

〔原 著〕

室内塵とダニとの抗原性の一致について

第1報. *Dermatophagoides farinae*, hughes, 1961 (Acarina Psoroptidae)

(コナヒョウヒダニ)を用いての 臨床的な検討.

国立相模原病院

宮 本 昭 正

横浜市衛生研究所

大 島 司 郎

国立予防衛生研究所

石 崎 達

鳥居薬品研究部

佐 藤 重 雄

(受付: 12月25日, 1967)

はじめに

室内塵は我が国における気管支喘息の病因的抗原として最も頻度が高く、最も重視されているが¹⁾²⁾、諸外国においても気管支喘息およびアレルギー性鼻炎の病因的抗原として比重が高い³⁾⁴⁾。併し乍ら室内塵は、羽毛、食物残渣、カビ類、動物の毛垢、植物繊維類、細菌類、昆虫の遺骸等々、種々雑多なものの混合物であつて、それ等のうち何が最も重要なものであるのか不明であつた。我々は以前カビ類、細菌類、或いは羽毛類に注目してそれ等と室内塵との交叉反応を類推し、相関性を検討してみたが、それは必ずしも高くなかつた。

1964年 Voorhorst 等は10年余の才月を費し、動物および人間の毛垢、フケ、カビ類、酵母菌類、昆虫類等と室内塵との関係を抗原性の面から詳細に検討した結果、最近室内塵の中に含まれているダニが病因的抗原として重要らしいという見解を報告した⁵⁾⁶⁾。我々の協同研究者の一人大島は我が国の室内塵を詳細に検討した結果、集めた場所によりかなりの差異はあるが、相当数のダニ類が存在している事を発見していた⁷⁾⁸⁾。そこで我々は一般家庭の室内塵に存在しているダニの優占種である *Dermatophagoides* 属の一種で飼育可能であつたコナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*) の抽出液を作つ

て室内塵抽出液との相関性を臨床的な面から追跡してみたので現在迄の結果を報告する。

材料及び対象

室内塵抽出液は鳥居薬品より市販されているものを用いた。ダニ抽出液作製に用いたコナヒョウヒダニは大島が乾燥ミジンコにより純飼育したものから一匹一匹の虫体を顕微鏡下に集めたもので、ごく僅かな乾燥ミジンコ以外狭雑物のない殆んど純物と考えられたものである。又、ダニの糞は飼育のものより比重でわけ、さらに 200 mesh の篩で落して採集したもので顕微鏡下で純物と考えられたものである。さらに比較及び将来の参考のために飼育に用いた乾燥ミジンコ (顕微鏡下の検索では少なくともダニ類の混入を認めていない) も用いた。抽出にあつてはこれ等に緩衝生食液を加え Potter-Elvehjem homogenizerで磨砕し、時々振り乍ら冷蔵庫で48時間放置し、遠沈したが、虫体抽出液ではさらに透析を施し、外液は透析量迄濃縮した。原液の稀釈度は抽出に用いた乾燥重量との比率で決定した。虫体抽出液の protein nitrogenは 1 : 10,000の稀釈で約 0.2 μ g/mlであつた。

検査対象は正常者と考えられる者42名と気管支喘息と診断された者47名計89名で年齢は16才より75才迄で男性56名、女性33名であつた。皮内反応は室内塵抽出液 1,000

倍より、ダニ及びダニの分泌物の抽出液は10,000倍よりの倍々稀釈を用いて行ない、陽性をしめした最高稀釈濃度の逆数を以て閾値と見做した⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。室内塵及びダニの抽出液は上記対象の全例について行つたがダニの抽出液の内液及び外液は対象の大半について行つて、その相関性を検討してみた。又ダニの糞はダニで陽性をしめした者のみを意識的に選んで皮内反応を行つてみた。乾燥ミジンコはダニの皮内反応で陰性をしめした30例と陽性をしめした16例について1,000倍液で、1,000倍液で陽性をしめした場合には10,000倍液で行つてみた。

さらに室内塵抽出液の吸入誘発試験で陽性をしめした喘息患者6例と、室内塵抽出液で皮内反応が強く陽性であつた2例について、吸入誘発試験を行つてみた。一秒肺活量の低下度は

$$\frac{\text{基準1秒肺活量}-\text{吸入後の1秒肺活量}}{\text{基準1秒肺活量}} \times 100$$

で表現した⁹⁾¹²⁾。

検査成績

1. 皮内反応の相関性

(1) 室内塵抽出液とダニ抽出液(透析せず) :

検査対象89例中室内塵による皮内反応の陽性者は43例(48.3%)で、ダニによる皮内反応の陽性者は47例(52.8%)であつた。両抽出液の陽性者は殆んど一致していて、室内塵での陽性者は全例ダニにも陽性をしめし、室内塵による皮内反応で陰性をしめし乍ら、ダニで陽性をしめした者は、4例のみであつた。しかもダニの皮内反応で陰性をしめした者は全例室内塵でも陰性であつた。次に両抗原でともに陽性をしめした43例につき皮内反応の閾値を比較してみると、両者は図1. のような直線相関をしめし、相関係数は0.81と極めて高かつた。そして力価の対応比は6ないし13倍ダニの方が高かつた(脚註)。

(2) 室内塵抽出液とダニ抽出液(透析内液) :

検査対象56例で前節と同様に両者を比較してみると、両抗原でともに陽性であつた者は27例、室内塵に陰性でダニで陽性をしめした者は4例、ダニで陰性で室内塵に陽性をしめしたものは1例もなかつた。両者でともに陽性をしめした者での皮膚反応閾値の相関係数は0.75であつた(図2.)。

(脚註) $y=1.139x+2.592$ の相関曲線に於て $x=0$ に対し $y=2.59$ x 軸での最高値 $x=8$ に対し $y=11.71$ したがつてその対応比は $2^{2.59}$ ないし $2^{3.71}$ である
 $(2^{2.59}=6.0, 2^{3.71} \div 13.1)$

図1. 室内塵抽出液とダニ抽出液との皮内反の相関。

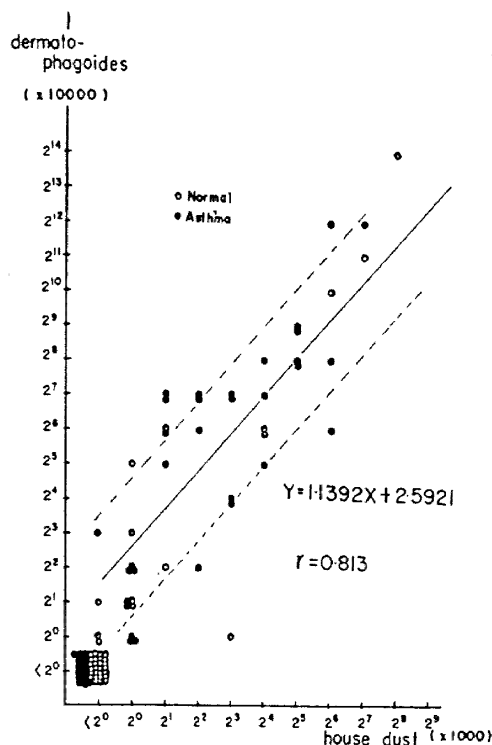
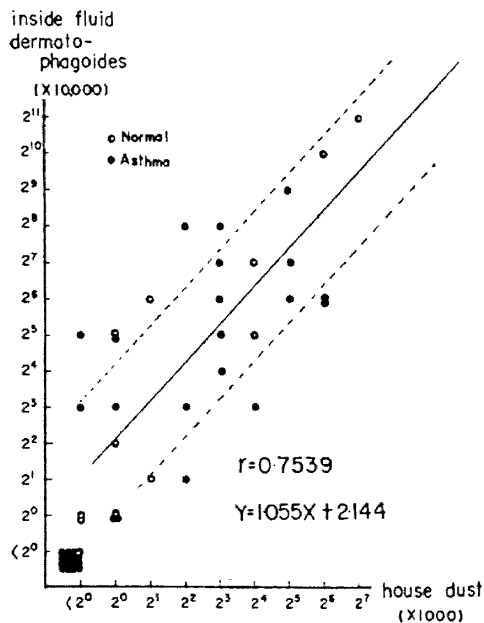


図2. 室内塵抽出液とダニ抽出液の透析内液との皮内反応の相関。

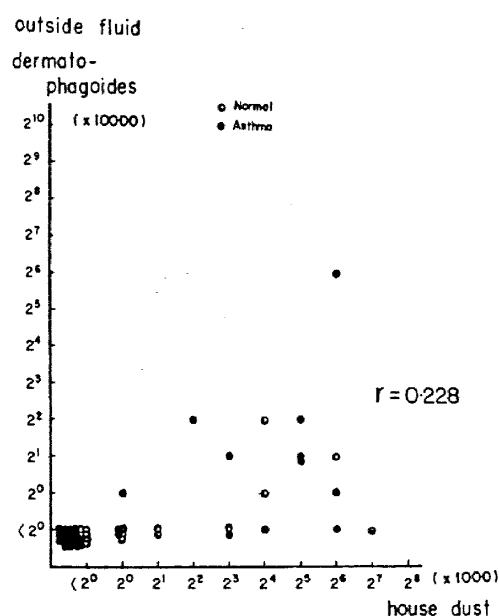


(3) 室内塵抽出液とダニ抽出液(透析外液) :

室内塵での皮内反応陰性者は全例(23例)透析外液でも陰性であつた。室内塵での陽性者23例中12例は外液では陰性であつた。しかも室内塵に対する閾値の加何にかかわらず、1例を除く全例、40,000以下の稀釈倍率で陽

性をしめすにすぎなかつた。外液の 640,000 倍の稀釈で陽性をしめした 1 例はダニの虫体の抽出液及びその内液ではいずれも 40,860,000 倍の稀釈迄陽性をしめし、又乾燥ミジンコの抽出液では 10,000 倍の稀釈で陽性をしめした特異な 1 例であつた。両抗原にともに陽性をしめした者での閾値の相関にはばらつきが目立ち相関係数は 0.228 であつた (図 3.)。

図 3. 室内塵抽出液とダニの透析外液との皮内反応の相関。



(4) ダニ抽出液 (透析せず) と透析内液:

図 4. でみられる様にダニ抽出液 (透析せず) の陽性者は透析内液においても全例陽性をしめし、陰性者は全例透析内液に対しても陰性をしめした。陽性者の皮内反応閾値の相関は 0.96 と極めてたかく、ダニ抽出液中の抗原性物質のほとんどは透析内液に存んずと考えられた。

(5) ダニ抽出液 (透析せず) と透析外液:

ダニ抽出液 (透析せず) で陰性で透析外液で陽性をしめしたものは 1 例もなかつたが、ダニ抽出液 (透析せず) で陽性であつても透析外液で陰性をしめしたものはかなりあつた (陽性者中 27 例中 17 例)。両者ともに陽性であつても外液での閾値はダニ抽出液の閾値に比べるとかなり低かつた。そして両者間の相関係数は 0.58 であつた (図 5.)。

(6) ダニ抽出液の内液と外液:

内液での陰性者は全例外液でも陰性をしめした。併し内液で陽性であつても外液で陰性であつた者はかなりあつた (陽性者 26 例中 16 例)。内液及び外液にともに陽性であつても外液での閾値は内液の閾値に比べるとかなり低

図 4. ダニ抽出液 (透析せず) と透析内液との皮内反応の相関。

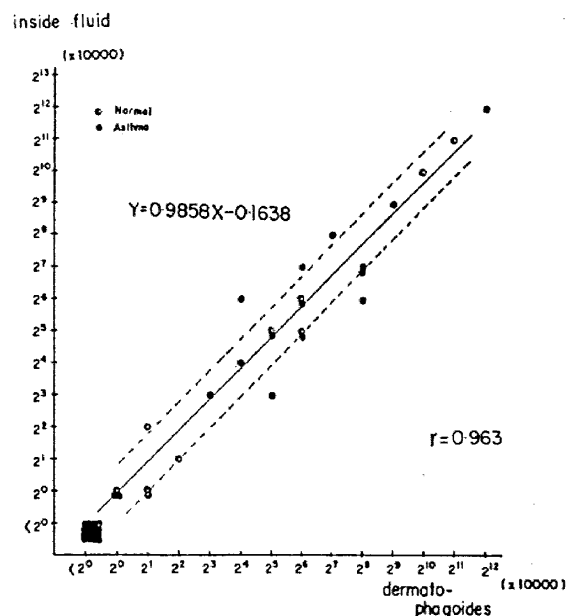
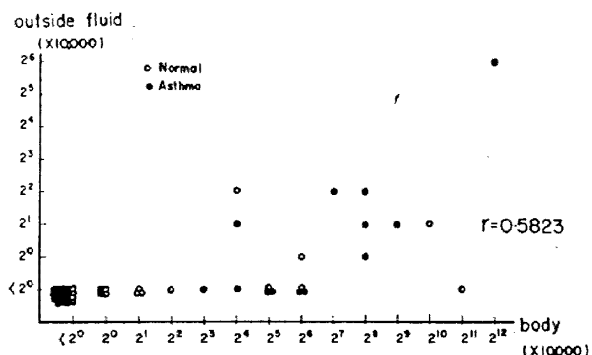
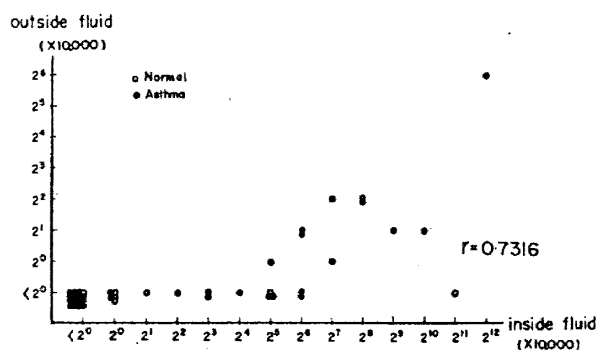


図 5. ダニ抽出液 (透析せず) と透析外液との皮内反応の相関。



かつた。併し両液にともに陽性をしめした者の閾値の相関はかなり高く、相関係数は 0.73 であつた (図 6.)。これらの結果は (2) 及び (4) よりも容易に推察し得る事で、抗原性物質の大部分は透析不可能な大きさの分子量 (5,000 以上の大きさ) を有しているが、一部は透析可能である

図 6. ダニ抽出液の内液と外液との皮内反応の相関。

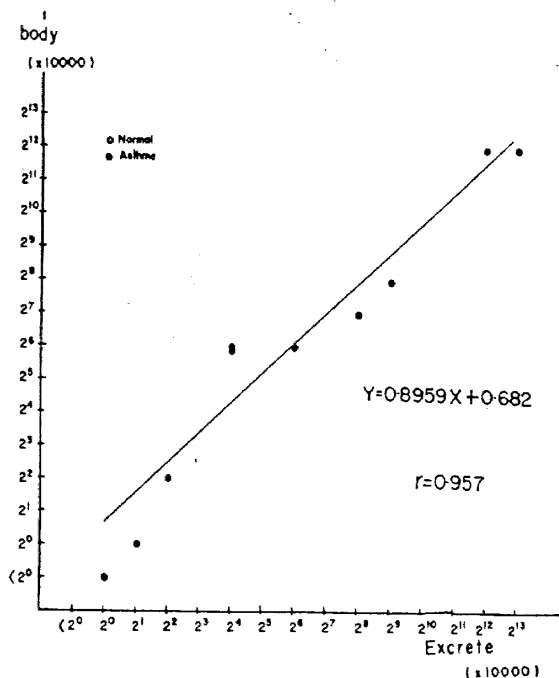


ので、それは約5,000ないしはそれ以下の分子量と推定される。

(7) ダニ抽出液とダニの糞の抽出液：

図7. の如くダニ抽出液で陽性をしめした10例について、その分泌物抽出液で皮内反応を行い、その閾値を比較してみると両者間の相関性は極めて高かった（相関係数は0.958）。従つて虫体の抗原性物質と糞の抗原性物質とは同一か極めて類似しているものと推定される。

図7. ダニ抽出液とダニの糞の抽出液との皮内反応の相関。



(8) ダニの飼育に用いた乾燥ミジンコによる皮内反応：

室内塵による皮内反応陰性者は乾燥ミジンコの1:1,000の抽出液でも全例(30例)陰性をしめした。又、陽性者であつてもダニの稀釈で2,560,000 ($2^8 \times 10,000$)迄の閾値をしめした14例ではいずれも陰性であつた。併し乍らダニに対する皮膚反応の閾値が40,960,000 ($2^{12} \times 10,000$)であつた2例のみ、現在までのところ1:1,000は勿論、1:10,000の抽出液でも強度な陽性反応をしめした(表1)。

2. 吸入誘発試験の相関関係

室内塵抽出液での吸入誘発試験で陽性をしめした6例は、いずれもダニ抽出液の吸入誘発試験で陽性をしめした。又、室内塵での皮内反応が強く陽性をしめした2例でも、ダニの吸入試験は陽性であつた。皮内反応での比較では室内塵より60ないし130倍の稀釈でダニはほぼ

表1 室内塵及びダニの抽出液に対する皮内反応閾値と乾燥ミジンコ抽出液に対する皮内反応との関係

症 例	年 令	性 別	皮内反応閾値		乾燥ミジンコ	
			室内塵	ダニ	$\times 1000$	$\times 10000$
1	24	♂	$2^1 \times 1000$	$2^5 \times 10000$	(-)	(-)
2	34	♂	$2^2 \times 1000$	$2^5 \times 10000$	(-)	(-)
3	29	♂	$2^3 \times 1000$	$2^3 \times 10000$	(-)	(-)
4	32	♂	$2^2 \times 1000$	$2^7 \times 10000$	(-)	(-)
5	36	♂	$2^3 \times 1000$	$2^3 \times 10000$	(-)	(-)
6	39	♂	$2^7 \times 1000$	$2^{12} \times 10000$	冊	冊
7	32	♂	$2^5 \times 1000$	$2^{12} \times 10000$	冊	冊

等しい反応を呈する様であるが、吸入試験でもダニは10ないし100の稀釈で同程度の気道閉塞性の変化を誘発する様であつた(表2, 図8)。

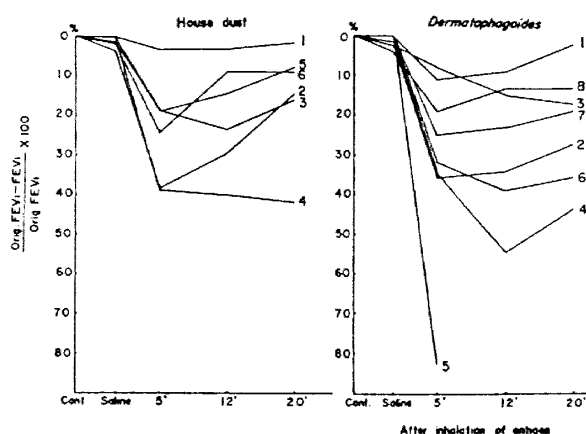
表2 室内塵及びダニの抽出液による吸入誘発試験の成績

症 例	年 令	性 別	室 内 塵		ダニ	
			稀 釈 率	1秒肺活量の最大低下度(%)	稀 釈 率	1秒肺活量の最大低下度(%)
1	48	♂	10	6.0	100	11.0
2	16	♂	100	38.4	1000	35.3
3	27	♀	10	23.8	1000	17.5
4	25	♀	100	42.5	500	54.5
5	33	♀	100	24.0	100	82.3*
6	22	♀	100	43.3	1000	39.0
7	26	♂	—	—	100	32.5
8	25	♂	—	—	200	19.0

(註) * この例はダニの抽出液(1:100)の吸入後重篤な臨床症状を現わし、途中で中止せざるを得なかつた。

図8. 室内塵抽出液とダニの抽出液との吸入誘発試験の結果。

(註) 数字は表2の症例の番号に対応する



考 察

室内塵は我が国のみならず諸外国に於ても気管支喘息やアレルギー性鼻炎の如きアトピー性疾患の最も重要な病因的抗原であるが、室内塵は、種々雑多なものの混合であつて、何がその重要成分であろうかという事に関しては今迄明確な見解がなかつた。我々はアメリカより輸入した Endo dust の抽出液と我が国の鳥居薬品より市販されている室内塵抽出液との皮内反応の結果の一致性が極めて高い事より、室内塵にふくまれている病因的抗原は極めて普遍的で、共通性を有するものであらうと推察していた。一方、室内塵を1年間保存していると抗原性が増すという事が知られているので、我々は何物が生物学的なものの関与を考えていた。今迄はカビ類、酵母類、又は細菌類等に、その原因を求めようとして検索されていたが、明確な解答は得られなかつた。我々も室内塵と関係ありと思われる種々の吸入性抗原を用いて皮内反応を行い、室内塵抗原との相関性を検討してみたが、表3にみられる様に相関性はあるがいずれが特に重要であるかという点に関しては明確な解答が得られなかつた。従つて我々は何物が未知の共通成分ではなからうかと類推していたのである。Voorhorst 等は10余年にわたる検査の結果、室内塵にはすべて大なり小なりダニ

類が含まれている事に着目して、皮膚反応の相関性から、これが重要成分ではなからうかと発表した⁵⁾⁶⁾。我が国の室内塵にもその供給源により差はあるが、いずれも室内塵中のダニの優占種は *Dermatophagoides* 属のダニである事が知られていた。そこで我々は協同研究者大島が純飼育に成功していた *Dermatophagoides* の一種コナヒョウビダニの抽出液を用いて皮内反応を行ない、その閾値を室内塵抽出液による皮内反応閾値と比較してみたところ、極めて相関の高い事が明らかになつた。しかもダニの抽出液による吸入誘発試験では、室内塵抽出液により陽性をしめた全例において陽性をしめし、室内塵中の病因的抗原としてダニの重要性が明らかになつたのである。しかもダニの糞は虫体と同様、ないしはそれより以上に強い抗原性をしめすと云う事実も明らかになつて来た。すなわち我々が想定した生物学的な物質は実はダニないしはダニと交叉反応を有するものであると考えられるのである。室内塵に含まれている形をなしたダニの室内塵に対する重量は皮内反応、又は誘発試験から推定される対応比である1:60ないし130よりもさらに僅小であらうと推定される。そして死虫や糞も虫体同様に強力な抗原性を有している事を考慮しても、その対応比は猶小さ過ぎる様に思われるくらいはあるが、室内塵には

表3 種々の吸入性抗原と室内塵との皮膚反応の相関

	吸 入 A				吸 入 B			吸 入 C			Animals			Molds		
		+	±	—	+	±	—	+	±	—	+	±	—	+	±	—
House dust	+	32	17	60	25	18	65	48	11	51	45	12	52	19	8	14
	±	1	6	24	1	6	24	6	9	16	2	10	19	2	0	5
	—	2	2	120	0	3	105	5	7	113	3	2	119	9	9	31
	Bacilli			Endo h. dust			Dermato.									
	+	±	—	+	±	—	+	±	—							
	36	7	6	116	—	4	43	0	0							
	10	3	1	—	—	—	1	0	1							
	56	26	35	34	—	45	3	1	41							

吸入A：タタミ、ソバガラ、ムギワラ、スギの混合抗原

吸入B：モミガラ、イネワラ、茶ガラ、パンヤの混合抗原

吸入C：キヌ、綿、アサ布の混合抗原

Animals：羽毛、イヌ毛、ネコ毛、ウサギ毛、シツジ毛の混合抗原

Molds：Alternaria, penicillium, Aspergillus, Cladosporium, Candida のいづれかに陽性、の場合を陽性にした

Bacilli：Pneumococcus, Streptococcus, Staphylococcus, M. catarrhalis, M. tetragenes, B. pyocyaneus, Klebsilla pneumo., H. influenza の混合ワクチン

砂や土等かなりの無機物が含まれているので、含有物中の抽出可能な成分とダニとの重量比を考慮すると上記の対応比は現実的に可能ではなかろうかと考えられる。ともあれ、皮内反応の相関性や誘発試験の結果から現段階においては室内塵中の可能なすべての抗原物質中ダニが最も重要な抗原であると決断してよさそうである。

コナヒョウヒダニは我が国における一般家庭の室内塵中のダニ相としては僅かに10%前後であるに過ぎず、ダニの大部分は同じ属に属する *Dermatophagoides pteronyssinus* (Tronessart, 1897) (和名はない) であつて、これは Voorhorst 等が注目したダニと同一物である⁵⁾⁶⁾。我々が *D. pteronyssinus* のかわりにコナヒョウヒダニを用いた理由は、当時これのみが純飼育可能であつたからであつて、将来は *D. pteronyssinus* をもふくめて他のダニ類の検索も行なう予定であるが、含有量が少ないのにもかかわらず室内塵とコナヒョウヒダニが上記の如き密接な相関性をしめしたことは、*D. farinae* と *D. pteronyssinus* が分類学的に近縁なため、両者は免疫学的にかなり高度な交叉反応 (cross reactivity) を有しているのではなかろうかと推察している。以上は皮内反応および吸入誘発試験の結果よりの検索で、室内塵とダニとの抗原の一致性に関する間接的な証明であるが、目下免疫学的な面より同一性を検討中である。猶、抗原性物質の一部が透析外液にも証明され得たことから、病因的抗原の一部の分子量はかなり小さいものであろうと推察している。これについても現在検討中である。

なお、表3にしめした種々の吸入性抗原はダニとの関係が深いものであつて、室内塵との相関は、そのもの自体もさる事乍らそれに含まれるダニに負うところがかなり大きいのではなかろうかと考えている。

総括及び結論

室内塵に普遍的に含まれているダニの一種コナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*) を用いて室内塵との病因的抗原としての共通性を検討した。

健常者42名と喘息患者47名計89名を対象にして室内塵抽出液 1,000倍よりの稀釈液で皮内反応を行い、その閾値と、ダニの抽出液10,000倍よりの閾値との相関性をしらべてみると、ダニの抽出液及び抽出液の内液と極めて高い相関がみられた。外液との相関は高くなかつた。虫体の抽出液及びその透析内液との相関性は極めて高く、

又虫体の抽出液と糞の抽出液との相関も極めて高かつた。

ダニの飼育に用いた乾燥ミジンコの抽出液による皮膚反応の陽性率は極めて低く、現在までのところではダニで高度に感作されていた2例のみが1:10,000の稀釈で陽性をしめしたのみであつた。

ダニの抽出液を用いての吸入誘発試験では、室内塵で陽性をしめした全例において陽性をしめした。以上の事実からダニが室内塵中の病因的抗原として極めて重要なものであると考えられる。

文 献

- 1) 大島良雄, 宮本昭正, 可部順三郎, 牧野荘平, 児玉太郎, 石崎 達: 気管支喘息の最近の話題と問題点, 日本臨床 21, 647, 1963.
- 2) 宮本昭正: 室内塵アレルギー, 医学のあゆみ, 49, 220, 昭和39年.
- 3) Jamar, J.M. ed: International Textbook of Allergy. Springfield, Charles C Thomas, 1959.
- 4) Sheldon, J.M., Lovell, R.G. and Mathews, K.P.: A Manual of Clinical Allergy, Philadelphia, W.B. Saunders, 1966.
- 5) Voorhorst, R., Spieksma-Boezeman, M.I.A. and Spieksman, F.Th.M.: Is a mite (*Dermatophagoides* sp.) the producer of the house-dust allergen? Allergie und Asthma, 10, 299, 1964.
- 6) Voorhorst, R., Spieksman, F. Th. M., Varkamp, H., Leupen, M.J. and Lyklema, A.W.: The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen, 39, 325, 1967.
- 7) 大島司郎: 床面に分布するダニの研究, 衛生動物, 15, 233, 1964.
- 8) Oshima, S.: Studies on the genus *Dermatophagoides* (Psoroptidae: Acarina) as floor-mites, with special reference to medical importance, 衛生動物, 18: 213, 1967.
- 9) 宮本昭正: 喘息患者における皮膚反応, 眼反応, 並びに誘発試験の臨床的価値とその相関性, アレルギー, 9, 12, 1960.
- 10) 石崎 達: 気管支喘息患者における室内塵抗原液の皮内反応閾値の研究, アレルギー, 13, 183, 1964.
- 12) 宮本昭正: 気管支喘息に関する臨床的研究, 東京医学雑誌, 70, 204, 昭和37年.

Abstracts of Originals

Antigenic Identity between the House Dust and the House Dust Mite *Dermatophagoides Farinae* (Acarina Psoroptidae)

1. Clinical studies

Terumasa Miyamoto, Shiro Oshima, Tatsushi Ishizaki and Shigeo Sato

(Allergy Center, National Sagamihara Hospital, Yokohama Municipal Institute
of Health, National Institute of Health and Torii Co.,)

One of the house dust mites, *D. farinae* was cultured and the extract was made in an attempt to compare the antigenic identity with the commercially available house dust antigen since house dust mites were always found in house dust.

Two fold dilution was made from 1: 1,000 dilution of the house dust extract and from 1: 10,000 of the *D. farinae* extract.

Intracutaneous skin test was carried out in eighty nine subjects and the end point of skin reactivity was compared between both extracts. Very close correlation was found between them (correlation coefficient was 0.813) and the majority of antigenic substance was identified in inside fluid of *D. farinae* extract after dialysis. The extract of excretes or secretes of *D. farinae* demonstrated very close correlation with body extract of *D. farinae* in skin test (correlation coefficient was 0.958).

All asthmatic subjects with positive inhalative provocative test with house dust extract (six subjects so far) were also positive to the provocative inhalation test with *D. farinae* extract.

From the result of skin test and inhalation test, *D. farinae* appears to be the most important antigenic substance contained in house dust.

Mechanism of Asthmatic Attack in Bronchial Asthma

1. From the studies of skin sensitizing antibody and hypersensitivity of respiratory tract

**Terumasa Miyamoto, Junzaburo Kabe, Taro Kodama,
Yukio Matsumura and Tsuneko Saito**

Allergy Center, National Sagamihara Hosp. and Dept. of Physical
Therapy and Med., Univ. of Tokyo

House dust is a common causative antigen in atopic diseases, but some subjects demonstrate strongly positive skin reaction to house dust extract, yet with no apparent allergic symptoms.

Why they are asymptomatic, and why some subjects develop only allergic rhinitis but not bronchial asthma are still puzzling problem. In an attempt to study this, twelve subjects with strong cutaneous reaction to house dust antigen were selected from 360 normal subjects. Previous and family history were obtained, and determination of end point of intracutaneous skin test, eye test, titer of skin sensitizing antibody by P-K test, blocking antibody, inhalative provocation test with house dust extract and acetylcholine inhalation test were carried out. The results were compared with ten normal subjects with negative skin test and six asthmatic subjects with positive inhalative provocation test with house dust extract.