

気管支喘息に対するコナヒョウヒダニ排泄物 抗原分画による減感作療法の試み

県立広島病院内科

麻奥良子 城 智彦 望月信宏
小泊好幸 桑原正雄

広島大学工学部

吉実隆志 重田征子 小埜和久

大竹市

坪井信治

広島市

大塚 正

廿日市市

勝谷 隆

現在我々は精製ダニ排泄物抗原分画を使用してダニ陽性気管支喘息患者を対象に減感作療法を施行中である。今回、治療開始後4～12カ月を経過した13例において次の成績が得られた。1) 皮内反応で最大の反応を示した分画はHM1-2(分子量150～155kD) 2例, HM2(30～40kD) 9例, HM3(10～20kD) 2例でこれらを用いて減感作を実施した。HM4(10kD以下)に対する最大反応例や治療例はなかった。2) 通年型喘息9例において、著明改善4例, 中等度改善3例, 不変2例の成績が得られた。また、季節型4例でも全例有効で無効例はなかった。3) 減感作有効例では治療後に特異IgG抗体が増加したが、不変例では増加しなかった。治療により増加した特異IgG抗体のサブクラスについては、IgG4抗体には明らかな変化を認めず、現在のところ結論が得られていない。4) 喘息発作誘発やアナフィラキシーなどの明らかな副作用はなかった。以上の成績から精製ダニ抗原の安全性と有効性が示唆された。今後症例を増やして検討を続ける予定である。

Key words: bronchial asthma — immunotherapy — purified mite feces antigens — specific serum antibodies

はじめに

減感作療法は古くより気管支喘息やアレルギー性鼻炎に対する根治療法として位置づけられてきた¹⁾。しかし実施方法がやや煩雑で、効果発現までに長期間を要し、時には重篤な副作用もありうることなどから²⁾、有力な対症療法剤の出現により発作のコントロールが

比較的容易になった今日では、本療法の実施される頻度が減少傾向にあるのは残念なことである。

気管支喘息の発症原因は複雑であるため、減感作療法の実施や効果判定方法の厳密な決定は必ずしも容易でない。著者らは単一抗原による典型的なI型職業性喘息「ホヤ喘息」に対する長年の減感作経験から、適当なサイズの分子量を持ち、主要抗原決定基を多量に含む精製抗原を用いて強力な減感作治療を行うならば、短期間で、全症例において、副作用なしに、顕著な効果をあげることが可能であると報告してきた³⁾。

一般の気管支喘息の原因としてダニアレルギーの関与が重視されているが、適当な治療用ダニ抗原液の入手が困難であるため、力価が弱く、内容も不明確なDextrose-Phenol法ハウスダスト粗抗原液による治療

Received: February 9, 1995

Accepted: June 8, 1995

Abbreviations: Df *Dermatophagoides farinae*;
HM high molecular weight antigen; kD kilodalton;
LM low molecular weight antigen; PBS phosphate buffer solution; PEF peak expiratory flow

が行われているのが現状である。本抗原液による不満足な治療効果や時に見られる副作用は、内容が不均一で、治療には不要ないし有害な成分を含有する製品の使用に起因するところが多いと思われる。今回著者らは、ゲル濾過によりコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* (以下、単にダニ) 排泄物抗原を分離し、これを用いて減感作療法を実施し、良好な臨床効果を認めたので成績を報告する。

研究方法と対象

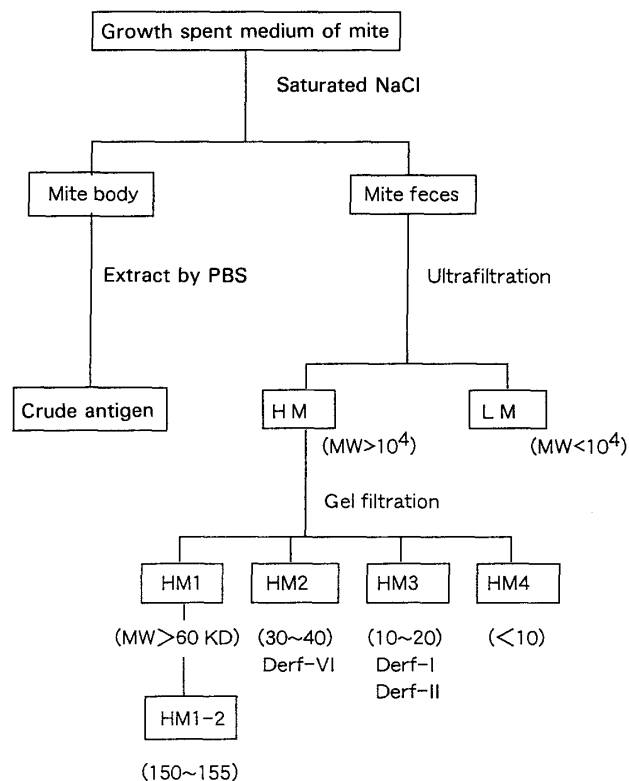
1) ダニ抗原の分離

さきに報告した手技⁴⁾によりダニ排泄物をゲル濾過し、ダニ抗原陽性気管支喘息患者における皮膚、粘膜反応、患者白血球ヒスタミン遊離反応などの成績を指標として、抗原活性のある分子量150~155kD, 30~40kD, 10~20kD および10kD 以下の4分画を分離し、それぞれ HM1-2, 2, 3, 4と命名した⁵⁾。従来ダニ主要抗原として報告されている Derf-VI は HM2に、Derf-I, II は HM3に含まれることが判明している (Table 1)。

2) 対象

ダニ粗抗原液による皮内反応が陽性、ダニ特異 IgE 抗体も陽性の気管支喘息例で、本療法の実施に同意した症例のうち治療開始後4~12カ月を経過した症例を対象として効果判定を行った。Table 2 に示すごとく、年齢は15~68歳 (平均36.9±17.7歳)、性別は男性4例、

Table 1 Separation of mite antigen



女性9例、重症度は日本アレルギー学会の判定基準⁶⁾によれば、軽症3例、中等症7例、重症3例であった。なお、病型はアトピー型7例、混合型6例で、通年性のもの9例、季節性のもの4例であった (Table 2)。

Table 2 Cases in the immunotherapy by purified Df antigen

Case	Age (year)	Sex	Severity	Type	IgE (IU)	RAST score (Df)	Antigen used	Asthma score* (point)
T. D.	29	M	Severe	Atopic perennial	600	3	HM1-2	150
M. Y.	19	F	Mild	Atopic seasonal	390	2	HM1-2	—
S. N.	18	M	Moderate	Atopic seasonal	290	3	HM2	—
M. H.	43	M	Moderate	Mixed perennial	210	3	HM2	87
T. N.	15	F	Moderate	Atopic perennial	280	4	HM2	15
S. H.	34	F	Moderate	Atopic perennial	400	5	HM2	55
M. M.	49	F	Moderate	Mixed perennial	1500	5	HM2	51
M. Y.	22	F	Mild	Atopic seasonal	380	4	HM2	—
E. M.	50	F	Moderate	Mixed perennial	170	3	HM2	94
H. H.	26	F	Mild	Atopic seasonal	1000	5	HM2	—
E. N.	40	F	Severe	Mixed perennial	92	2	HM2	66
S. U.	66	M	Severe	Mixed perennial	100	2	HM3	134
M. K.	68	F	Moderate	Mixed perennial	87	3	HM3	82

*Average weekly asthma score in four weeks before the immunotherapy /written only perennial type.

Table 3 Procedure of the immunotherapy

Df antigen 2×10^5 (0.005 mg/ml)
0.05 ml $\rightarrow$ 0.10 $\rightarrow$ 0.20 $\rightarrow$ 0.30 $\rightarrow$ 0.40 $\rightarrow$ 0.50
$\rightarrow$ Df antigen 2×10^4 (0.05 mg/ml)
0.05 ml $\rightarrow$ 0.06 $\rightarrow$ 0.07 $\rightarrow$ 0.08 $\rightarrow$ 0.09 $\rightarrow$ 0.10
$\rightarrow$ 0.11 $\rightarrow$ 0.12 $\rightarrow$ 0.13 $\rightarrow$ 0.14 $\rightarrow$ 0.15 $\rightarrow$ 0.16
$\rightarrow$ 0.17 $\rightarrow$ 0.18 $\rightarrow$ 0.19 $\rightarrow$ 0.20 $\rightarrow$ 0.21 $\rightarrow$ 0.22
$\rightarrow$ 0.23 $\rightarrow$ 0.24 $\rightarrow$ 0.25 $\rightarrow$ 0.26 $\rightarrow$ 0.27 $\rightarrow$ 0.28
$\rightarrow$ 0.29 $\rightarrow$ 0.30 $\rightarrow$ 0.31 $\rightarrow$ 0.32 $\rightarrow$ 0.33 $\rightarrow$ 0.34
$\rightarrow$ 0.35

3) 減感作療法の実施方法

皮内反応や効果判定の結果に影響を及ぼす恐れがあるため、治療開始1カ月以上前より抗アレルギー剤の使用は中止した。HM1-2~4の20万倍液(0.005mg/ml)により型のごとく皮内反応を行い、原則として最強の反応を示す分画を用いて減感作療法を実施した。減感作実施方法はTable 3に示すごとくで、20万倍液0.05 mlより開始して漸増法を採用した。維持量に達するまでの間は注射間隔は週1回を原則として漸増し、患者の自覚症状を指標として、局所の疼痛などが許容範囲と思われる量に達したならば、その量をもって維持量とした。注射部位は上腕伸側とし、局所皮膚症状の強いものでは適宜抗ヒスタミン剤を塗布した。また、喘息症状の存在する場合には状況に応じて抗原液の減量ないし1回休止を行った。なお安全上の考慮から最初の10症例までは初回治療を入院の上で実施した(Table 3)。

Table 4に使用抗原の種類、効果判定時までの治療注射回数、抗原維持量を示した。HM1-2で2例、HM2で9例、HM3で2例を治療中である。現在までにHM4により最強の皮内反応を示した症例はなかったため、本分画による治療は行われていない。治療期間最短の症例は4カ月で、1年以上経過した症例は1例のみであった。全症例で抗原液は2万倍まで増量が可能であり、同液の0.16~0.34mlの間で維持量とした(Table 4)。

4) 治療効果の判定法

各症例に喘息日誌を記載させ、日本アレルギー学会の基準⁵⁾にしたがって治療開始前1カ月と開始後1カ月ごとの平均喘息点数を算出した。治療効果の判定は通年性の病型のものについては埼玉医科大学第二内科の方式⁷⁾を参考として実施した。すなわち、治療開始前の喘息点数に比して効果判定月の点数が20%以上増加したものを悪化例、20%以内の増減範囲のものを不変

Table 4 Data of treated cases

Case	Treatment		No. of injections	Maintenance dose (ml) (Df 0.05 mg/ml)
	Antigen	Period (month)		
T. D.	HM1-2	10	28	0.27
M. Y.	HM1-2	10	38	0.33
S. N.	HM2	10	32	0.29
M. H.	HM2	7	30	0.28
T. N.	HM2	9	26	0.20
S. H.	HM2	11	38	0.30
M. M.	HM2	10	21	0.17
M. Y.	HM2	9	41	0.34
E. M.	HM2	5	16	0.20
E. N.	HM2	4	19	0.23
H. H.	HM2	5	23	0.16
S. U.	HM3	10	41	0.30
M. K.	HM3	12	46	0.16

例、20~40%減少のものを軽度改善例、40~60%減少のものを中等度改善例、60%以上減少のものを著明改善例とした。今回は治療開始前に厳密な管理を試みたため発作点数の低い症例が多く、喘息点数の推移の大部分は治療点数が占めている。季節性のものについては観察期間が短いため厳密な判定は困難であるが、減感作療法を施行した期間とこれに相当する前年までの時期の症状を比較して、臨床経過から有効、無効と判定した。

5) 抗ダニ特異 IgG, IgE 抗体の測定法

ダニ特異 IgG, IgG4, IgE 抗体量は HM1-2~4 を使用して、Enzyme Linked Immunosorbent Assay により測定した。すなわち、ダニ特異 IgG 抗体量はダニ抗原分画をポリエチレンチューブに吸着したものに、患者血清、抗 IgG ないし抗 IgG4 血清を結合させ、これを発色させて測定し、特異 IgE 抗体量は抗 IgE 血清を吸着させたものに、患者血清、ダニ抗原分画、抗ダニウサギ血清を順次結合させて測定した。

成 績

非通年性の喘息発作のある症例では、治療効果の判定時に季節の影響を考慮する必要があるため、通年性の病型のもので喘息日誌により病状の経過を追うことのできた9例のみについて、減感作開始後の月別平均週間喘息点数の経過を Fig. 1 に示した。治療開始前1

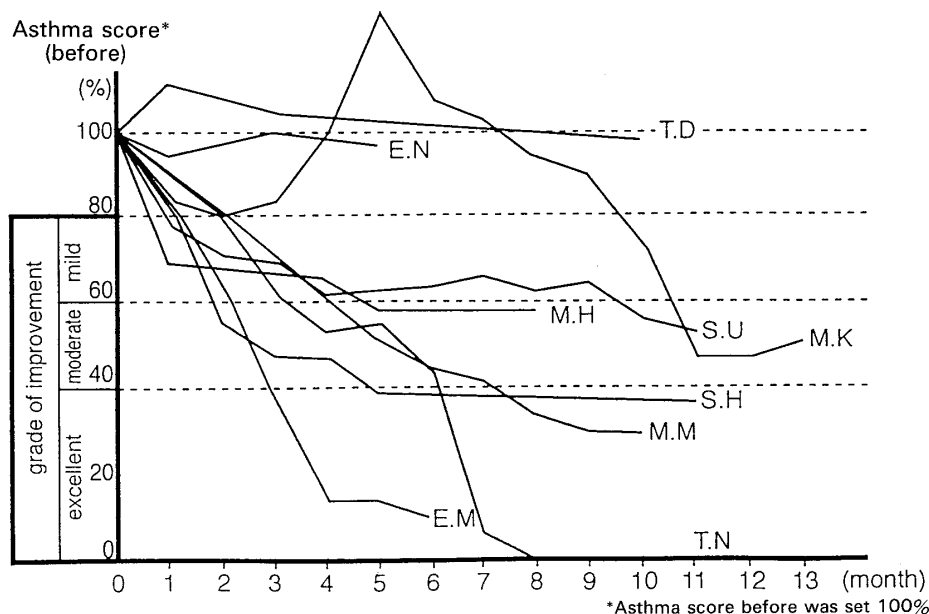


Fig. 1. Changes of asthma score in the cases of the immunotherapy by purified mite antigen.

TD: 29y., M, severe type, atopic type,; used antigen HM1-2, EN: 40y., F, severe, mixed, HM2, SH: 34y., F, moderate, atopic, HM2, MH: 43y., M, moderate, mixed, HM2, MM: 49y., F, moderate, mixed, HM2, SU: 66y., M, severe, mixed, HM3, EM: 50y., F, moderate, mixed, HM2, MK: 68y., F, moderate, mixed, HM3, TN: 15y., F, moderate, atopic, HM2

These nine cases were all perennial asthma. Two cases in three atopic asthma were excellent improvement and one was no change. Excellent improvement cases were all moderate type.

カ月間の平均週間喘息点数と判定時のそのの比較で、症状の改善度は著明改善4例、中等度改善3例、不変2例で、悪化例はみられなかった。なお、季節性の4症例では発作頻度の増減により効果を判定したが、全例有効と判定された (Fig. 1)。喘息症状の誘発など特記するような副作用はみられなかった。

治療の経過を追って経時的に血清抗体価を測定できた7症例でその推移を Table 5 に示した。特異 IgG 抗体では有効例で治療後に増加の傾向を認めたが、不変例では変動はみられなかった。現時点では特異 IgG4 抗体は有効例においても増加せず、特異 IgE 抗体にも一定の変動傾向は認められなかった (Table 5)。

症例提示

- 1) 症例. SH, 34歳女性. 著明改善例.
病型: 中等度, 通年性, アトピー型
既往歴: アレルギー性鼻炎.

家族性: 息子に気管支喘息。

現病歴: 1歳6カ月より小児喘息にて加療されていた。14歳頃には一時緩解していたが、16歳より喘息症状が再現した。17歳より内服薬およびハウスダスト抗原液による減感作治療を行っていた。通年性に喘鳴がみられ、常時テオフィリン剤、 β_2 刺激剤の内服や β_2 刺激剤吸入が必要であった。血清 IgE 400IU, RAST でダニ5であり、1993年11月より HM2を使用して減感作を行った。治療開始前の平均週間発作点数は9点、週平均 PEF 値は朝300l/min, 夕277l/minであった。治療開始後喘息症状は徐々に消失し、2カ月後には発作点数は0点となり、週平均 PEF 値は朝320l/min, 夕330l/minと改善した。その後治療点数はさらに少なくなり、半減した。

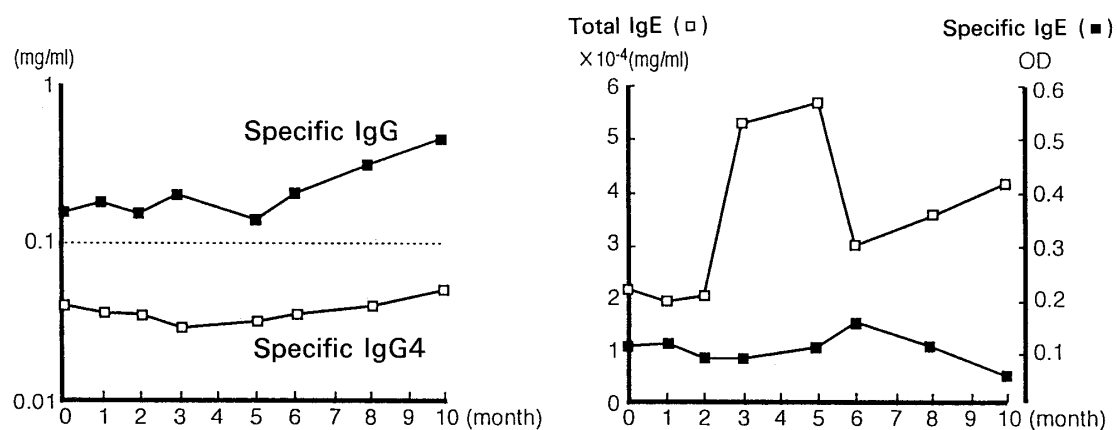
減感作療法の開始後血清特異 IgG 量は増加したが、特異 IgG4量には変化がみられなかった。血清総 IgE 量は減感作開始後一過性に増加したが、原因と思われるものはなく、治療との関連も明らかでなかった (Fig. 2)。

Table 5 Changes of serum antibody in the cases of the immunotherapy by purified mite antigen

Case (grade*)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 (month)
SH (excellent)	1. specific IgG (10^{-1} mg/ml)	1.6	1.8	1.6	2.0		1.4	2.0		3.0		4.3
	2. total IgG (mg/ml)	22	26	40	21		24	22				14.6
	3. specific IgG4 (10^{-2} mg/ml)	4.0	3.6	3.5	2.9		3.1	3.4		3.8		4.8
	4. total IgG4 (10^{-1} mg/ml)	2.1	2.0	2.0	1.9		2.0	2.0		2.2		2.3
	5. specific IgE (10^{-2} OD)	10.4	11	8.5	8.3		10.6	15.3		11.2		5.8
	6. total IgE (10^{-4} mg/ml)	2.1	1.9	2.0	5.3		5.7	3.0		3.6		4.2
MH (moderate)	1. specific IgG (10^{-1} mg/ml)	1.6	1.8	2.1	2.2	2.1	3.9	4.0				
	2. total IgG (mg/ml)	23	31	39	39		40	40				
	3. specific IgG4 (10^{-2} mg/ml)	3.4	3.0	2.9	2.7	2.9	3.0	3.2				
	4. total IgG4 (10^{-1} mg/ml)	2.0	2.1	2.0	2.0	2.0	2.2	2.4				
	5. specific IgE (10^{-2} OD)	8.7	10.1	10.5	8.7	8.3	8.5	8.8				
	6. total IgE (10^{-4} mg/ml)	2.2	2.1	2.1	2.2	2.0	1.8	1.7				
EM (excellent)	1. specific IgG (10^{-1} mg/ml)	0.5	1.0	1.2	1.8	1.8						
	2. total IgG (mg/ml)	11.3	17.4	16.9	18.1	20.1						
	3. specific IgG4 (10^{-2} mg/ml)	4.1	4.0	4.2	4.0	4.0						
	4. total IgG4 (10^{-1} mg/ml)	2.0	2.0	1.9	1.9	1.8						
	5. specific IgE (10^{-2} OD)	9.2	8.3	6.7	6.6	6.3						
	6. total IgE (10^{-4} mg/ml)	1.8	1.2	0.8	1.2	1.4						
MY (improved**)	1. specific IgG (10^{-1} mg/ml)	1.6		2.0	1.9	1.8	2.2	2.5	2.6			
	2. total IgG (mg/ml)	7.4		6.9	7.0	6.7	6.5	6.3	6.6			
	3. specific IgG4 (10^{-2} mg/ml)	6.5		5.3	5.6	5.2	5.0		6.1			
	4. total IgG4 (10^{-1} mg/ml)	1.6		1.5	1.8	1.8	2.0	2.0	1.6			
	5. specific IgE (10^{-2} OD)											
	6. total IgE (10^{-4} mg/ml)											
SU (moderate)	1. specific IgG (10^{-1} mg/ml)	1.6	1.8	1.7	2.1	2.6		2.8		2.7	4.3	
	2. total IgG (mg/ml)	16	15	15	22			22		20	20	
MM (excellent)	1. specific IgG (10^{-1} mg/ml)	1.7	2.1	2.4	2.0	1.3	2.8			3.3	2.5	
	2. total IgG (mg/ml)	7.4	6.9	7.3	6.7	7.2	7.2			6.7	6.6	
TD (no change)	1. specific IgG (10^{-1} mg/ml)	1.4	1.8	1.4	1.2	1.2	1.3	1.5	1.2		1.8	
	2. total IgG (mg/ml)	7.5	6.9	7.5	6.3	7.4	7.1	6.6	6.6		6.5	

*Grade of improvement.

**The grade is not decided because of seasonal asthma.

Fig. 2. Changes of serum specific IgG, IgE antibodies.
(Case SH, HM2, excellent improvement)

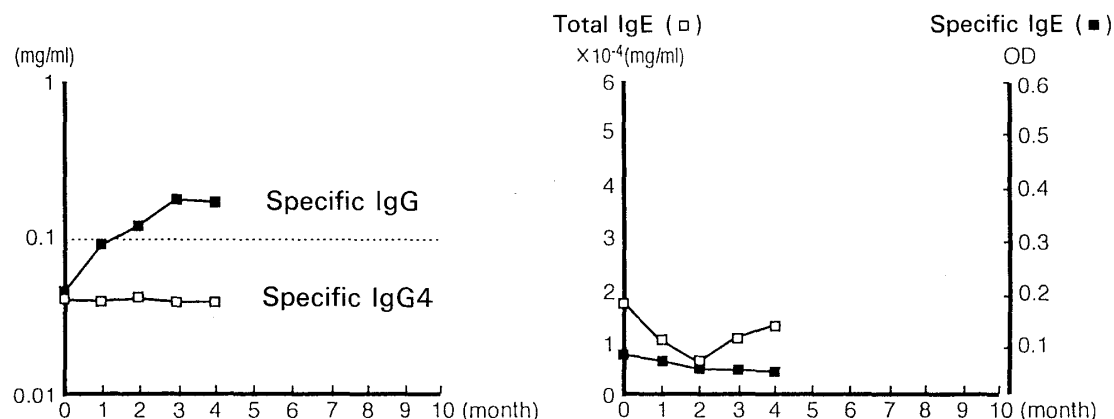


Fig. 3. Changes of serum specific IgG, IgE antibodies.
(Case EM, HM2, excellent improvement)

2) 症例. EM, 50歳女性, 著明改善例.

病型: 重症, 通年性, 混合型.

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 兄, 息子が気管支喘息.

現病歴: 46歳時喘息発症後, 対症療法およびブロンカスマ・ベルナによる非特異療法を受けていたが, 通年性に発作が頻発し, 吸入ステロイド剤併用にて効果不十分であった. 血清総 IgE 170IU, RAST でダニ 3であった. 1994年3月, 中発作にて入院した. 吸入ステロイド剤, テオフィリン剤, β_2 刺激剤, 柴朴湯の内服にてコントロール可能となり, 同年4月より HM2 にて減感作療法を開始した. 治療開始前の週間発作点数は0点, 週平均 PEF 値は朝360l/min, 夕360l/min であった. 減感作療法実施とともに治療薬剤の減量を試みたところ, 次第に吸入ステロイド剤, 内服薬の減量が可能となり, 3カ月後には内服薬の中止が可能となった. 2カ月後 PEF 値は朝385l/min, 夕375l/min と上昇し, その後も高値が続いた.

本例でも減感作後に血清特異 IgG 量は増加したが, 特異 IgG4量は変化しなかった (Fig. 3).

3) 症例. SU, 66歳男性, 中等度改善例.

病型: 重症, 通年性, 混合型.

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 50歳頃発症し, 内服薬による治療を受けていた. 1993年4月に大発作にて入院加療後, 吸入ステロイド剤, 吸入 β_2 刺激剤およびテオフィリン剤, β_2 刺激剤の内服等により治療されていたが, なお通年性に喘息発作がみられた. 血清 IgE 1000IU, RAST でダニ 2であった. 1993年11月より HM3による減感作療法

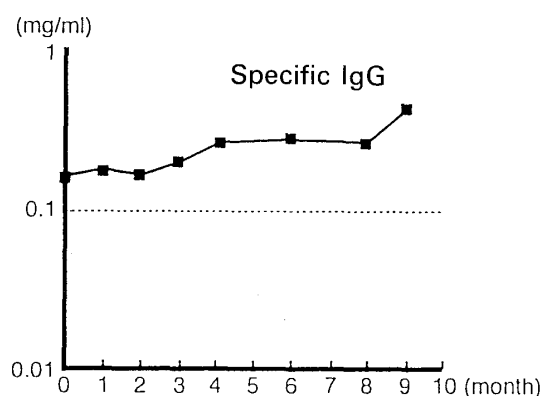


Fig. 4. Change of serum specific IgG antibody.
(Case SU, HM3, moderate improvement)

を開始した. 治療開始前の週間発作点数は12点であった. 徐々に発作点数が減少したため, 吸入 β_2 刺激剤や内服ステロイド剤の使用が少なくなり, 治療点数は減少した. 3カ月後には発作点数は0点となり, その後もさらに吸入ステロイド剤, および内服対症療法剤の減量が可能となった.

減感作開始後血清特異 IgG は増加したが, 本例でも特異 IgG4の変動はみられなかった (Fig. 4).

4) 症例. MK, 68歳女性, 中等度改善例.

病型: 中等症, 通年性, 混合型.

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 母が気管支喘息.

現病歴: 26歳, 喘息発作. 1992年より当科にて治療されていたが, 感冒を契機として発作が頻発するようになった. 1993年8月に入院し, 吸入ステロイド剤, 内服対症療法剤にてコントロール可能となり, 同年9

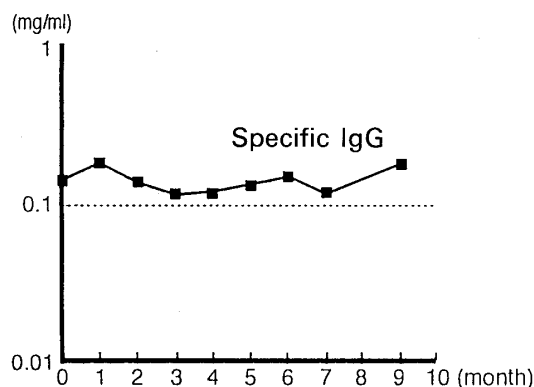


Fig. 5. Change of serum specific IgG antibody.
(Case TD, HM1-2, no change)

考 察

気管支喘息は近年気道の炎症として理解されるようになり、それとともに治療にもステロイド剤、 β_2 刺激剤の吸入や抗アレルギー剤内服などが積極的に使用されるようになってきている⁸⁾。その結果、発作のコントロールは従来に比して比較的容易にはなったが、治療効果は薬剤の使用中にみられるのみで、これらにより薬剤の中止後まで長期間持続する効果が期待できる訳ではない。

著者らは30年以上にわたりホヤ抗原の精製を試み⁹⁾¹⁰⁾、減感作療法を精力的に実施してきた。その結果、ホヤ喘息では分子量が106kDのGi-rep、23kDのEi-Mによる積極的な減感作により、2～3カ月の短期間に、副作用なく、全症例で著効をおさめることが可能となり³⁾、分子量が1kDのDIIIaでは明らかな治療効果はないが、これを重合してGi-repやEi-M大の重合抗原を作ると、分子量の増大とともに治療効果が改善することを報告してきた¹¹⁾。本療法の著効例では1～1.5カ月に1回の減感作維持注射をするのみで、従業時にアレルギー症状の誘発はなく、対症療法が不要となったばかりでなく、長期減感作例のなかには、本療法の中止後にも数年間にわたり治療効果の持続する症例のあることを最近経験している¹²⁾。

ダニ抗原はホヤ抗原と同様に化学的には糖蛋白であり、ダニ喘息例でも特異IgE抗体が発作誘発に関与している。ホヤ抗原では主要抗原決定基は抗原分子の糖鎖上に存在し、ダニ抗原では蛋白鎖上にあるという相違点はあるが¹³⁾、著者らはホヤ喘息で得られた成績がダニ喘息にも応用できるのではないかと考えて今回の研究を実施した。

症例数がなお少なく、治療期間も短いため、断定的な結論は避けなければならないが、ダニ排泄物抗原分画による減感作例でも明らかな著効例のあることが認められた。今後さらに症例数を増やし長期観察を行い、抗原の一層の精製をすすめて、最も有効な分画の分離に努力したいと考えている。ホヤ粗抗原中には減感作治療に際して副作用の憂慮される1000kD以上の超高分子画分Hや、分子量1kD以下の抗原活性成分が存在したが¹⁰⁾¹¹⁾、ダニ抗原でもこれらは治療抗原から排除されなければならない。減感作療法で低濃度抗原により治療を開始した場合には、高濃度抗原より開始した場合に比して効果発現に長時間を要するので¹⁴⁾、副作用のない限り極端な低濃度より始めることは得策でな

月よりHM3にて減感作を開始した。血清総IgE 87IU, RASTでダニ3であった。減感作開始前の平均週間発作点数は2点で、週平均PEF値は朝220l/min, 夕255l/minであった。開始後3カ月間は発作点数はほぼ0点で治療点数は軽度減少した。その後一時感冒により増悪したが、6カ月後には症状は安定し、それ以降はPEF値は減感作開始前と同様な状態が続き、治療点数も減少した。

本症例では血清学的検討は行われていない。

5) 症例. TD, 29歳男性, 不変例.

病型：中等症, 通年性, アトピー型.

既往歴：アレルギー性鼻炎.

家族歴：叔母に気管支喘息.

現病歴：1歳頃より通年性に喘息があったが、16歳頃より軽症となっていた。20歳より再び通年性となり、25歳より重症化した。吸入ステロイド剤、テオフィリン製剤、 β_2 刺激剤、抗アレルギー剤、およびステロイド内服薬屯用による治療を受けていたが、病状のコントロールはやや不良であった。血清総IgE 600IU, RASTでダニ3であった。1993年11月より、HM1による治療を開始した。本例は抗アレルギー剤をそのまま併用した。治療開始前の平均週間発作点数は5点、週平均PEF値は朝219l/min, 夕315l/minであった。10カ月経過した現時点では喘息点数、PEFの改善はみられていない。

本症例では減感作療法前後で血清特異IgG, IgG4量ともに変動はみられなかった (Fig. 5)。

い。ダニ抗原感作においても治療開始濃度、抗原増量法などについては、今後検討されなければならない問題である。今回の成績では喘息症状の誘発など特記するような副作用はなかった。なお、HM2を使用した1例で治療開始当初より全身倦怠感の訴えがあり、5回抗原注射後に本治療を中止した。本例は以前より不定愁訴が多い症例であったため、全身倦怠感が副作用とは断言できなかったものの、今後注意しなければならない所見と考えられた。

ホヤ喘息では減感作注射により血清中に特異IgG3, IgG4抗体が産生され、ことに後者が遮断抗体として作用することが奏効機序の主役であると判断してきたが¹⁵⁾、今回のダニ抗原排泄物分画による治療の成績では、有効例で特異IgG抗体は増加したものの、特異IgG4抗体の増加は明らかでなかった。どのサブクラスが治療効果の発現に関与するのか、今後さらに症例を増して検討したいと考えている。

本論文の要旨は第44回日本アレルギー学会総会（1994年10月）において発表した。

御指導いただいた広島大学医学部第2内科山木戸道郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) Noon, L.: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1, 1572-1573, 1911.
- 2) Stewart, G.E.: Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90, 567-578, 1992.
- 3) 城 智彦, 桑原正雄, 小泊好幸, 勝谷 隆, 大塚正, 他: 全症例で著効を認めたホヤ喘息の精製抗原による減感作療法. *アレルギー* 40, 1194-1199, 1991.
- 4) Yamaguchi, T., Ono, K., Shigeta, S., Wada, T., Otsuka, T., et al.: Differences in response of patient's blood cells with bronchial asthma to diverse house dust mite allergens by histamine release assay. *Jpn. J. Allergol.* 42, 1754-1763, 1993.
- 5) Shigeta, S., Tanaka, S., Yosizane, T., Yamaguchi, T. and Fujii, S.: High-molecular-size mite allergens with high carbohydrate content in mite extract containing mite feces of *Dermatophagoides farinae*. *Jpn. J. Allergol* 44, 170-181, 1995.
- 6) 宮本昭正, 信太隆夫, 富岡玖夫, 牧野荘平, 可部順三郎, 他: 気管支喘息重症度判定基準再検討委員会報告. *アレルギー* 43, 71-77, 1994.
- 7) 永田 真, 田部一秋, 山本英明, 丸尾 仁, 木内英則, 他: 気管支喘息における rush immunotherapy の安全性ならびに臨床効果に対する寄与因子について. *アレルギー* 42, 628-634, 1993.
- 8) Sheffer, A.L. et al.: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education Program Expert Panel Report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 88, 425-534, 1991.
- 9) 岡 智, 城 智彦: ホヤ喘息研究の展開. *感染炎症免疫* 16, 225-242, 1986.
- 10) 岡 智, 重田征子, 小埜和久, 城 智彦: 水産食品におけるアレルゲンの化学と活性構造. 文部省特定研究, 食品機能の系統的解析と展開, 研究成果報告書. pp. 181-186, 1988.
- 11) 大塚 正, 勝谷 隆, 坪井信治, 城 智彦, 桑原正雄, 他: 減感作療法において使用抗原の分子量ならびに抗原エピトープの含量が治療効果に及ぼす影響について. *広島医学* 42, 517-524, 1989.
- 12) 大塚 正, 坪井信治, 勝谷 隆, 城 智彦, 桑原正雄, 他: 広島県廿日市における29年間にわたるホヤ喘息の調査成績. *アレルギー* 42, 214-218, 1993.
- 13) 城 智彦: 気管支喘息. 現代病理学大系 6, 免疫, 中山書店, 東京, pp. 355-362, 1994.
- 14) 城 智彦, 小林節雄, 中島重徳, 長野 準: 特殊アレルゲンによる減感作, ホヤ喘息を中心にして. 減感作療法の基礎と臨床, 中外医学社, 東京, pp. 207-225, 1982.
- 15) Jyo, T., Kodomari, Y., Tanemori, N., Kuwabara, M., Katutani, T., et al.: Therapeutic effect and titers of the specific IgE and IgG antibodies in cases of sea-squirt allergy (Hoya asthma) under longterm hyposensitization with three sea-squirt antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 83, 386-393, 1989.

DESENSITIZATION IMMUNOTHERAPY ON PATIENTS WITH MITE-POSITIVE
BRONCHIAL ASTHMA USING PURIFIED MITE
FECES ANTIGEN FRACTIONS

Yoshiko Asaoku¹⁾, Toshihiko Jyo¹⁾, Nobuhiro Mochiduki¹⁾, Yoshiyuki Kodomari¹⁾,
Masao Kuwabara³⁾, Takashi Yoshizane²⁾, Seiko Shigeta²⁾, Kazuhisa Ono²⁾,
Shinji Tsuboi³⁾, Tadashi Ootsuka⁴⁾ and Takashi Katsutani⁵⁾

¹⁾*Third Department of Internal Medicine, Hiroshima Prefectural Hiroshima Hospital*

²⁾*Department of Fermentation Technology, faculty of Engineering, Hiroshima University*

³⁾*Ootake City, ⁴⁾Hiroshima City, ⁵⁾Hatsukaischi City*

At present, we are performing desensitization immunotherapy on patients with mite-positive bronchial asthma using purified mite feces antigen fractions. We obtained the following results in 13 patients 4 to 12 months after the start of treatment. 1) The fraction showing the maximum reaction in the skin test was HM1-2 (molecular weight: 150-155 kD) in two patients, HM2 (30-40 kD) in nine patients and HM3 (10-20 kD) in two patients, and immunotherapy was performed using these fractions. None of the patients showed the maximum skin reactions or was treated with HM4 (less than 10 kD). 2) In nine patients with perennial asthma, the effects of treatment were excellent in four and moderate in three, while two cases remained unchanged. In four patients with seasonal asthma, the treatment was effective in all cases. 3) In patients in whom immunotherapy was effective, specific IgG antibody increased after the treatment, but it did not increase in the unchanged cases. Among the subclasses of specific IgG antibody increased by the treatment, no clear changes were seen in IgG4 antibody and no conclusion has been reached at present. 4) None of the patients had definite adverse reactions such as the occurrence of asthma attacks or anaphylaxis. These results suggested that purified mite feces antigens are safe and effective. We plan to continue this study with more patients in the future.
