

〔原 著〕

小児気管支喘息における感作アレルゲン間の陽性一致率と クラスター分析によるアレルゲン分類

同愛記念病院小児科

岩崎栄作 馬場 実

小児気管支喘息を対象に、MAST法でアレルゲン35種類の特異的IgE抗体を測定し、アレルゲン間の陽性一致率ならびに階層的クラスター分析を行い、アレルゲン間の関連性を検討した。各アレルゲン間の陽性一致率は、吸入性アレルゲンでは、ハウスダストとダニ、真菌5種類間、ネコ上皮とイヌ上皮、ヨモギとニガヨモギ、イネ科植物5種類の間で比較的高く、食物アレルゲンでは同一個体の重複感作が多く、一般に高い陽性一致率を示したが、中でも牛乳とチーズ・カゼイン、穀類の間に高い陽性一致率であった。クラスター分析では、ハウスダストとダニは独立した大きなクラスターを形成した。その他の32種類のアレルゲンのデンドログラムから、①ブタクサ、②ヨモギ・ニガヨモギ、③オオアワガエリ・ハルガヤ・シラケガケ・ライ麦、④小麦・大麦・米、⑤真菌類、⑥牛乳・カゼイン・大豆・チーズ、⑦エビ・カニ、⑧卵白、⑨ニホンスギ、⑩イヌ上皮、⑪ネコ上皮、のクラスターに分類できた。さらにイネ科植物と穀類のクラスターは融合して1つのクラスターを形成した。

Key words: allergen — asthmatic children — cluster analysis — MAST — positive percentage agreement

緒 言

日常生活を取り巻く環境の中には極めて多くのアレルゲンが存在している。アレルギー疾患小児では各種のアレルゲンに対する感作が認められ、また同時に複数のアレルゲンに感作されていることが少なくない¹⁾²⁾。アレルゲン感作の頻度とその程度はアレルゲンの種類によってかなりの差が存在することは明らかであり、臨床面でのアレルゲン検索には個々のアレルゲン活性の強さとアレルゲン間の交叉抗原性などを考慮しておく必要がある。そこで小児気管支喘息を対象に特異的IgE抗体を測定し、アレルゲン間の陽性一致率と階層的クラスター分析を用いてアレルゲン分類を試みた。

対象と方法

1. 対象

同愛記念病院小児科受診中の2～18歳の気管支喘息

患児161例(平均±SD: 8.4±4.2歳)を対象とした。その内64例(39.8%)はアトピー性皮膚炎を合併していた。

2. 特異的IgE抗体測定

特異的IgE抗体の測定はmultiple antigen simultaneous test(MAST)³⁾⁴⁾により35種類の同時測定を行った。検討アレルゲンは吸入性アレルゲン20項目と食物アレルゲン15項目で、その内訳はハウスダスト(house dust)、ヤケヒョウヒダニ(*Dermatophagoides pteronyssinus*)、コナヒョウヒダニ(*Dermatophagoides farinae*)、ブタクサ混合物(ragweed)、ヨモギ(mugwort)、ニガヨモギ(wormwood)、オオアワガエリ(timothy)、スズメノヒエ(bahia)ハルガヤ(sweet vernal)、シラケガヤ(velvet)、ライ麦(rye, cultivated)、ニホンスギ(cedar, Japanese)、カシ(oak, white)、ペニシリウム(*Penicillium*)、クラドスポリウム(*Cladosporium*)、アスペルギルス(*Aspergillus*)、カンジダ(*Candida*)、アルテルナリア(*Alternaria*)、ネコ上皮(cat epithelium)、イヌ上皮(dog epithelium)、卵白(egg white)、卵黄(egg yolk)、鶏肉(chicken)、牛乳(milk)、カゼイン(casein)、チーズ(cheese)、牛肉(beef)、エビ(shrimp)、カニ(crab)、マグロ(tuna)、サケ(salmon)、小麦(wheat)、大麦(barley)、

Received: March 4, 1992

Accepted: June 15, 1992

Abbreviation: MAST multiple antigen simultaneous test

米 (rice), 大豆 (soy bean) である。特異的 IgE 抗体値は MAST 法の表記に従い, MAST クラス 0 (透過度電圧 < 0.06), 1/0 (0.06 ~ 0.67), 1 (0.67 ~ 1.90), 2 (1.90 ~ 3.50), 3 (3.50 <) で示した。

3. アレルゲン間の陽性一致率

MAST クラスは RAST クラスに対応する形式で表記されており³⁾, RAST スコア 1 に対応する MAST クラス 1/0 においても特異的 IgE 抗体を検出している可能性を考慮し, 本研究では MAST クラス 1/0 以上を陽性として, アレルゲン間の陽性一致率を検討した。アレルゲン A, B 間の陽性一致率は以下の式によって算出した。

$$\frac{\text{アレルゲン A, B ともに陽性例}}{\text{アレルゲン A 陽性例} + \text{アレルゲン B 陽性例}} \times 100$$

4. クラスター分析

対象患児を年齢別に, 2 ~ 3 歳 (26 例), 4 ~ 5 歳 (24 例), 6 ~ 7 歳 (22 例), 8 ~ 9 歳 (18 例), 10 ~ 11 歳 (28 例), 12 ~ 13 歳 (21 例), 14 ~ 18 歳 (22 例) の 7 群に分類し, MAST クラス 1/0 を 0.5 と換算して年齢群別にクラス平均値を算出し, その値に基づいてアレルゲン間の非類似度データをユークリッドの平方距離で算出したのち, 最短距離法を用いて階層的クラスター分析を行った。得られた結果からデンドログラム (樹形図) を作成した。クラスター分析とは様々な対象の中で互いに類似したものを集めてクラスター (集落) をつくり, 対象を分類しようとする方法である。統計解析にはクラスター分析プログラムを用いた⁵⁾。

結 果

1. 特異的 IgE 抗体陽性率

MAST 法 35 種類のクラス 1 以上とクラス 1/0 以上の陽性率を Table 1 に示した。クラス 1 以上の陽性率は, 吸入性アレルゲンではヤケヒョウヒダニ (88.2%), コナヒョウヒダニ (87.0%), ハウスダスト (83.4%), ネコ上皮 (28.0%), イヌ上皮 (20.5%), ニホンスギ (13.0%), スズメノヒエ (13.0%), ブタクサ混合物 (11.8%), 食物アレルゲンでは卵白 (16.2%), 大豆 (13.0%), 卵黄 (12.4%) に高い陽性率であった。クラス 1/0 以上の陽性率は, 吸入性アレルゲンではヤケヒョウヒダニ (89.3%), コナヒョウヒダニ (87.3%), ハウスダスト (81.2%), ネコ上皮 (40.0%), ブタクサ混合物 (40.0%), イヌ上皮 (32.1%), スズメノヒ

エ (27.9%), ニホンスギ (26.1%), 食物アレルゲンでは大豆 (32.7%), 卵白 (32.1%), チーズ (29.7%), カゼイン (28.5%), 牛乳 (27.3%) に高い陽性率であった。

2. アレルゲン間の陽性一致率

アレルゲン 35 種類相互間の陽性一致率を算出し, Fig. 1 にハウスダスト・ダニ, 真菌, 動物上皮, Fig. 2 に雑草花粉, イネ科植物花粉, 樹木花粉, Fig. 3 に鶏卵, 牛乳, 穀類・大豆と, その他のアレルゲン間の陽性一致率を示した。

1) ハウスダストとヒョウヒダニ

ハウスダストとヤケヒョウヒダニ・コナヒョウヒダニの間には 90.4%, ヤケヒョウヒダニとコナヒョウヒダニの間には 99.3% の高い陽性一致率であった。一方, ハウスダストとの陽性一致率はブタクサ混合物 (49.3%), ネコ上皮 (47.1%), ヤケヒョウヒダニ・コナヒョウヒダニとはブタクサ混合物 (44.8%), ネコ上皮 (42.9%) など高い陽性一致率がみられた。

2) 真菌

真菌 5 種類は相互間には 46.4 ~ 71.8% の陽性一致率がみられた。カンジダとアルテルナリア (71.8%), クラドスポリウム (65.6%), ペニシリウム (63.3%) は比較的高い陽性一致率を示した。アスペルギルス (46.7%) では低い陽性一致率であったが, 他のアレルゲンに対しても低い陽性一致率であった。

真菌以外のアレルゲンに対しては, ほぼ同様な陽性一致率を示したが, ハウスダスト (10.4 ~ 19.9%), ダニ (9.7 ~ 18.5%) とは 20% 以下の陽性一致率で他のアレルゲンに比較して低い陽性一致率であった。

3) 動物上皮

ネコ上皮とイヌ上皮の間は 65.3% の陽性一致率が認められた。他のアレルゲンに対しては 30 ~ 40% 前後の一定した陽性一致率であった。

4) 雑草花粉

ヨモギとニガヨモギの間には 58.1% の陽性一致率がみられたが, ブタクサとの陽性一致率はヨモギ (30.1%), ニガヨモギ (24.6%) と低く, また他のアレルゲンとの陽性一致率をみてもヨモギ・ニガヨモギはほぼ類似したパターンであり, ブタクサの陽性一致率とは異なったパターンであった。したがって, ブタクサとヨモギ・ニガヨモギは異なった抗原性が考えられた。

5) イネ科植物花粉

オオアワガエリ, スズメノヒエ, ハルガヤ, シラケ

Table 1 Positive rate of MAST results to 35 different allergens in asthmatic children (N=161)

		MAST class $\geq$ 1	MAST class $\geq$ 1/0
Inhalant	1. House dust	63.4%	81.2%
	2. <i>D. pteronyssinus</i>	88.2	89.3
	3. <i>D. farinae</i>	87.0	87.3
	4. Ragweed	11.8	40.0
	5. Mugwort	5.0	17.6
	6. Wormwood	3.7	12.1
	7. Timothy	6.2	23.0
	8. Bahia	13.0	27.9
	9. Sweet vernal	8.1	19.4
	10. Velvet	6.8	18.8
	11. Rye, cultivated	8.1	23.0
	12. Cedar, Japanese	13.0	26.1
	13. Oak, white	5.0	14.6
	14. <i>Penicillium</i>	2.5	12.1
	15. <i>Cladosporium</i>	5.6	14.6
	16. <i>Aspergillus</i>	3.1	9.1
	17. <i>Candida</i>	6.2	17.6
	18. <i>Alternaria</i>	6.2	15.8
	19. Cat epithelium	28.0	40.0
	20. Dog epithelium	20.5	32.1
Food	21. Egg white	16.2	32.1
	22. Egg yolk	12.4	22.4
	23. Chicken	3.7	17.6
	24. Milk	8.7	27.3
	25. Casein	9.3	28.5
	26. Cheese	9.9	29.7
	27. Beef	6.2	22.4
	28. Shrimp	7.5	20.6
	29. Crab	8.1	20.0
	30. Tuna	5.6	19.4
	31. Salmon	8.1	17.0
	32. Wheat	8.7	20.6
	33. Barley	7.5	23.0
	34. Rice	9.9	21.2
	35. Soybean	13.0	32.7

ガヤ, ライムギのイネ科植物相互間に51.0~75.0%の陽性一致率を示した。イネ科植物と他のアレルゲンとの陽性一致率は5種類ともにほぼ同様のパターンを示した。食物アレルゲンの中では小麦, 大麦, 米などの穀類との間に50%前後のやや高い陽性一致率を認めた。

6) 樹木花粉

ニホンスギとカシの陽性一致率は36.7%であった。ニホンスギと他のアレルゲンの陽性一致率は概ね30~40%で一定していたが, カシでは雑草花粉, イネ科花粉, 真菌に50%前後のやや高い陽性一致率であっ

た。

7) 鶏卵関連アレルゲン

卵白と卵黄は57.9%, 卵白と鶏肉は54.7%, 卵黄と鶏肉は61.0%の陽性一致率を示したが, エビとカニを除く他の食物アレルゲンに対しても同程度の陽性一致率がみられた。卵白はカゼイン (69.5%), チーズ (64.5%), 牛乳 (63.3%) などに, 鶏肉は牛肉 (69.2%), サケ (67.7%), マグロ (64.9%) などに比較的高い陽性一致率がみられた。

8) 牛乳関連アレルゲン

牛乳はチーズ (80.8%), カゼイン (70.4%), チー

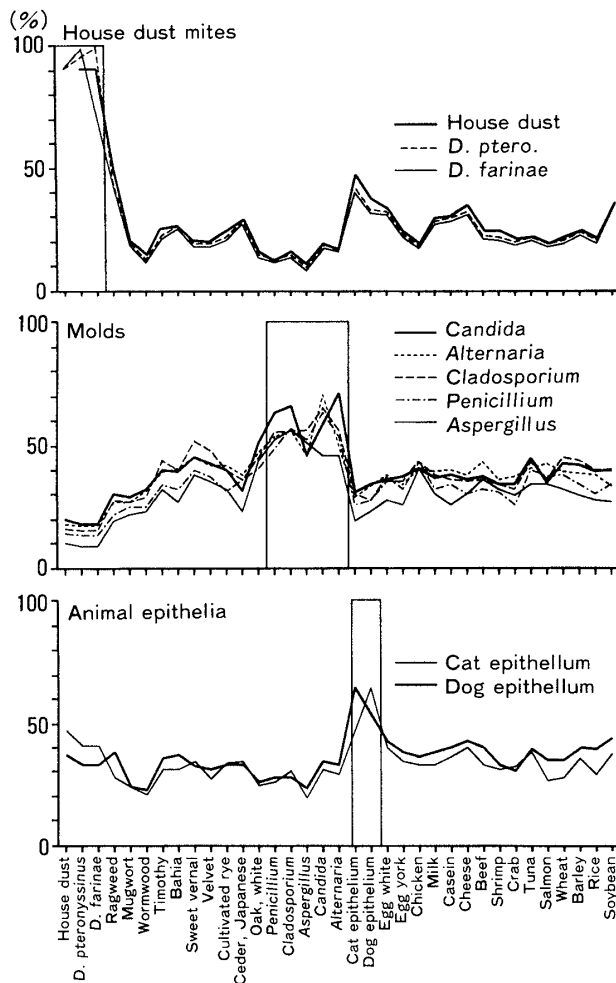


Fig. 1. Positive percentage agreement among house dust mites, molds, animal epithelia and 35 different allergens.

ズはカゼイン (62.7%) に高い陽性一致率を示した。また、卵白に対してもカゼイン (69.5%), チーズ (64.5%), 牛乳 (63.3%) は高い陽性一致率であった。牛肉は鶏肉 (69.2%) と最も高い陽性一致率を示した。

9) 穀類と大豆

小麦、大麦、米と他のアレルゲン間の陽性一致率はほぼ同様のパターンを示し、大豆は異なったパターンであった。小麦と大麦 (80.0%), 小麦と米 (76.9%), 大麦と米 (73.8%) で高い陽性一致率を示した。大豆と小麦 (60.0%), 大麦 (64.3%), 米 (58.9%) はやや低い陽性一致率であった。他のアレルゲンでは牛乳・鶏卵関連の食物アレルゲンとイネ科花粉との間に 49.0~58.8% の陽性一致率が認められた。

3. 階層的クラスター分析

クラスター分析とは異なったものが混在している対象を互いに集めてクラスターを作成して対象を分類す

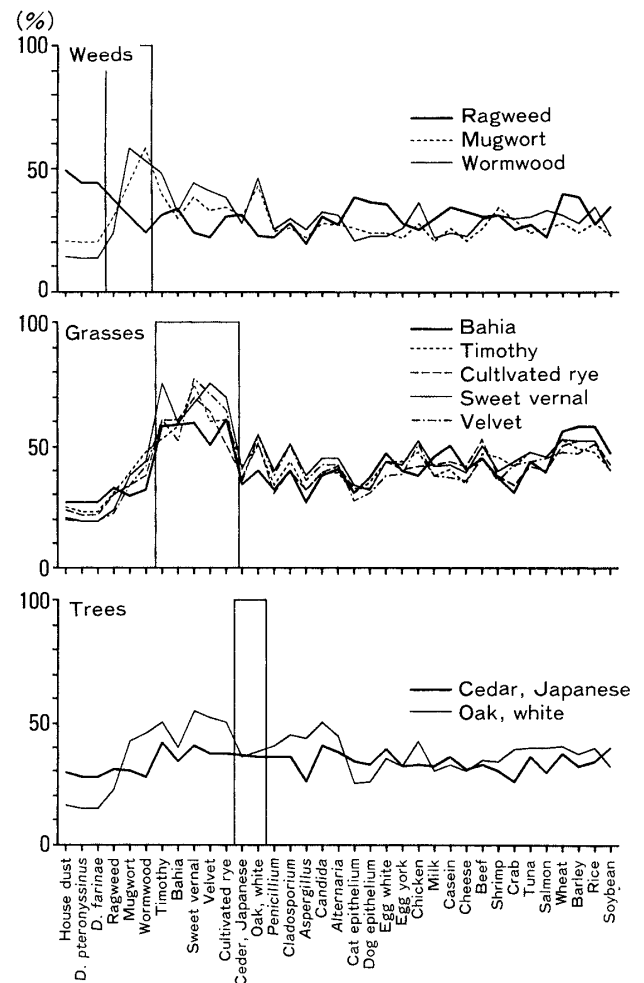


Fig. 2. Positive percentage agreement among weeds pollens, grass pollens, tree pollens and 35 different allergens.

る解析方法で、数値分類法とも呼ばれる。ユークリッドの平方距離から算出したアレルゲン間の非類似度データを、Table 2-1~Table 2-4 に示した。

ヤケヒョウヒダニとコナヒョウヒダニの間の非類似度は0.045と低値で類似性が高く、ハウスダストとヤケヒョウヒダニ (21.185), コナヒョウヒダニ (20.448) の間は比較的高い非類似度であった。これらのハウスダスト、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニの3アレルゲンとその他の32種類のアレルゲン間の非類似度は、それぞれ6.548~20.884, 46.187~77.063, 45.231~76.059と高値であった。この非類似度データから最短距離法を用いてクラスター分析を行うと、これらの3アレルゲンが独立した大きなクラスターが形成することから、ハウスダストとダニ2種を除いた吸入性アレルゲン17種類と食物アレルゲン20種類の計32種類の非類似度からクラスター分析を行い、そのデン

ドロログラムを Fig. 4 に示した。

このデンドログラムを適当な断面で切ることによって任意のクラスターに分類できる。すなわち、Fig. 4 の右側から断面を切ると、最初に、①ネコ上皮と、②

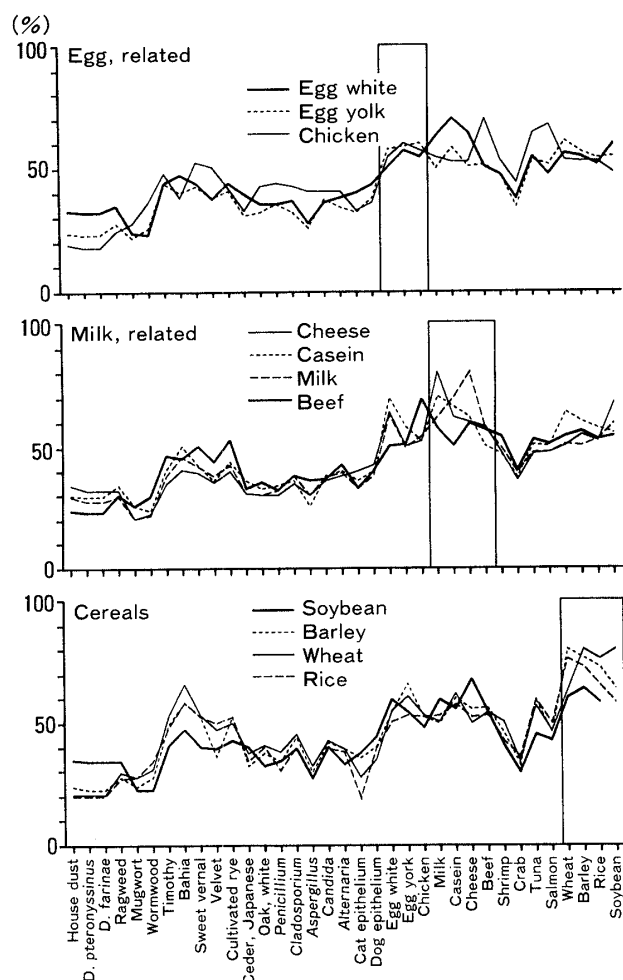


Fig. 3. Positive percentage agreement of egg, cow's milk, cereals and 35 different allergens.

その他のクラスターの2つのクラスターに分類でき、次に、①ネコ上皮、②イヌ上皮とスギ、③その他のクラスターに分類できることを示す。このデンドログラムから、アレルゲンは、①ブタクサ混合物、②ヨモギ・ニガヨモギ、③オオアワガエリ・ハルガヤ・シラケガヤ、ライ麦などのイネ科植物、④小麦・大麦・米などの穀類、⑤真菌類、⑥牛乳・カゼイン・大豆・チーズ、⑦エビ・カニ、⑧卵白、⑨ニホンスギ、⑩イヌ上皮、⑪ネコ上皮、のクラスターに分類できる。さらにイネ科植物と穀類それぞれのクラスターは融合して1つのクラスターを形成した。

考 案

小児気管支喘息を対象にアレルゲン特異的 IgE 抗体を測定し、アレルゲンの特徴を陽性一致率とクラスター分析を用いて解析した。陽性一致率は、特異的 IgE 抗体の有無という定性的な判定結果による異なったアレルゲン間の一致率を用いた解析方法であり、クラスター分析は特異的 IgE 抗体の半定量値から算出された非類似度に基づいて、複数アレルゲン相互間の類似性を解析するもので、異なった解析法である。今回は異なった2種類の解析法を用いることによって、アレルギー診療における主要なアレルゲンの位置づけとアレルゲン相互間の関連性を検討した。

特異的 IgE 抗体の産生は、アレルゲンの物質的性質と暴露量に依存していると考えられるが、その気管支喘息小児の結果を MAST 法で評価すると Table 1 の陽性率が得られた。アレルゲン35種類の中では、ハウスダスト、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニの陽

Table 2-1 Dissimilarity (squared euclidean distance) between 35 different allergens

Allergen No.*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	21.185	20.448	15.694	19.321	20.338	19.158	17.352	19.283	19.404	18.790
2		0.045	67.651	75.597	77.063	73.655	69.020	74.208	74.446	72.926
3			66.678	74.579	76.059	72.684	68.098	73.205	73.441	71.939
4				0.406	0.557	0.511	0.630	0.550	0.526	0.542
5					0.107	0.521	0.828	0.406	0.453	0.460
6						0.419	0.718	0.336	0.401	0.416
7							0.227	0.039	0.050	0.062
8								0.237	0.279	0.178
9									0.028	0.033
10										0.076

*: Allergen number is referred to Table 1.

Table 2-2 Dissimilarity (squared euclidean distance)
between 35 different allergens

Allergen No*)	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	13.554	20.628	20.726	19.094	20.827	17.347	18.663	6.548	11.943
2	63.555	77.360	78.142	75.283	78.803	72.326	74.496	46.187	58.900
3	62.533	76.328	77.089	74.219	77.761	71.350	73.470	45.231	58.008
4	0.816	0.478	0.661	0.594	0.700	0.750	0.382	3.365	1.050
5	1.360	0.168	0.237	0.349	0.225	0.608	0.259	4.757	1.624
6	1.797	0.234	0.290	0.395	0.279	0.776	0.390	5.316	2.101
7	1.214	0.307	0.479	0.450	0.649	0.751	0.446	4.380	1.574
8	1.154	0.566	0.925	0.794	1.150	1.038	0.783	3.581	1.289
9	1.194	0.231	0.359	0.336	0.526	0.615	0.378	4.302	1.541
10	1.128	0.218	0.350	0.341	0.523	0.652	0.327	4.378	1.519
11	1.158	0.282	0.545	0.528	0.738	0.799	0.524	4.029	1.365
12		1.278	1.466	1.224	1.685	1.117	1.004	2.060	0.591
13			0.226	0.354	0.315	0.732	0.258	5.133	1.773
14				0.076	0.042	0.327	0.106	5.220	2.026
15					0.117	0.125	0.092	4.538	1.830
16						0.360	0.137	5.568	2.260
17							0.239	3.801	1.585
18								4.347	1.481
19									1.361

*: Allergen number is referred to Table 1.

Table 2-3 Dissimilarity (squared euclidean distance) between
35 different allergens

Allergen No*)	21	22	23	24	25	26	27
1	15.213	18.500	20.884	17.397	17.229	17.837	19.053
2	62.986	71.085	77.110	69.416	68.606	70.135	73.463
3	62.167	70.236	76.145	68.537	67.778	69.266	72.490
4	2.197	0.969	0.527	0.673	1.122	0.673	0.474
5	2.730	1.133	0.304	0.863	1.318	0.881	0.469
6	2.776	1.097	0.219	0.876	1.326	0.774	0.451
7	1.967	0.665	0.224	0.345	0.649	0.527	0.055
8	1.283	0.625	0.565	0.365	0.587	0.620	0.340
9	2.070	0.803	0.260	0.441	0.749	0.672	0.094
10	2.255	0.899	0.282	0.498	0.865	0.742	0.091
11	1.649	0.591	0.279	0.336	0.580	0.590	0.104
12	2.449	1.957	1.800	1.366	1.788	1.863	1.116
13	2.593	1.014	0.223	0.783	1.243	0.943	0.309
14	3.639	1.652	0.433	1.065	1.592	1.172	0.437
15	3.390	1.690	0.587	1.013	1.484	1.183	0.465
16	3.910	1.818	0.511	1.257	1.798	1.292	0.626
17	3.378	1.919	0.980	1.098	1.474	1.359	0.724
18	3.150	1.421	0.471	0.854	1.346	0.985	0.390
19	3.448	4.414	5.422	3.640	3.635	4.182	4.202
20	1.878	1.601	1.939	1.070	1.275	1.494	1.342
21		0.805	2.310	1.159	0.890	1.533	2.052
22			0.576	0.244	0.235	0.301	0.640
23				0.428	0.806	0.377	0.192
24					0.122	0.158	0.263
25						0.371	0.600
26							0.427

*: Allergen number is referred to Table 1.

Table 2-4 Dissimilarity (squared euclidean distance) between 35 different allergens

Allergen No*)	28	29	30	31	32	33	34	35
1	19.127	18.298	20.591	20.102	19.327	19.392	19.613	16.376
2	74.185	72.821	76.311	74.843	73.916	73.310	74.005	67.068
3	73.213	71.087	75.351	73.903	73.011	72.404	73.083	66.216
4	0.405	0.348	0.506	0.586	0.459	0.449	0.536	0.838
5	0.392	0.456	0.432	0.503	0.508	0.542	0.519	1.151
6	0.635	0.732	0.333	0.397	0.392	0.411	0.415	1.070
7	0.644	0.664	0.219	0.409	0.160	0.183	0.189	0.553
8	0.895	0.821	0.480	0.530	0.354	0.335	0.332	0.370
9	0.680	0.695	0.296	0.460	0.256	0.267	0.248	0.631
10	0.675	0.643	0.289	0.540	0.259	0.284	0.280	0.749
11	0.626	0.637	0.305	0.402	0.269	0.242	0.216	0.484
12	1.302	0.969	1.695	1.996	1.542	1.649	1.701	1.674
13	0.363	0.336	0.259	0.411	0.385	0.394	0.363	1.108
14	0.696	0.770	0.534	0.836	0.576	0.648	0.640	1.442
15	0.843	0.858	0.659	0.961	0.595	0.709	0.699	1.291
16	0.761	0.589	0.641	0.916	0.668	0.764	0.773	1.622
17	1.044	1.071	1.060	1.361	0.893	1.072	1.017	1.342
18	0.523	0.612	0.495	0.837	0.457	0.579	0.579	1.187
19	4.715	4.374	5.287	5.246	4.747	4.693	4.732	3.272
20	1.421	1.237	1.884	2.006	1.671	1.720	1.651	1.263
21	2.111	2.073	2.161	1.832	1.899	1.886	1.795	0.886
22	0.659	0.808	0.502	0.390	0.446	0.446	0.354	0.249
23	0.334	0.483	0.040	0.150	0.120	0.138	0.113	0.726
24	0.536	0.676	0.383	0.490	0.237	0.299	0.248	0.181
25	0.920	1.118	0.765	0.768	0.537	0.591	0.469	0.130
26	0.598	0.821	0.331	0.382	0.229	0.273	0.272	0.290
27	0.476	0.537	0.195	0.450	0.164	0.177	0.191	0.579
28		0.094	0.325	0.456	0.418	0.455	0.441	0.948
29			0.414	0.592	0.528	0.573	0.547	1.094
30				0.160	0.071	0.095	0.081	0.658
31					0.261	0.230	0.163	0.570
32						0.072	0.081	0.435
33							0.054	0.437
34								0.368

*: Allergen number is referred to Table 1.

性率は高く、これらが主要なアレルゲンであることは小児・成人気管支喘息ともに変わりはない⁶⁾。現在では、ヤケヒョウヒダニからは *Der p I*, *Der p II*, コナヒョウヒダニからは *Der f I*, *Der f II* が精製され、グループ I アレルゲン (*Der p I*, *Der f I*) とグループ II アレルゲン (*Der p II*, *Der f II*) に分類されている。これらのグループ内には交差反応性があるが、グループ間には交差反応性は認められていない^{7)~9)}。今回のヤケヒョウヒダニとコナヒョウヒダニの高い陽性一致率とクラスター分析での類似性から、アレルゲン間の共通なエピトープが推察された。

ハウスダスト・ダニ 2 種とその他のアレルゲンとの

陽性一致率はほぼ近似した値であった。すなわち、ハウスダストとブタクサの陽性一致率は49.3%であり、ダニ 2 種とブタクサの陽性一致率は44.8%と近似し、その他のアレルゲンについても同様の結果であった。一方、クラスター分析での非類似度は、ハウスダストとブタクサは15.694, ヤケヒョウヒダニとブタクサは67.651, コナヒョウヒダニとブタクサは66.678であり、MAST クラス値の定量的な要素を加えた検討では、ハウスダストとダニ 2 種の類似性が異なることを示していた。このことはダニ 2 種の非類似性がハウスダストのそれより大きいことを示しており、したがってダニ抗原の独立性が高いことを示していると考えられた。

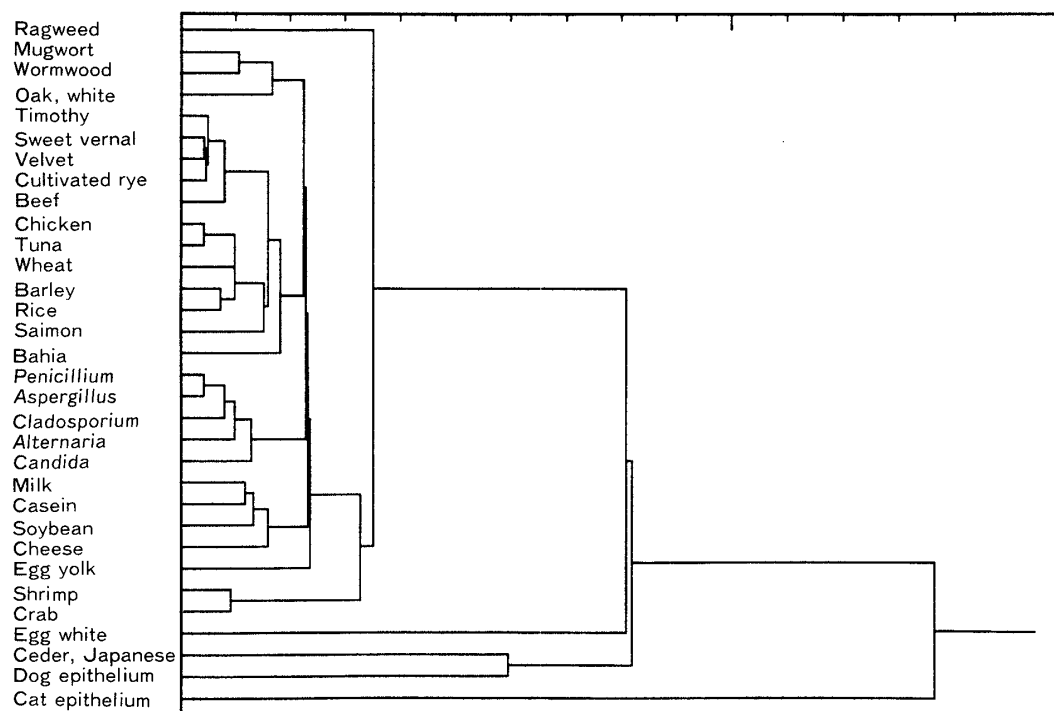


Fig. 4. Dendrogram of cluster analysis of 32 different allergens including 17 inhalant allergens and 15 food allergens.

真菌類の種類は多く、真菌胞子は全国的に室内外を問わず存在しており、アレルギー患者は多くの真菌アレルゲンに感作が認められており¹⁰⁾、重要なアレルゲンとなっている。今回の真菌5種類では各アレルゲン間の陽性一致率は比較的高い。これらの臨床的に重要な真菌類の共通抗原性は以前より報告されているが、最近ではアルテルナリアとステムフィリウム (*Stemphyrium*)¹¹⁾、アルテルナリアとクラドスポリウム¹²⁾に共通のエピトープが存在することが報告されている。クラスター分析でも同じクラスターに属していることから共通抗原性の存在が示唆される結果であった。

動物上皮のネコ上皮とイヌ上皮の陽性一致率は65.3%であった。両者間には交差反応性¹³⁾¹⁴⁾が報告されているが、今回の結果からも互いに比較的高い陽性一致率を示し、共通抗原性を示唆する結果であった。

花粉アレルゲンは雑草、イネ科植物、樹木の3群に分類される。雑草の中で主要なアレルゲンにブタクサとヨモギ・ニガヨモギがあるが、ヨモギとニガヨモギの陽性一致率は58.1%であり、クラスター分析でも同じクラスターを形成したが、ブタクサとヨモギ・ニガヨモギの陽性一致率は24.6~30.1%と低く、また、ヨモギとニガヨモギの非類似度は0.107であり、ブタクサ

とヨモギ (0.406)、ブタクサとニガヨモギ (0.557) に比べて低く、したがってヨモギとニガヨモギの類似性はブタクサに比べて高く、ブタクサとヨモギ・ニガヨモギは異なったクラスターを形成した。このことは両者の抗原性が完全には一致しない¹⁵⁾ことを間接的に示している。イネ科植物は広く交差反応性が認められているが¹⁶⁾¹⁷⁾、今回のイネ科植物5種類の陽性一致率は高値であり、イネ科植物間の類似した抗原性が示唆された。樹木ではニホンスギとカシの陽性一致率は36.7%と低く、抗原性は互いに独立している結果と考えられた。

小児アレルギー疾患では鶏卵と牛乳は主要な食物アレルゲンである¹⁸⁾¹⁹⁾。鶏卵関連アレルゲン・牛乳関連アレルゲンとその他のアレルゲンの陽性一致率はほぼ同様のパターンを示したが、これらはアレルゲン間の共通のエピトープの存在よりは重複感作の結果と考えられた。牛乳はチーズ (80.8%) とカゼイン (70.4%) に高い陽性一致率を示し、またクラスター分析でも同一のクラスターを形成したが、カゼインとその発酵食品のチーズは牛乳蛋白の主成分であることから当然の結果と考えられた。一方、卵白・卵黄・鶏肉の陽性一致率は54.7~61.0%にとどまり、またそれぞれのアレルゲンは別のクラスターに分類された。卵白蛋白と卵

黄蛋白の間の交差反応性の報告はみられるが²⁰⁾、臨床的には異なったアレルゲンとして把握しておく必要があると思われた。

穀類（小麦、大麦、米）と他のアレルゲン間の陽性一致率はほぼ同様のパターンを示し、大豆は異なったパターンであった。穀類相互間では73.8～80.0%の高い陽性一致率を示し、穀類と大豆は58.9～64.3%のやや低い陽性一致率であった。クラスター分析の結果からもこれらの穀類と大豆は異なったグループと考えられた。穀類間の交差反応性は小麦、大麦、トウモロコシ、ヒエ、アワなどのイネ科植物間で報告され²¹⁾²²⁾、米抗原の主要アレルゲンと考えられる rice protein 16 KD²³⁾上のエピトープと類似した構造がイネ科植物間に広く分布していると推測されている。食物アレルゲンと花粉アレルゲンの交差反応性の存在については、樹木花粉と果物、野菜などで報告されている^{24)–26)}。今回の検討では、これらの穀類とイネ科植物花粉との間に50～60%の陽性一致率が認められ、クラスター分析では両者は融合して1つのクラスターを形成したが、このことは共通のエピトープの存在を示唆するものと考えられた。

近年、アレルゲンの精製、モノクローナル抗体やcDNA クローンの作製技術の導入により、個々のアレルゲンには多数のエピトープ（抗原決定基）が存在し、生体側はこれらのエピトープのアミノ酸配列のわずかな違いを識別して抗体を産生することが明らかとなってきた。すなわち、同じアレルゲンでも個体によってそれぞれ認識するエピトープが異なっていること、また異なったアレルゲン間で共通のエピトープが存在することなどが明らかとなってきた。アレルゲン間の交差反応性、すなわち共通のエピトープの存在は、一般的には血清中の特異的 IgE 抗体をアレルゲン結合ペーパーディスクなどに吸収させた後、残存する特異的 IgE 抗体価を測定して吸収効果を比較する吸収試験や、アレルゲンを血清中に添加して特異的 IgE 抗体測定の阻害効果を検討する阻害試験、あるいはイムノブロット法などの *in vitro* 検査法で証明される。

今回の陽性一致率の検討からは、アレルゲン間の交差反応性を示唆できるものの、複数のアレルゲンによる同時感作を区別することはできず、またクラスター分析は陽性アレルゲンの類似性を統計学的に解析したものであり、異なった方法論によるものであるが、これらの結果を総合的に評価することによって、多種アレルゲン間の独立性と交差反応性を間接的に評価する

ことができ、気管支喘息を代表としたアレルギー疾患におけるアレルゲンの検索の参考になると考えられた。

文 献

- 1) 岩崎栄作, 馬場 実, 我妻義則, 山口淑子, 根本紀夫, 他: 小児アレルギー性疾患児における MAST システムによるアレルゲン特異的 IgE 抗体の測定. 日小ア誌 4, 87-95, 1990.
- 2) 中川武正, 岩崎栄作, 馬場 実, 松下 隆, 馬場駿吉, 他: MAST アレルギーシステムによる同時多項目アレルゲン特異的 IgE 抗体の測定. アレルギー 38, 478-485, 1989.
- 3) Miller, S.P., Marininkovich, V.A., Riege, D.H., Sell, W.J., Baker, D.L., et al.: Application of the MAST immunodiagnostic system to the determination of allergen-specific IgE. *Clin. Chem.* 30, 1467-1472, 1984.
- 4) Brown, C.R., Higgins, K.W., Frazer, K., Schoelz, L.K., Dyminski, J.W., et al.: Simultaneous determination of total IgE and allergen-specific IgE in serum by the MAST chemiluminescent assay system. *Clin. Chem.* 31, 1500-1505, 1985.
- 5) クラスター分析, パソコン統計解析ハンドブック II 多変量解析編 (田中 豊, 垂水共之, 脇本和昌編), 共立出版, 東京, pp.227-257, 1984.
- 6) Platts-Mills, T.A.E., de Weck, A.L., Aalberse, R.C., Bessot, J.C., Bjorksten, B. et al.: Dust mite allergens and asthma—A worldwide problem. *J. Allergy Clin. Immunol.* 83, 416-427, 1989.
- 7) Heymann, P.W., Chapman, M.D. and Platts-Mills, T.A.E.: Antigen *Der f* I from the dust mite *Dermatophagoides farinae*: structural comparison with *Der p* I from *D. pteronyssinus* and epitope specificity of murine IgG and human IgE antibodies. *J. Immunol.* 137, 2841-2847, 1986.
- 8) Yasueda, H., Mita, H., Yui, Y. and Shida, T.: Isoaltion and characterization of two allergens from *Dermatophagoides farinae*. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 81, 214-223, 1986.
- 9) Lombaeder, M., Heymann, P.W., Platts-Mills, T.A.F., Fox, J.W. and Chapman, M.D.: Conformational stability of B cell epitopes on group I and group II *Dermatophagoides spp.* allergens. *J. Immunol.* 144, 1353-1360, 1990.
- 10) 西片 光, 足立 満, 小林英樹, 高橋昭三, 宮本昭正, 他: 真菌アレルギーにおける RAST の臨床的有用性. アレルギー 37, 1138-1151, 1988.
- 11) Agarwal, M.K., Jones, R.T. and Yunginger, J. W.: Shared allergic and antigenic determi-

- nants in *Alternaria* and *Stemphylium* extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 70, 437-444, 1982.
- 12) Tees, R.D., Gordon, D.J. and Taylor, N.A.J.: Cross-reactivity between antigens of fungal extracts studied by RAST inhibition and immunoblot technique. *J. Allergy Clin. Immunol.* 79, 627-633, 1987.
 - 13) Viader, M., Valovirta, E., Vanto, T. and Koivikko, A.: Cross-reactivity of cat and dog allergen extracts. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 71, 252-260, 1983.
 - 14) Boutin, Y., Hebert, H., Vrancken, E.R. and Mourad, W.: Allergenicity and cross-reactivity of cat and dog allergenic extracts. *Clin. Allergy* 18, 287-293, 1988.
 - 15) 油井泰雄, 清水章治, 柳原行義, 信太隆夫: キク科花粉間における共通抗原性の検討. アレルギー 26, 817-826, 1977.
 - 16) 宮本昭正, 降矢和夫, 水野勝之: 花粉間の共通抗原に関する研究. アレルギー 20, 39-49, 1971.
 - 17) Gonzalez, R.M., Cortes, C., Conde, J., Negro, J. M., Rodriguez, J., et al.: Cross-reactivity among five major pollen allergens. *Ann. Allergy* 59, 149-154, 1987.
 - 18) 馬場 実: 食物抗原の検索. 現代医療 16, 759-763, 1984.
 - 19) 岩崎栄作: 食物アレルギー小児の臨床像とその臨床経過について. *Therapeutic Research* 10, 3081-3092, 1989.
 - 20) Walsh, B.J., Elliott, C., Baker, R.S., Barnett, D., Burley, R.W., et al.: Allergenic cross-reactivity of egg-white and egg-yolk proteins. An in vitro study. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 84, 228-232, 1987.
 - 21) Hoffman, D.R.: The specificities of human IgE antibodies combining with cereal grains. *Immunochimistry* 12, 535-538, 1975.
 - 22) 山田一恵, 宇理須厚雄, 駒田英勝, 稲垣義彰, 山田政功, 他: 米, 小麦, トウモロコシ, ヒエ, アワの共通アレルギー性と Rice Protein 16KD の関与. アレルギー 40, 1484-1492, 1991.
 - 23) Matsuda, T., Sugiyama, M., Nakamura, R. and Torii, S.: Purification and properties of an allergenic protein in rice grain. *Agric. Biol. Chem.* 52, 1465-1470, 1988.
 - 24) Halmepuro, L., Vuontela, K., Kalimo, K. and Bjorksten, F.: Cross-reactivity of IgE antibodies with allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 74, 235-240, 1984.
 - 25) 坂本龍雄, 林 芳樹, 山田政功, 鳥居新平, 宇理須厚雄: リンゴ果肉過敏症の2例, ならびにリンゴ果肉抗原と数種花粉抗原間の共通アレルギー性に関する検討. アレルギー 38, 573-579, 1989.
 - 26) Ebner, C., Birkner, T., Valenta, R., Rumpold, H., Breitenbach, M., et al.: Common epitopes of pollen and apples—Studies by Western and Northern blot. *J. Allergy Clin. Immunol.* 88, 588-594, 1991.

CLASSIFICATION OF ALLERGENS BY POSITIVE PERCENTAGE AGREEMENT AND CLUSTER ANALYSIS BASED ON SPECIFIC IgE ANTIBODIES IN ASTHMATIC CHILDREN

Eisaku Iwasaki and Minoru Baba

Department of Pediatrics, Doai Memorial Hospital

Classification and characterization of allergens is important because allergic patients are sensitized by a variety of allergens. One hundred and sixty-one sera from asthmatic children were investigated for specific IgE antibodies against 35 allergens including 20 inhalants and 15 foods by means of the MAST method. We assessed the allergenic properties of the allergens based on positive percentage agreement and cluster analysis. There was a high positive percentage agreement of specific IgE antibodies between house dust and *Dermatophagoides spp.*, a relatively high agreement between 5 molds, cat and dog epithelium, mugwort and wormwood and 5 grasses. Among the food allergens, the positive percentage agreements were relatively high, especially between cow's milk, casein, cheese, and between 3 cereal grains. In the cluster analysis, house dust and *Dermatophagoides spp.* made a big cluster; therefore 32 allergens except house dust and mites were analyzed. From the results of the cluster analysis, the major cluster consisted of (1) ragweed, (2) mugwort and wormwood, (3) timothy, sweet vernal, velvet and cultivated rye, (4) wheat, barley and rice, (5) molds, (6) cow's milk, casein, soybean and cheese, (7) shrimp and crab, (8) egg white, (9) Japanese cedar, (10) dog epithelium, (11) cat epithelium. The cluster of grass pollens and cereal grains made one cluster. These results tend to confirm the presence of species cross-reactivities within the major classes of allergens.