

Dermatophagoides farinae の気管支喘息児に及ぼす影響について

東邦大学医学部附属大橋病院小児科

笹本明義

Pharmacia 社の設定する Phadebas RAST unit (PRU) では、チリダニの一種である *Dermatophagoides farinae* (D.f.), *Dermatophagoides pteronyssinus* (D.p.) に対する値は、その上限を越えてしまうことが多い。そこで今回、患者血清の50倍希釈系を作り、D.f. に対する RAST 実測値を求めることによって、気管支喘息に及ぼす影響について検討した。

結果：1. D.f. に対する RAST (PRU/ml) は、 145.3 ± 15.3 (mean $\pm$ S.E.) であった。2. D.f. 値は4歳にピーク値をとった。3. IgE (RIST) $\cdot$ H.D. (RAST) $\cdot$ eosinophil とよく相関した (おのおの $r=0.75 \cdot r=0.88 \cdot r=0.49$)。4. 合併症、家庭環境によって D.f. 値は大きく左右された。5. 家族歴の有無と D.f. 値とは若干の有意な傾向を示した。

以上のことから、D.f. 値は予想以上の高値をしめし、環境因子による後天的感作は、アレルギー症状発症の大きな引き金になると考えられた。

Key words: bronchial asthma — *Dermatophagoides farinae* (D.f.) — environment — Phadebas RAST unit (PRU) — specific IgE antibody

はじめに

小児気管支喘息(喘息)のほとんどはアトピー型であり、その中の約80-90%は、室内塵・ヒョウヒダニに対して陽性をしめている¹⁾⁻³⁾。

1967年⁴⁾に開発された特異 IgE 抗体に対する検索方法である radioallergosorbent test (RAST) の普及は、喘息児のアレルゲン検索に大きな進歩をもたらした。

現在日本で RAST の検索をおこなう場合、そのほとんどが委託であり、Pharmacia 社の測定方法⁵⁾⁶⁾に準じておこなわれ、RAST score 0-4 の5段階で評価されている。しかし、Pharmacia 社の設定している Phadebas RAST unit (PRU) を使用する場合、ヒョウヒダニである *Dermatophagoides farinae* (D.f.), *Dermatophagoides pteronyssinus* (D.p.) に対する PRU は、1ml あたり17.5の上限を越えてしまう、いわゆる RAST score 4 がかなりの率をしめている。

そこで今回著者は、D.f. RAST 4の患者血清について、50倍希釈系を用いて再度 D.f. に対する RAST 値

(以下 D.f. 値と略す)を求め、喘息との関係について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

東邦大学医学部附属大橋病院小児科アレルギー外来に通院している喘息児226名を対象とした。年齢は、1歳から16歳(平均7.6歳)で、男児154名、女児72名である。

日本アレルギー学会重症度委員会の小児アレルギー研究班による重症度分類では、軽症146名、中等症70名、重症10名であった。

2. 方法

① D.f. に対する RAST の測定⁵⁾⁶⁾：第一ラジオアイソトープ研究所株式会社よりだされている RAST キット“第1”を用いた。まず、D.f. のアレルゲンディスクに患者血清50 μ lを加え、室温・静置にて3時間インキュベートしたあと Tween 20を含む洗浄液にて3回吸引・洗浄をくりかえした。次に、各試験管にヨウ化抗 IgE (¹²⁵I) 抗体溶液を50 μ l 加え、室温・静置にて一夜インキュベートし、同様の吸引・洗浄をおこない γ -カウンターにて放射能を測定した。そのカウント数が、Pharmacia 社の設定する17.5PRUを越える

Received: February 1, 1988

Accepted: April 20, 1988

Abbreviations: D.f. *Dermatophagoides farinae*; D.p. *Dermatophagoides pteronyssinus*; PRU Phadebas RAST unit; RAST radioallergosorbent test; RIA radioimmunoassay

RAST score 4の血清については、血清を生食で50倍に希釈した後、再度同様の測定を実施した。

なお、血清 IgE(RIST)値は、Pharmacia 社製 RIST キットを用い、radioimmunoassay (RIA) セファデックス固相法で、好酸球%は、末梢血白血球中の好酸球百分率にて示した。

② 統計学的処理

測定結果の平均値は $\text{mean} \pm \text{S.E.}$ で示し、有意差検定は、student's t-test により検討した。また D.f. の値は、実測値の分布をのぞいて、 $\log_{10}$ の対数変換にて示した。

結 果

① D.f. に対する RAST score 分布 (Table 1)

226名の全患者において Pharmacia の設定する score によって RAST score 0 から 4 までに分類したところ、RAST score 0 ($X < 0.35 \text{ PRU/ml}$) が 31 名 (13.7%)、score 1 ($0.35 \leq X < 0.7$) が 2 名 (0.9%)、score 2 ($0.7 \leq X < 3.5$) が 8 名 (3.6%)、score 3 ($3.5 \leq X < 17.5$) が 38 名 (16.9%)、score 4 ($17.5 \leq X$) が 147 名 (64.9%) で、score 1, 2 が 10 名、4.4% と少なく、約 3 人に 2 人は、実測値の上限を越えてしまう RAST score 4 であった。

Table 1 Distribution of RAST score in 227 asthmatic children

		X(PRU/ml)	Case n=(%)
RAST score	0	$X < 0.35$	31(13.7%)
	1	$0.35 \leq X < 0.7$	2(0.9%)
	2	$0.7 \leq X < 3.5$	8(3.6%)
	3	$3.5 \leq X < 17.5$	38(16.9%)
	4	$17.5 < X$	147(64.9%)

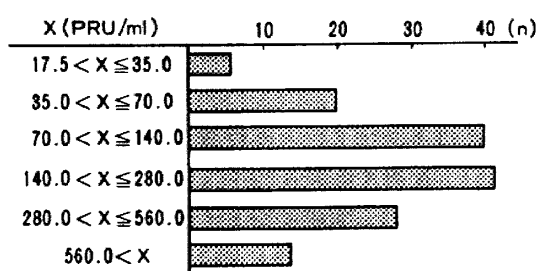


Fig. 1. Distribution of dilution value in 147 asthmatic children of RAST score 4.

② RAST score 4の患者の PRU 分布 (Fig. 1)

RAST において、値が測定の上限を越えた147名の喘息児について、患者血清の50倍希釈系を用いて再度 D.f. の RAST 値を測定したところ、D.f. の平均値は、 $145.3 \pm 15.3 \text{ PRU/ml}$ と高値をしめた。

その分布は、 $17.5 < X \leq 35.0$: 6 名 (4.1%)、 $35.0 < X \leq 70.0$: 19 名 (12.9%)、 $70.0 < X \leq 140.0$: 39 名 (26.5%)、 $140.0 < X \leq 280.0$: 41 名 (27.9%)、 $280.0 < X \leq 560.0$ (18.4%)、 $560.0 < X$ が 15 名 (10.2%) であった。PRU/ml が 140 から 280 までの範囲の患者が最も多く、70 から 280 まででは RAST score 4 の患者中 54.4% と過半数をしめた。

③ 年齢別 D.f. 値 (Fig. 2)

226名の患児の年齢別 D.f. 値を比較すると、D.f. 値は 2 歳より急激に上昇し、4 歳にてピーク値 ($271.3 \pm 56.2 \text{ PRU/ml}$) をしめた。そして 1・2 歳患児の D.f. 陰性例 (RAST score 0) が 36 名中 19 名 (52.7%) に対して、3 歳以降の患児では 190 名中 18 名 (9.5%) と急激に減少していた。有意差検定では、1 歳児は 2 歳以降の各年齢すべてに $p < 0.001$ の有意差で低値をしめし、2 歳児は 3 歳以降の各年齢すべてに $p < 0.05$ または $0.05 < p < 0.1$ と有意に低値、または低値を示す傾向を示した。

④ 重症度別 D.f. 値 (Fig. 3)

軽症群 146 名、中等症群 70 名、重症群 10 名の重症度別 D.f. 値は図 3 のごとくで、中等症群が最も高く、軽症群・重症群との間におおの $p < 0.01$, $p < 0.002$ の有意差を示した。症例数のばらつき (重症群が 10 名と少ない) があるため、比較することが難しいと考えられるが、中等症における RAST 陰性例が 70 名中 4 名 (5.7%) と低率であったのに比し、重症群では 10 名中 4 名 (40.0%) と高率であった。

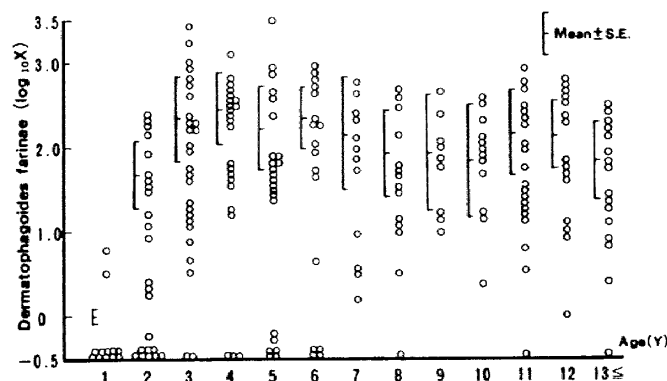


Fig. 2. A degree of *Dermatophagoides farinae* by age in asthmatic children.

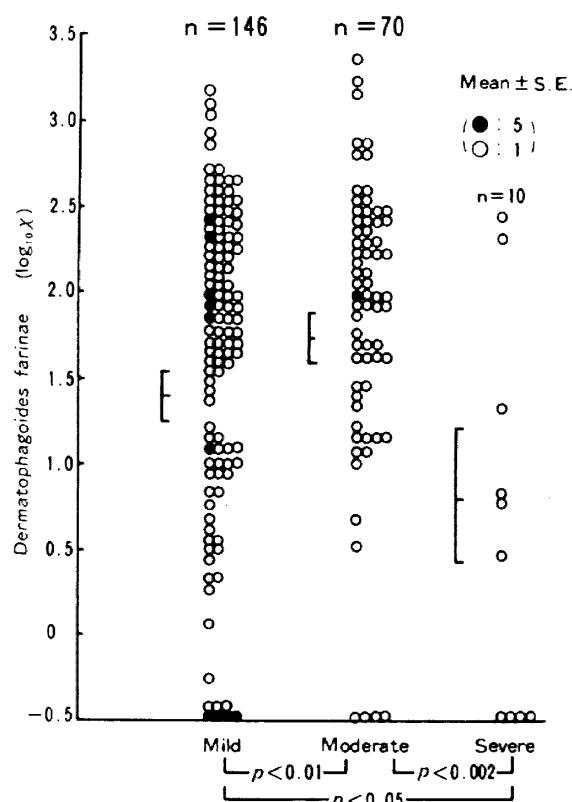


Fig. 3. Influence of the severity upon *Dermatophagoides farinae*.

⑤ D.f. と他の検査値との相関 (Fig. 4 a-c)

H.D. (RAST), IgE (RIST) 値, 好酸球数に対する D.f. 値との相関を H.D., IgE 値については対数変換した値で, 好酸球はその白血球中好酸球%で検討した. Fig. 4-a に示したのは, D.f. と H.D. との相関であり, H.D. を横軸に, D.f. を縦軸にとると, $Y = 1.6X + 0.72$, 相関係数 $r = 0.88$ と高い相関を示した ($p < 0.001$).

Fig. 4-b に D.f. と IgE (RIST) 値との相関を示した. 同様に, $Y = 1.34X - 1.95$, 相関係数 $r = 0.75$ と, 正の相関を認めた ($p < 0.005$).

また, 好酸球 (%) との相関は, $Y = 0.1X + 0.75$, 相関係数 $r = 0.49$ と, 弱い相関があった ($p < 0.05$).

⑥ 他のアレルギー疾患の合併と D.f. 値 (Fig. 5)

合併症 (アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎, 食物アレルギー) の有無と, D.f. 値との関係を検討したところ, 合併症のある群の D.f. 値は有意 ($p < 0.001$) に高く, 個々の疾患群 (アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎, 食物アレルギー) について比較しても, おのおの $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.02$ と, 疾患を有する群が有さない群に比べ高値をしめした.

⑦ 家族歴と D.f. 値 (Fig. 6)

Fig. 6 の上段は, 3 親等までに家族歴 (気管支喘息・

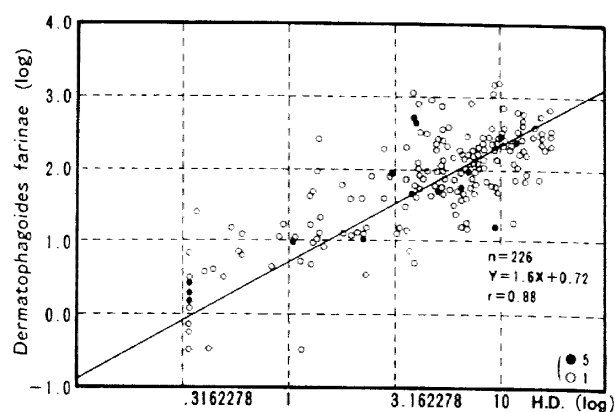


Fig. 4-a. Relationship between *Dermatophagoides farinae* (log) and house dust (log).

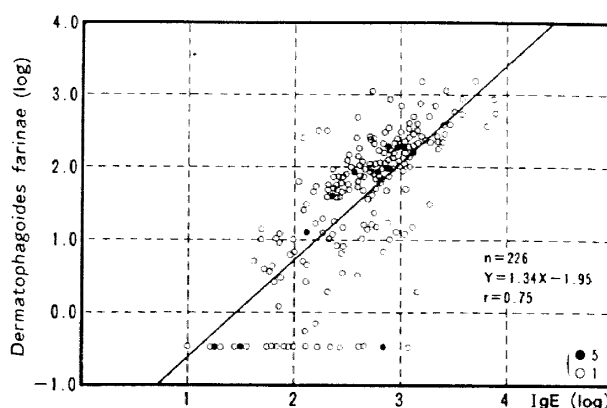


Fig. 4-b. Relationship between *Dermatophagoides farinae* (log) and IgE (RIST) (log).

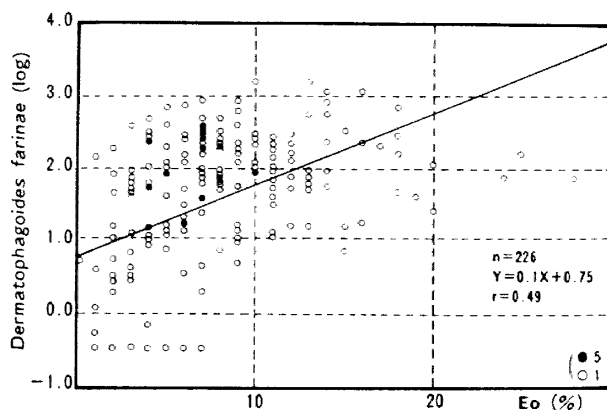


Fig. 4-c. Relationship between *Dermatophagoides farinae* (log) and eosinophile (%).

アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎・蕁麻疹・薬物アレルギー) を有する群と有さない群によって D.f. 値を検討したもので, 家族歴を有する群の D.f. 値は, 有さない群と比べて若干高値を示す傾向にあった.

さらに, 両親のどちらかの系統にアレルギー歴をもつか, また家族歴の中で, 喘息の既往を有するものが

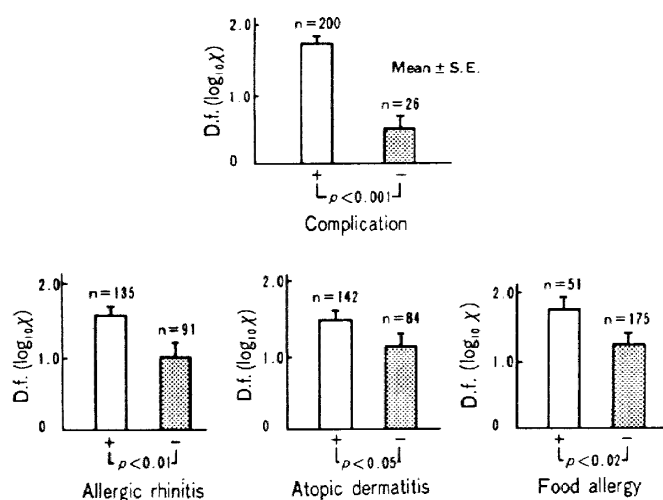


Fig. 5. Influence of the complication upon *Dermatophagoides farinae*.

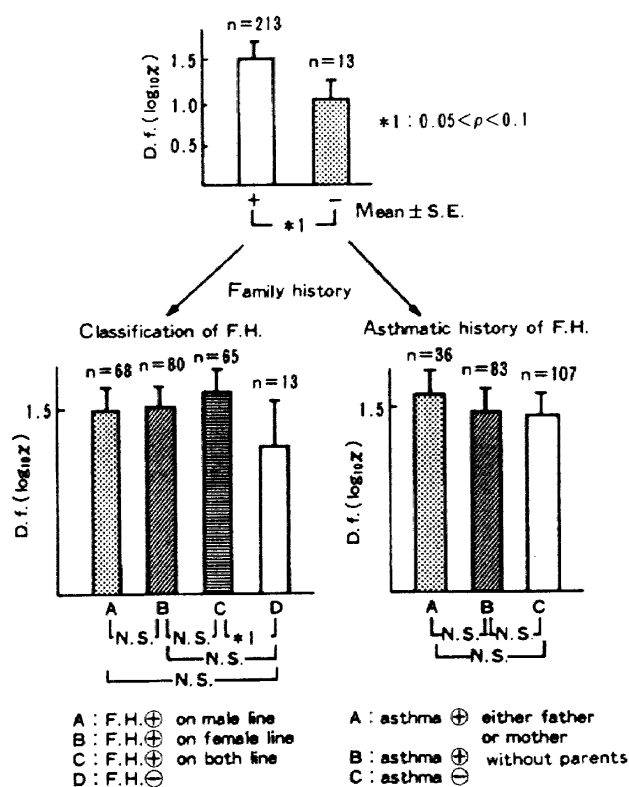


Fig. 6. Influence of family history upon *Dermatophagoides farinae*.

いるか否かによって分類したものが Fig. 6 の下段である。まず家族歴が、父方・母方・その両方・家族歴なしの4群に分類したところ、父方・母方その両方にアレルギー疾患の家族歴をもつものは、家族歴のないものとくらべて、D.f. 値が高値を示す傾向にあった。また、喘息が両親のどちらかにある場合、両親以外の家族にある場合、家族歴で喘息がない場合の3群では、有意差は示さなかったものの、喘息が両親のどちらか

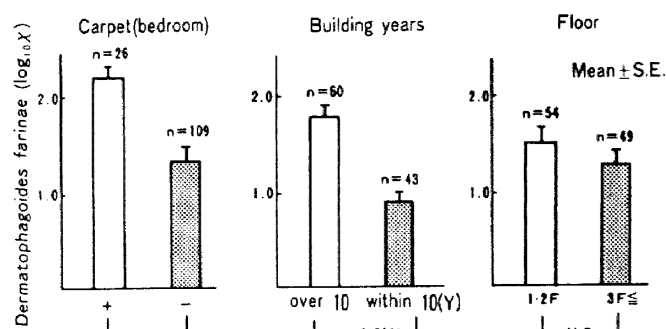


Fig. 7. Influence of the environment upon *Dermatophagoides farinae*.

にある場合は、他の2群とくらべて若干D.f. 値は高値を示した。

⑧ 生活環境とD.f. 値 (Fig. 7)

まず、マンション・一戸建・アパート(木造の借家と定義)その他すべてを含めた全体(n=226)において、①カーペット、②ベット、③タバコ、④羽毛・羊毛ぶとんの有無でD.f. 値を検討したが、いずれも有意差を示さなかった。

次にマンションに居住する135名について、寝室のカーペットの有無・築年数・居住階数について検討を加えた (Fig. 7)。

まずカーペットの有無については、寝室にカーペットのある群のD.f. 値(log₁₀X)が 2.12 ± 0.12 に対して、ない群では 1.26 ± 0.10 と、カーペットのある群はない群と比較して有意に高値を示した($p < 0.0001$)。また、築年数についても同様に、築10年以下(ただし3年以上居住しているもの)のD.f. 値 0.89 ± 0.16 に対して、10年以上の群では 1.88 ± 0.10 と明らかに築年数が古いものほど高値であった($p < 0.0001$)。さらに、居住階数の比較でも1・2階群と3階以上群で有意差はなかったものの、1・2階群は3階以上の群とくらべて若干高値をしめした。

考 案

気管支喘息を含めたアレルギー疾患は、一つの現代病とまでいわれ、近年増加の一途をたどっている。

本邦では、昭和39年満川⁷⁾がおこなった小学生喘息児の罹患率は0.7%だったのに対して、ここ10年位ほとんどの報告⁸⁾⁹⁾が4-5%以上となっている。

これらの原因として、①食生活における変化、②住宅環境の変化、③アレルギーに対する認識の向上など

が大きな要因といえよう。

その中で、小児喘息の80-90%に関与している室内塵性ダニについては、住宅環境の変化に負うところが大きいと思われる。特に都会においては、大気汚染・地価高騰によるマンション乱立・マンションの老朽化などの影響を受け、アレルギー外来に長蛇の列ができることも否定できない。

当外来においても例外ではなく、それらの診療中で、特異 IgE 抗体 (RAST) の測定も、そのほとんどが外注に頼っているのが現状である。しかし、それらの判定は、Pharmacia 社の設定する RAST score によるため、チリダニである D.f. や D.p. に対する RAST score は PRU の上限を越えた RAST score 4 であることが比較的多い。

そこで今回著者は、50倍希釈系を用いて PRU の実測値を求め、喘息との関連について検討した。

まず Table 1 にて、RAST score 分布を示したが、全体の64.9%、147名が RAST score 4であった。この結果を諸家の報告と比較すると、乾ら³⁾ 54%、三宅ら¹⁰⁾ 44.4%、井上ら⁹⁾ 2.8%と、かなりの差が認められる。乾らのデータは、当科から約2km離れた国立小児病院のものであり、対象年齢も我々とほぼ等しく、5年前の調査であるということを考えると、同程度の陽性率になったと思われる。これに対して、三宅らは、神奈川県・静岡県の市街地にある小学生・中学生を対象とし、井上らは、大島に住む2歳以上の喘息児を対象としている。これらのことは、都会(汚染地域)とそれ以外の地域とで、ダニに対する感作の違いを示唆していると考えられる。

今回の我々の検討において、RAST score 4、147名の PRU 分布では、PRU/ml 140-280が41名とピークをしめ、全体の平均値は、 145.3 ± 15.3 PRU/ml と、著者の想像をはるかに越えた高値であった。

Fig. 2 では、年齢別の D.f. 値を検討した。D.f. 値は、2歳より急速に上昇し、4歳でピーク値をとったあと、以後ほぼ同じ値をとりながらゆっくりと下降していく傾向が認められた。

D.f. 値の年齢別変動を検討した論文がなく比較が困難なため、IgE (RIST) 値について同様に検討を加えた。

IgE (RIST) 値は、5歳にピーク値をとり、D.f. 値の変動と同様に、以後徐々に下降していく傾向を示した。

喘息児の IgE ピーク年齢は、文献によって差はある

ものの、7-10歳が多く¹¹⁾¹²⁾、それらと比較すると、ピーク年齢の低年齢化が目立つ。

このことは、乳児喘息の増加・喘息の低年齢化と関係があると思われる。

Fig. 3 では重症度との関係をみたが、中等症群が最も高値となり、重症群は逆に低値を示した。このことは、重症群の中に抗原をみつけることのできない感染型の喘息が比較的多かったため、そのような例を除外したアトピー型のみでは、中・重症群の D.f. 値は、軽症群より高値を示した。

Fig. 4 a-c は、H.D., IgE (RIST) 値、好酸球 (%) と D.f. 値との相関を検討したもので、H.D.: $r=0.88$, IgE 値: $r=0.75$, 好酸球 (%): $r=0.49$ と正の相関を認めた。

武藤ら¹³⁾は、施設療法中の喘息児について同様に、H.D., D.p., IgE 値との相関を検討したが、やはり $r=0.71-0.73$ の相関を示した。

IgE 値と H.D., D.p. とが相関したことについて武藤らは、多くの要因がからんでいるとしているが、少なくとも IgE 抗体と特異 IgE 抗体とは別個に動くものではなく、両者間に強い関連があると思われる。

さらに Fig. 5 にて、喘息以外のアレルギー合併症の有無で D.f. 値を比較したが、明らかに合併症のある群にて D.f. 値は高値を示した。

同様に Fig. 6 では、家族歴の有無で D.f. 値を検討した。竹内¹⁴⁾は、両親とも血清 IgE 値が平均とくらべて +2.0 S.D. 以上の家系では、その児の血清 IgE 値は 88% が +1.0 S.D. 以上をしめし、両親が児の IgE 値に与える影響は強いとしている。

著者は今回の検討で、両親の D.f. 値を調べてはいないが、両親がアレルギー歴を有している家系の方が、その児の D.f. 値は若干の高値を示した。

最後に Fig. 7 において、環境の及ぼす影響を検討した。コンクリート住宅にすむ135名については、ジュース・築年数は大きく D.f. 値に影響を与えていた。喘息児に対するコンクリート住宅の弊害については、大谷¹⁵⁾をはじめとして多くの論文¹⁶⁾¹⁷⁾に記載されているとおりである。1976年宮本ら¹⁸⁾が一般家屋での室内塵・ダニ類の季節的変動についておこなった研究で、カビがピークとなる梅雨時に生ダニ数が、秋に死ダニ数がピークとなり、冬にかけて減少するというデータは、現在のコンクリート住宅ではあてはまらなくなっている例も多いと思われる。つまり機密性の高いコンクリート住宅においては、1年中若干の変動は

あっても、常に一定量のダニが生息していると考えられる。

今回の研究で以下のことが示唆された。

1. 喘息児の D.f. に対する RAST 4 の占める割合が地域的に異なることから、都会でのダニに対する感作に差が存在すると思われた。

2. D.f. 値のピーク年齢が4歳であったことは、ダニによる感作の低年齢化がすすんでいる可能性を示唆した。

3. 血清 IgE 抗体と特異 IgE 抗体との間には密接な関係を認めた。

4. 喘息児の D.f. 値は、家族歴の有無などの遺伝的要素より、より環境因子により影響をうけると考えられた。このことは、環境因子による後天的感作が、アレルギー症状発現に大きな引き金となる可能性を示唆した。

今後、他の地域(例えば非汚染地域)における D.f. 値の検討も必要であると思われる。

稿を終えるにあたり、直接御指導をいただいた東邦大学大橋病院小児科助教授 小屋二六先生、御指導・御校閲をいただいた小児科教授 青木継稔先生に心から深謝いたします。

またいろいろと叱咤激励をいただいた同小児科鈴木慎一郎先生、斎藤誠一先生、諸井 孝先生に深謝するとともに、常に影となり日向となり見守ってくださった国立小児病院アレルギー科医長飯倉洋治先生に衷心より感謝し御礼申しあげます。

本論文の要旨は、第24回日本小児アレルギー学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 油井泰雄：アレルギーの種類と確認方法、アレルギーの診療、メディカルトリビューン社、39-51, 1983.
- 2) 小幡俊彦, 山下知子, 梅里義博, 正木拓朗, 笹本明義, 飯倉洋治：皮膚反応、小児科 Mook 41, 29-36, 1986.
- 3) 乾 宏行, 梅里義博, 西川和子, 品川洋一, 飯倉洋治：アレルギー児における house dust, mite の

相関について—ブリックテスト、皮内反応、IgE RAST からの検討、医薬の門 23, 93-96, 1983.

- 4) Wide, L., Bennich, H. and Johansson, S.G.O.: Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 2, 1105-1110, 1967.
- 5) 細井 進：外因性特異抗体の測定、小児科 Mook 41, 57-77, 1986.
- 6) 西牟田敏之, 浜田真理, 船橋 茂：RAST の診断的意義、小児内科 14, 317-324, 1982.
- 7) 満川元行：東京都内における気管支喘息の頻度について、小児科臨床 17, 1288-1296, 1964.
- 8) 古庄巻史：喘息増加の事実、“喘息はなぜ増えているのか”、国際医学出版社、東京、pp.5-18, 1987.
- 9) 井上和子, 住友真佐美, 荒木盛雄, 飯倉洋治, 正木拓朗, 乾 宏行, 木谷信行, 大谷武司：小児気管支喘息の臨床疫学、アレルギー 32, 138-148, 1983.
- 10) 三宅 健, 河盛重造, 吉田隆実, 平尾敦男, 逢坂文夫, 松木秀明, 春日 齊：喘息の既往学童の頻度、および重症度の推移と血清学的検査成績との関連について、アレルギー 34, 939-947, 1985.
- 11) Roger, E.L. and Carlos, A.: Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by an enzyme immunoassay. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68, 614-618, 1986.
- 12) Heinz, J.W., Jerry, B. and Iida, F.: Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 66, 305-313, 1980.
- 13) 武藤一彦, 高井 弘, 平谷美智子, 押田喜博, 伊藤茂, 粕井正春, 上田智子：施設療法中喘息児における外泊中血清 IgE 値および *Dermatophagoides pteronyssinus* 特異 IgE 抗体の上昇、アレルギー 34, 173-183, 1985.
- 14) 竹内 透：小児の血清 IgE 値に関する研究、アレルギー 33, 176-181, 1984.
- 15) 大谷武司, 衣川直子, 飯倉洋治, 星 房子：小児気管支喘息児の家庭内環境とダニの分布、アレルギー 33, 454-462, 1984.
- 16) 岡部貴裕：ダニ抗原の立場から、“喘息はなぜ増えているのか”、国際医学出版社、東京、pp.53-68, 1987.
- 17) 高岡正敏, 藤本義典：室内塵ダニ相と家屋の建築後年数の関連について、アレルギー 34, 866-873, 1985.
- 18) 宮本詢子, 大内忠行：新築家屋、一般家屋での室内塵ダニ類の季節変動について、衛生動物 27, 251-258, 1976.

THE INFLUENCE OF *DERMATOPHAGOIDES FARINAE* IN ASTHMATIC CHILDREN

Akiyoshi Sasamoto

Department of Pediatrics, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine

There have been many cases in which the values of *Dermatophagoides farinae* (D.f.) and *Dermatophagoides pteronyssinus* (D.p.) have been over the limit when they have been determined by a Phadebas RAST unit (PRU) made by Pharmacia Co.

I calculated the actual value of D.f. and studied the influence of D.f. on 226 asthmatic children.

The results obtained were as follows;

1. The mean value of PRU was $145.3 + 15.3$ (mean + S.E.) PRU/ml on D.f. (RAST).
2. The peak of the actual value occurred at the age of 4 years old.
3. There were good correlations between D.f. and IgE (RIST) $\cdot$ H.D.(RAST) $\cdot$ eosinophil ($r=0.75 \cdot r=0.88 \cdot r=0.49$).
4. The value of D.f. was differed significantly under the influences of complication and environment.
5. The value of D.f. was differed slightly according to family history.

The value of D.f. was beyond my expectations and acquired sensitization by environmental factors helped to trigger the onset of allergic symptoms.
