AsIgE の疾患差を説明することはできないことになる。

AsIgE の陽性率は AU でも AD でも 25% 程度で差はないが、AU では抗体価が高い症例が多い。AD において低抗体価の AsIgE が出現する現象には総 IgE が影響しているのかもしれない。しかし AU の一部において高い価で出現する AsIgE に総 IgE は無関係である。

一方、年齢も AsIgE と正の相関を有するが、これは逆に AU の方が AD より高い傾向にある。よって、AsIgE の疾患差は、対象とした AU の症例が AD より高年齢なため生じている可能性を考慮しなければならない。なお、本邦一般人における AsIgE の陽性率は 26⁸⁾～52%¹⁰⁾で、これらはアニサキスの不顕性感染とされている。アニサキスの不顕性感染は加齢と共に増加するものと考えられている¹¹⁾。

AsIgE により影響するのは疾患なのか、年齢なのか。この問題は多変量解析で解くことができる。判別分析の結果を標準化判別係数と構造係数という二つの指標でみると、総 IgE と性について、両者の係数の符号が逆になっている（標準化判別係数がプラスならば構造係数はマイナスというふうに）ことに気付く。絶対値も疾患と年齢に較べて小さいし、この二つの因子はほぼ AsIgE に影響しないとみてよかろう。ロジスティック回帰分析は正答率でみる限り判別分析よりややよいモデルである。年齢が 10 違うときのオッズ比は 1.65、疾患のオッズ比 16.87 に匹敵する年齢差は 56.6 と計算される。二つの多変量解析の結果から、AsIgE に最も影響するのは疾患のカテゴリであり、ついで年齢であると結論される。

AU 患者で AsIgE がクラス 3 以上の場合、AsIgE

と AU を結びつけて考えてもよいかもしれない。それはアニサキスを摂取することで蕁麻疹が出現した、という直接の因果関係ではなく、アニサキスと類似した抗原摂取による発症である可能性もあると思われる。原田ら⁵⁾はアニサキスアレルギーのある患者が焼き肉を食べてアナフィラキシーをきたした症例を報告しており、回虫抗原との間の交叉反応が疑われる、としている。また、ゴキブリやユスリカとの交叉性についても指摘がある¹²⁾。

自験例の AU において、蕁麻疹が出現する直前の食事摂取について問診したところ、75 例が回答し、うち 42 例 (56%) が何らかの魚を摂取していた。これらの症例の方が AsIgE 値がやや高い傾向を示したが、検定では有意性はなかった。AsIgE 値高値群の回答者 18 例中 5 例 (27.8%) は直前に魚を摂取しておらず、アニサキスと交叉反応性を有する物質が環境の中に存在することを疑わせた。

本論文では慢性蕁麻疹 (CU) については検討しなかったが、魚類の摂取制限で CU が改善した例があることから、アニサキス抗原の CU への関与を推測するものもある¹³⁾。筆者の検討¹⁴⁾でも、AU と CU の間には AU と AD 間にみられるような差が認められないようであり、今後更に詳細に解析していく予定である。

本論文の要旨は第 50 回日本アレルギー学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Kasuya, S., Hamano, H., Izumi, S.: Mackerel-induced urticaria and *Anisakis*. *Lancet* **335**, 665, 1990.
- 2) Audicana M.T., Fernández de Corres L., Muñoz, D., Fernández, E., Navarro J.A., et al.: Recurrent anaphylaxis due to *Anisakis simplex* allergy. *J. Al-*

lergy Clin. Immunol. **96**, 558-560, 1995.

- 3) Fernández de Corres L., Audicana, M., Del Pozo M.D., Muñoz D., Fernández, E., et al.: *Anisakis simplex* induces not only anisakiasis; report on 28 cases of allergy caused by this nematode. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* **6**, 558-560, 1995.
- 4) Del Pozo, M.D., Audicana, M., Diez, J.M., Muñoz, D., Ansotegui I.J., et al.: *Anisakis simplex*, a relevant etiologic factor in acute urticaria, *Allergy* **52**, 576-579, 1997.
- 5) 原田 晋, 福永 淳, 鶴 顕太, 堀川達弥, 市橋正光, 他: アニサキスによるアナフィラキシーが疑われた 2 例. *日皮アレルギー* **6**, 157-163, 1998.
- 6) 柳澤十四男: アニサキスおよびテラノバ. “新医寄生虫学” 第三版 (鈴木了司, 安羅岡一男, 柳澤十四男編). 第一出版, 東京, pp. 185-189, 1997.
- 7) 大島智夫: 増加の一途をたどるアニサキス症の諸問題. *臨床と微生物* **16**, 531-537, 1987.
- 8) 粕谷志郎, 古賀真理: *Anisakis* 関連疾患における特異 IgE 測定の意義. *アレルギー* **41**, 106-110, 1992.
- 9) Del Pozo, M.D., Moneo, I., Fernández de Corres, L., Audicana, M.T., Muñoz D., et al.: Laboratory determination in *Anisakis simplex* allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **97**, 977-984, 1996.
- 10) 鈴木俊夫, 石田和人, 浅石和昭, 西野千郷: アニサキス症の免疫学的診断法に関する研究. 6. radio-immunoassay による皮内反応ならびに間接赤血球凝集反応の再検討. *寄生虫誌* **25**, 17-23, 1976.
- 11) 橘 真理, 山本泰朗: 急性胃アニサキス症における血中 IgE 型アニサキス抗体測定の診断的意義. *日消誌* **83**, 2132-2138, 1986.
- 12) Pascual, C.Y., Crespo, J.F., San Martin, S., Ornia, N., Ortega, N., et al.: Cross-reactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis*, German cockroach, and chironomids. *Allergy* **52**, 514-520, 1997.
- 13) 森 理, 北村尚久, 橋本 隆: 慢性蕁麻疹患者における血中 IgE 型アニサキス抗体. *皮膚臨床* **41**, 287-289, 1999.
- 14) 梅林芳弘: 蕁麻疹患者におけるアニサキス特異的 IgE 抗体の検討. *日立医学会誌* **36** suppl., 12, 1999.

ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING ON *ANISAKIS* SPECIFIC IgE ANTIBODIES

Yoshihiro Umebayashi

Department of Dermatology, Hitachi General Hospital

Anisakis-specific IgE (AsIgE) was examined in 84 cases of acute urticaria (AU) and 100 cases of atopic dermatitis (AD). Gender, age, disease category (AU or AD) and serum IgE value of the patients were compared with AsIgE. Univariate analysis showed that there was significant correlation between age and AsIgE, and between serum IgE and AsIgE. Serum IgE was significantly higher in AD than in AU. Age was significantly higher in AU than in AD. AsIgE was positive value in 26 cases (31%) of AU and 25 cases (25%) of AD. There were no significant differences between them. In these cases, however, AsIgE was significantly higher in AU than in AD. Percentage of patients with high AsIgE value ($>$ class 2) was significantly higher in AU (20 cases, 24%) than in AD (3 cases, 3%). Multivariate analysis using discriminant analysis and logistic regression analysis showed that the most influential factor on AsIgE was disease category (relative risk = 16.87), and the second was age (relative risk = 1.05). Serum IgE and gender were considered not to influence on AsIgE. It is possible that *Anisakis* or related antigens have something to do with urticaria in AU patients with high AsIgE value.
