

〔原 著〕

野生ハチ過敏の皮膚反応および RAST による診断の検討

獨協医科大学アレルギー内科

生井聖一郎 池森亨介 牧野荘平

Key words: *Hymenoptera*-hypersensitivity — skin-testing — venom-antigen

(受付: 5月26日, 1983)

はじめに

ハチ刺傷による過敏症は主として IgE 抗体による即時型アレルギー反応による。その診断はハチ刺傷に続くアナフィラキシー症状の病歴とともに、ハチ毒を用いての皮膚反応, IgE-RAST, 白血球からのヒスタミン遊離反応などの検査が行われその有用性が認められている¹⁾⁻⁵⁾。

皮膚反応は有用な方法であるがハチ毒中にはヒスタミン⁶⁾, セロトニン⁶⁾, 抗コリンエステラーゼ様物質⁷⁾, phospholipase-A₂⁸⁾, melittin⁹⁾, hyaluronidase¹⁰⁾などの生物化学的活性物質が含まれ、これらの物質は非特異的に局所の発赤膨疹を起こすことができる。よって皮膚反応においては非特異的な局所反応がなく、特異的な反応を示す抗原の製剤、濃度の決定は重要である。

我々は正常者と野生ハチ刺傷により全身性アナフィラキシー症状を示した過敏症者の2群を対象とし、皮膚反応として搔皮反応、皮内反応をおこない、それらの患者血清中の IgE 抗体を RAST により測定した。

本研究の目的は、(1) ハチ過敏症の診断には皮膚反応, RAST がどの程度有用か、(2) 皮膚反応においてどの位の抗原濃度が適切かを検討することである。さらにこれらの方法による各ハチ毒抗原間の共通抗原性、また各検査法の結果の共通性も検討した。

方 法

皮膚反応: 抗原はアシナガバチ, スズメバチ, ミツバチの凍結乾燥毒抗原, すなわち venom-extract (Pharmacia, Sweden); *Polistes* species wasp, *Vespa* species yellow jacket, *Apis mellifera* honey-

bee を用いた。検査の直前にこれらの抗原を希釈液 (NSA-DILUENT Pharmacia, normal serum albumin (human) 0.03% sodium chloride 0.9% phenol 0.4%) を用いて、10倍の希釈系列を作り、搔皮反応、皮内反応を行った。

皮膚反応はすべて前腕屈側にておこない15分後に膨疹ならびに発赤の直径を測定した。

搔皮反応では搔皮した方向と直角に反応の幅を測定し、皮内反応では縦横直径を測り平均値を求めた。判定は石崎¹¹⁾の基準に従った。

RAST: Phadebas RAST kit (Pharmacia, Sweden) を用い、同 kit の標準血清により 0 1 2 3 4 (— ++ +++ +++) と表現した。

血清: 血清は、皮膚反応の直前に採血し、分離後—80℃に凍結保存した。

対 象

正常者群: ハチ刺傷のない14人で、アトピー性疾患のないものである。男6人、女8人、年齢は9才から58才まで、平均35才であった。

ハチ過敏症者群: アシナガバチ, スズメバチの刺傷により全身の蕁麻疹、意識障害などの全身反応を示したものの15人で、男11人、女4人、年齢17才から69才まで、平均47.3才であった。このうち1名は蕁麻疹の既往があった。気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎のアトピー性疾患の合併のあるものはなかった。最終刺傷による症状発生時から検査までの期間は1カ月から19年まで平均3年6カ月であった。過敏症者群にはミツバチ飼育者は含まれていない。刺傷したハチの種類はアシナガバチ, スズメバチであるが記憶によるため、その種の正確な決定は困難であった。

栃木県でアシナガバチと呼ばれるものは、ゼグロア

Abbreviation: RAST radioallergosorbent-test

シナガバチ (*Plistes jadvigae* D.T.), フタモンアシナガバチ (*Polistes chinensis antennalis* Fabricius) で *Polistes* species に属し, スズメバチと呼ばれるものはコガタスズメバチ (*Vespa analis insularis* D.T.), ヒメスズメバチ (*Vespa tropica pulchra* Buysson), クロスズメバチ (*Vespula flaviceps lewisii* Cameron) など, *Vespa* species および *Vespula* species に属し欧米では, hornet, yellow jacket と呼ばれるものである。

結 果

1. 掻皮反応

i) 正常者群: wasp, yellow jacket, honeybee の3種の毒抗原で濃度1000 μ g/ml から0.1 μ g/ml までの10倍希釈系列を作り検査をおこなった。各抗原の各濃度においてすべて陰性であった。

ii) 過敏症者群: wasp 毒抗原1000 μ g/ml, 100 μ g/ml, 10 μ g/ml の各濃度ではそれぞれ14名(93.3%), 11名(73.3%), 1名(6.6%) が陽性を示した。

yellow jacket で同様の抗原濃度で14名(93.3%),

6名(40%), 1名(6.6%) が陽性を示した。

honeybee 毒抗原でも同様の濃度で12名(80%), 7名(46.6%), 1名(6.6%) に陽性であった。1.0 μ g/ml, 0.1 μ g/ml の抗原濃度ではいずれにおいてもすべて陰性であった。

2. 皮内反応

i) 正常者群: wasp, yellow jacket, honeybee いずれの毒抗原でも1.0 μ g/ml, 0.1 μ g/ml の濃度でいずれも陰性を示した。これより高い抗原濃度についてみると, wasp 毒抗原100 μ g/ml 濃度で14名(100%)が陽性, 10 μ g/ml 濃度で1名(7.1%)に陽性, 6名(42.8%)に弱陽性であった。

yellow jacket 毒抗原100 μ g/ml 濃度では14名(100%)に陽性, 10 μ g/ml 濃度では2名に陽性, 8名に弱陽性を示した。honeybee 毒抗原では100 μ g/ml 濃度で14名(100%)に陽性, 10 μ g/ml 濃度では1名に陽性, 5名の弱陽性者をみた。

ii) 過敏症者群: wasp 毒抗原では1.0 μ g/ml 濃度で陽性13名(86.6%), 弱陽性2名(13.3%), 0.1 μ g/ml 濃度で陽性4名(26.6%), 弱陽性者8名(53.3%)であった。

表1 対象者

過 敏 症 者 群								正 常 者 群				
No	氏 名	性別	年齢(才)	※ 症状	# 期間(年)	血清 IgE IU/ml	推定 刺傷ハチ	No	氏 名	性別	年齢(才)	血清 IgE IU/ml
1	水○広○	男	69	II	1	1066	アシナガバチ	1	高○正○	男	31	35
2	高○喜○	男	43	II	1	488	スズメバチ	2	武○美○子	女	30	66
3	田○ノ○	女	52	III	5	133	アシナガバチ	3	池○清○	男	50	ND
4	高○沢○雄	男	54	III	9	326	アシナガバチ	4	岡○ 溥	男	39	106
5	坂○キ○エ	女	57	II	1	187	アシナガバチ	5	坂○ア○ノ	女	31	84
6	関○ミ○子	女	51	II	1	357	スズメバチ	6	金○美○子	女	26	414
7	田○林○	男	64	II	10	44	アシナガバチ	7	手○セ○	女	54	167
8	坂○秀○	男	42	II	1	463	アシナガバチ	8	須○カ○子	女	25	147
9	中○清○	男	57	II	1	83	スズメバチ	9	小○清○	男	24	131
10	倉○勘○	男	48	III	3	145	クロスズメバチ	10	平○隆○	男	58	321
11	藤○昭○	男	40	III	1	341	アシナガバチ	11	小○恵○子	女	31	184
12	貝○茂○	男	50	III	19	156	アシナガバチ	12	高○武○	女	49	183
13	江○ク○	女	35	III	2(月)	349	アシナガバチ	13	根○ 守	男	9	432
14	鈴○忠○	男	31	III	1	74	アシナガバチ	14	根○寿○子	女	34	278
15	白○幸○	男	17	III	1(月)	312	スズメバチ					
		平均	47.3		3.6	301			平均		35	195

※症状分類, II 蕁麻疹を主とした全身反応, III 意識障害を伴うショック症状。

最終の過敏症状発現時と検査時との期間年。

表2 過敏症者群でのハチ毒抗原による掻皮反応の結果

抗原 濃度 被検者	wasp					yellow jacket					honeybee				
	1000 $\mu\text{g/ml}$	100	10	1.0	0.1	1000 $\mu\text{g/ml}$	100	10	1.0	0.1	1000 $\mu\text{g/ml}$	100	10	1.0	0.1
1	#	10/30 +	6/14 +	—	—	—	6/21 +	6/14 +	—	—	6/24 +	5/11 +	—	—	—
2	7/21 +	6/14 +	—	—	—	6/18 +	—	—	—	—	6/22 +	5/12 +	—	—	—
3	6/35 +	5/15 +	—	—	—	6/25 +	—	—	—	—	6/22 +	5/14 +	—	—	—
4	6/16 +	—	—	—	—	6/16 +	—	—	—	—	8/16 +	6/14 +	—	—	—
5	6/22 +	5/12 +	—	—	—	5/12 +	—	—	—	—	6/21 +	—	—	—	—
6	7/20 +	6/12 +	—	—	—	7/20 +	6/12 +	—	—	—	5/10 —	—	—	—	—
7	7/25 +	6/14 +	—	—	—	6/22 +	5/13 +	—	—	—	6/17 +	—	—	—	—
8	9/26 +	8/20 +	6/12 +	—	—	8/32 +	7/30 +	6/13 +	—	—	7/25 +	6/16 +	5/12 +	—	—
9	6/16 +	6/15 +	—	—	—	6/16 +	5/14 +	—	—	—	6/15 +	—	—	—	—
10	6/21 +	5/15 +	—	—	—	7/26 +	5/15 +	—	—	—	—	—	—	—	—
11	8/30 +	6/18 +	—	—	—	6/23 +	—	—	—	—	8/32 +	5/16 +	—	—	—
12	7/40 +	6/24 —	—	—	—	7/20 +	—	—	—	—	6/20 +	—	—	—	—
13	6/16 +	4/8 —	—	—	—	—	—	—	—	—	6/14 +	5/11 +	—	—	—
14	6/25 +	—	—	—	—	6/22 +	—	—	—	—	6/17 +	—	—	—	—
15	—	—	—	—	—	6/15 +	—	—	—	—	—	—	—	—	—
陽性者数	14名	11名	1名	0名	0名	14名	6名	1名	0名	0名	12名	7名	1名	0名	0名
陽性率	93.3%	73.3%	6.6%	0%	0%	93.3%	40%	6.6%	0%	0%	80.0%	46.6%	6.6%	0%	0%

分母は発赤を分子は膨疹の直径を示す。

本表には正常者群は除いてあるがすべての濃度で陰性であった。

yellow jacket 毒抗原では1.0 $\mu\text{g/ml}$ 濃度で陽性11名(73.3%), 弱陽性3名(20%), 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 濃度で陽性5名(33.3%), 弱陽性5名(33.3%)であった。

honeybee 毒抗原では1.0 $\mu\text{g/ml}$ 濃度で陽性2名(13.3%), 弱陽性4名(26.6%)をみたにすぎない。

いずれの抗原でも濃度が0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下では陽性率が著しく低下した。

以上抗原濃度1.0 $\mu\text{g/ml}$ を用いての皮内反応の結果をまとめてみると, wasp, yellow jacket 毒抗原では正常者群の全員に陰性であるのに対し, 過敏症者群では86.6%-73.3%と高い陽性率を示し, 弱陽性者も陽性に加えると両抗原での陽性率はそれぞれ100%-93.3%となった。honeybee 毒抗原では正常者群ですべて陰性であり, 過敏症者群では13%のみが陽性であったにすぎない。一方抗原濃度10 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ では正常者群に高い比率で非特異的陽性を認めた。

3. RAST

i) 正常者群: すべての抗原で RAST スコアは0であった。

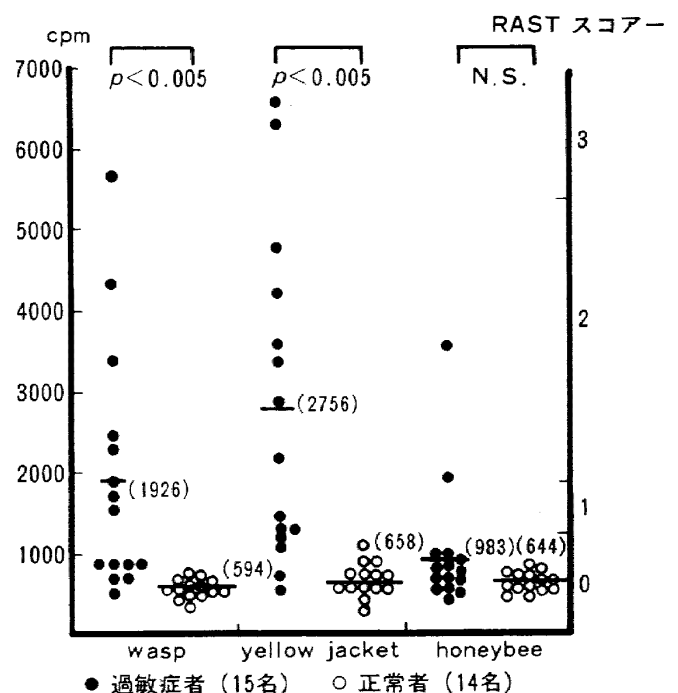
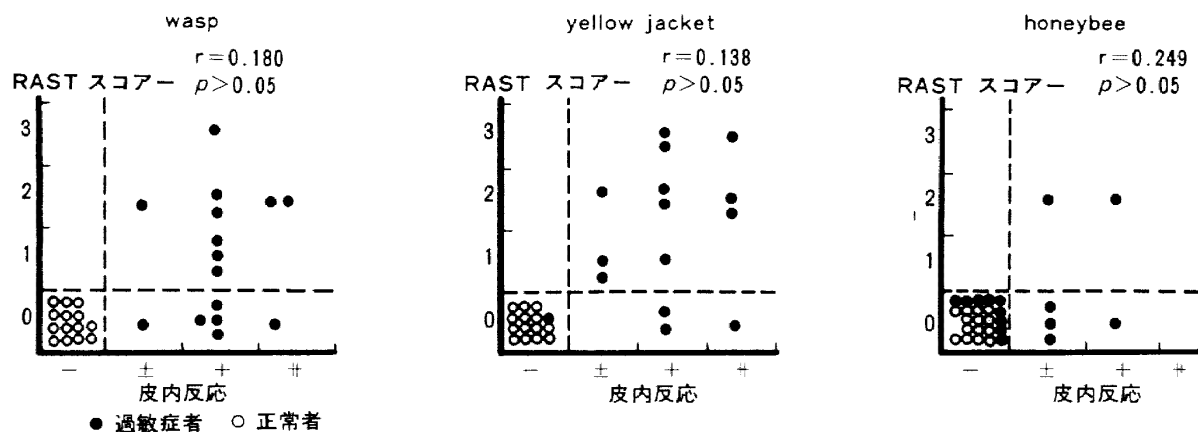


図1. 正常者群と過敏症者群との RAST 値の比較。

表3 正常者群のハチ毒抗原による皮内反応の結果

抗原 被検者	wasp				yellow jacket				honeybee			
	濃度 100 $\mu\text{g/ml}$	10	1.0	0.1	濃度 100 $\mu\text{g/ml}$	10	1.0	0.1	濃度 100 $\mu\text{g/ml}$	10	1.0	0.1
1	$\frac{10 \times 10}{35 \times 34} +$	-	-	-	$\frac{11 \times 10}{35 \times 35} +$	$\frac{6 \times 6}{12 \times 12} \pm$	-	-	$\frac{10 \times 10}{35 \times 30} +$	$\frac{6 \times 6}{11 \times 10} \pm$	-	-
2	$\frac{9 \times 9}{28 \times 28} +$	-	-	-	$\frac{8 \times 8}{28 \times 29} +$	-	-	-	$\frac{7 \times 7}{28 \times 28} +$	-	-	-
3	$\frac{11 \times 11}{30 \times 35} +$	$\frac{6 \times 6}{16 \times 16} \pm$	-	-	$\frac{12 \times 12}{44 \times 44} +$	$\frac{8 \times 8}{30 \times 30} +$	-	-	$\frac{8 \times 8}{28 \times 28} +$	$\frac{7 \times 7}{17 \times 17} \pm$	-	-
4	$\frac{7 \times 7}{25 \times 25} +$	$\frac{6 \times 6}{10 \times 10} \pm$	-	-	$\frac{8 \times 8}{26 \times 26} +$	$\frac{7 \times 7}{12 \times 12} \pm$	-	-	$\frac{7 \times 7}{25 \times 25} +$	$\frac{7 \times 7}{15 \times 15} \pm$	-	-
5	$\frac{10 \times 10}{28 \times 28} +$	-	-	-	$\frac{11 \times 11}{42 \times 42} +$	$\frac{7 \times 7}{12 \times 12} \pm$	-	-	$\frac{6 \times 6}{22 \times 20} +$	-	-	-
6	$\frac{7 \times 6}{20 \times 20} +$	-	-	-	$\frac{7 \times 7}{22 \times 20} +$	-	-	-	$\frac{6 \times 6}{20 \times 20} +$	-	-	-
7	$\frac{7 \times 7}{21 \times 22} +$	$\frac{6 \times 6}{15 \times 15} \pm$	-	-	$\frac{8 \times 8}{21 \times 21} +$	$\frac{7 \times 7}{15 \times 15} \pm$	-	-	$\frac{6 \times 6}{20 \times 20} +$	-	-	-
8	$\frac{8 \times 8}{35 \times 30} +$	$\frac{6 \times 6}{17 \times 17} \pm$	-	-	$\frac{8 \times 8}{35 \times 35} +$	$\frac{7 \times 7}{18 \times 18} \pm$	-	-	$\frac{8 \times 9}{35 \times 35} +$	$\frac{8 \times 8}{22 \times 22} +$	-	-
9	$\frac{11 \times 12}{35 \times 35} +$	$\frac{11 \times 11}{25 \times 25} +$	-	-	$\frac{12 \times 11}{35 \times 30} +$	$\frac{11 \times 11}{24 \times 24} +$	-	-	$\frac{8 \times 8}{20 \times 20} +$	-	-	-
10	$\frac{10 \times 10}{25 \times 25} +$	-	-	-	$\frac{10 \times 10}{25 \times 25} +$	-	-	-	$\frac{10 \times 11}{24 \times 25} +$	-	-	-
11	$\frac{6 \times 6}{22 \times 22} +$	$\frac{5 \times 5}{15 \times 15} \pm$	-	-	$\frac{5 \times 5}{21 \times 21} +$	$\frac{4 \times 4}{14 \times 14} \pm$	-	-	$\frac{5 \times 5}{21 \times 21} +$	$\frac{4 \times 4}{14 \times 14} \pm$	-	-
12	$\frac{8 \times 8}{22 \times 22} +$	$\frac{7 \times 7}{12 \times 12} \pm$	-	-	$\frac{8 \times 8}{22 \times 23} +$	$\frac{7 \times 7}{12 \times 12} \pm$	-	-	$\frac{8 \times 8}{22 \times 29} +$	$\frac{7 \times 7}{14 \times 14} \pm$	-	-
13	$\frac{7 \times 7}{27 \times 27} +$	-	-	-	$\frac{8 \times 8}{29 \times 29} +$	$\frac{6 \times 6}{18 \times 18} \pm$	-	-	$\frac{7 \times 7}{26 \times 26} +$	-	-	-
14	$\frac{8 \times 8}{30 \times 30} +$	-	-	-	$\frac{8 \times 8}{29 \times 29} +$	-	-	-	$\frac{7 \times 7}{25 \times 25} +$	-	-	-
陽性者数	14名	1名	0	0	14名	2名	0	0	14名	1名	0	0
陽性率	100%	7.1%	0%	0%	100%	14.3%	0%	0%	100%	7.1%	0%	0%

#分母は発赤, 分子は膨疹の直径を示す.

図2. 皮内反応(抗原濃度1.0 $\mu\text{g/ml}$)とIgE RASTスコアの関係.

相関係数は過敏症者群のみを対象として皮内反応の-±++の結果を0 1 2 3として計算した, 以下の図は同様である.

表 4 過敏症者群のハチ毒抗原による皮内反応の結果

抗原		wasp					yellow jacket					honeybee							
濃度	被験者	1.0 $\mu\text{g}/\text{m}$	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001
1		$\frac{9 \times 9}{24 \times 24} +$ #	$\frac{6 \times 6}{14 \times 14} \pm$	-	-	-	-	$\frac{9 \times 9}{26 \times 26} +$ $\frac{6 \times 6}{14 \times 14} \pm$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2		$\frac{10 \times 10}{30 \times 30} +$	$\frac{7 \times 7}{10 \times 10} \pm$	-	-	-	-	$\frac{10 \times 10}{32 \times 32} +$ $\frac{5 \times 5}{14 \times 14} \pm$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3		$\frac{9 \times 9}{32 \times 32} +$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4		$\frac{12 \times 12}{37 \times 37} +$	$\frac{8 \times 8}{15 \times 15} \pm$	$\frac{7 \times 7}{11 \times 11} \pm$	-	-	-	$\frac{12 \times 12}{34 \times 34} +$ $\frac{8 \times 8}{17 \times 17} \pm$ $\frac{7 \times 7}{9 \times 9} \pm$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5		$\frac{9 \times 9}{32 \times 32} +$	$\frac{8 \times 8}{14 \times 14} \pm$	-	-	-	-	$\frac{7 \times 7}{20 \times 20} +$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6		$\frac{8 \times 8}{14 \times 14} \pm$	-	-	-	-	-	$\frac{7 \times 7}{12 \times 12} \pm$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7		$\frac{10 \times 10}{29 \times 29} +$	$\frac{7 \times 7}{18 \times 18} \pm$	-	-	-	-	$\frac{7 \times 7}{25 \times 25} +$ $\frac{6 \times 6}{18 \times 18} \pm$	-	-	-	-	-	$\frac{6 \times 6}{17 \times 17} \pm$	-	-	-	-	-
8		$\frac{6 \times 6}{15 \times 15} \pm$	-	-	-	-	-	$\frac{6 \times 6}{15 \times 15} \pm$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9		$\frac{12 \times 12}{45 \times 45} +$	$\frac{8 \times 8}{27 \times 27} +$	-	-	-	-	$\frac{11 \times 11}{45 \times 45} +$ $\frac{10 \times 10}{35 \times 35} +$ $\frac{6 \times 6}{20 \times 20} +$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10		$\frac{14 \times 14}{55 \times 55} +$	$\frac{12 \times 12}{50 \times 50} +$	$\frac{10 \times 10}{34 \times 34} +$	$\frac{7 \times 7}{14 \times 14} \pm$	$\frac{7 \times 7}{12 \times 12} \pm$	-	$\frac{13 \times 13}{50 \times 50} +$ $\frac{11 \times 11}{33 \times 33} +$ $\frac{10 \times 10}{33 \times 33} +$ $\frac{8 \times 8}{14 \times 14} \pm$	-	-	-	$\frac{7 \times 7}{11 \times 11} \pm$	-	-	-	-	-	-	-
11		$\frac{13 \times 13}{41 \times 41} +$	$\frac{8 \times 8}{35 \times 35} +$	$\frac{6 \times 6}{15 \times 15} \pm$	-	-	-	$\frac{13 \times 13}{47 \times 47} +$ $\frac{7 \times 7}{28 \times 28} +$ $\frac{6 \times 6}{15 \times 15} \pm$	-	-	-	-	-	$\frac{9 \times 9}{36 \times 36} +$ $\frac{6 \times 6}{25 \times 25} +$ $\frac{6 \times 6}{21 \times 21} +$	-	-	-	-	-
12		$\frac{10 \times 10}{50 \times 50} +$	$\frac{8 \times 8}{45 \times 45} +$	$\frac{7 \times 7}{26 \times 26} +$	-	-	-	$\frac{10 \times 10}{50 \times 50} +$ $\frac{6 \times 6}{24 \times 24} +$	-	-	-	-	-	$\frac{7 \times 7}{30 \times 30} +$	-	-	-	-	-
13		$\frac{10 \times 10}{38 \times 38} +$	$\frac{6 \times 6}{12 \times 12} \pm$	-	-	-	-	$\frac{6 \times 6}{14 \times 14} \pm$	-	-	-	-	-	$\frac{6 \times 6}{14 \times 14} \pm$	-	-	-	-	-
14		$\frac{13 \times 13}{34 \times 34} +$	$\frac{7 \times 7}{15 \times 15} \pm$	-	-	-	-	$\frac{11 \times 11}{33 \times 33} +$ $\frac{9 \times 9}{20 \times 20} +$	-	-	-	-	-	$\frac{7 \times 7}{17 \times 17} \pm$ $\frac{5 \times 5}{11 \times 11} \pm$	-	-	-	-	-
15		$\frac{11 \times 11}{38 \times 35} +$	$\frac{6 \times 6}{15 \times 15} \pm$	-	-	-	-	$\frac{10 \times 10}{38 \times 32} +$ $\frac{6 \times 6}{11 \times 11} \pm$	-	-	-	-	-	$\frac{6 \times 6}{11 \times 11} \pm$	-	-	-	-	-
陽性者数		13名	4名	2名	0	0	0	11名	5名	3名	0	0	0	2名	1名	1名	1名	0	0
陽性率		86.6%	26.6%	13.3%	0%	0%	0%	73.3%	33.3%	20%	0%	0%	0%	13.3%	6.6%	6.6%	6.6%	0%	0%

#分母は発赤、分子は膨疹の直径を示す。

表5 wasp, yellow jacket, honeybee の毒抗原に対する IgE RAST

過 敏 症 者 群				正 常 者 群			
被検者 No.	wasp	yellow jacket	honeybee	被検者 No.	wasp	yellow jacket	honeybee
1	0*	0	0	1	0	0	0
2	3	2	0	2	0	0	0
3	0	0	0	3	0	0	0
4	2	2	0	4	0	0	0
5	1	1	0	5	0	0	0
6	0	1	0	6	0	0	0
7	0	0	0	7	0	0	0
8	2	2	0	8	0	0	0
9	0	2	0	9	0	0	0
10	0	2	0	10	0	0	0
11	2	3	2	11	0	0	0
12	2	0	0	12	0	0	0
13	1	1	0	13	0	0	0
14	2	3	0	14	0	0	0
15	1	3	0				
陽性者数	9	11	2	陽性者数	0	0	0
陽性率	60%	73.3%	13.3%	陽性率	0%	0%	0%

※ RAST スコアー

ii) 過敏症者群：wasp 毒抗原でスコアー 1 以上の陽性を示したものは 9 名 (60%)、yellow jacket 毒抗原で陽性を示したものは 11 名 (73.3%) であった。honeybee 毒抗原では 2 名 (13.3%) のみ陽性であった。

以上 RAST 陽性者はすべて過敏症者であり、掻皮反応または皮内反応でも陽性例であった。

図 1 は正常者群と過敏症者群とで RAST における RAST カウント (cpm) を比較したものである。wasp と yellow jacket 毒抗原で正常者群と過敏症者群間の cpm 値の平均値の差は有意であった。一方 honeybee 毒抗原では有意な差をみなかった。

4. 各ハチ毒抗原を用いての掻皮反応、皮内反応、RAST の結果の関係

過敏症者群を対象として 3 種のハチ毒抗原のおのにおける各検査値の相互関係を検討した。

皮内反応と RAST スコアーとの関係：用いた 3 種の抗原で RAST スコアーと抗原濃度 $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ を用いた皮内反応の強さとの間の関係を図 2 に示した。

正常者群では皮内反応も RAST も 3 種の抗原ですべて陰性であった。

過敏症者群では wasp, yellow jacket 毒抗原で多くの対象者がスコアー 1 以上で、1 名を除き全例で皮内反応弱陽性以上であった。RAST スコアーと皮内反応

の強さとの間には有意な相関はなかった。honeybee 毒抗原では過敏症者群の半数が RAST、皮内反応に陰性であり両者の間に相関をみなかった。

3 種の抗原について皮内反応の結果を弱陽性以上を示す最小抗原濃度にして計算しても結果は同様であった。

5. 図 3 は wasp, yellow jacket, honeybee 毒抗原間での掻皮反応の結果の相互関係を示したものである。 $1000\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度では正常者群と過敏症者群をよく分離した。

掻皮反応の結果を陽性を示す最小濃度 (閾値) で示すと、過敏症者群で wasp と yellow jacket, wasp と honeybee 毒抗原との間にそれぞれ $r=0.65$ ($p<0.01$), $r=0.535$ ($p<0.05$) の有意な相関を認めた。

図 4 は wasp, yellow jacket, honeybee 毒抗原間での皮内反応の結果の関係を示したものである。 $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度での結果を反応の強さで表現した場合、過敏症者群で wasp と yellow jacket 毒抗原の間に $r=0.69$ ($p<0.005$) の有意な相関を認めたが wasp と honeybee 毒抗原, yellow jacket と honeybee 毒抗原の間に有意な相関をみなかった。

この場合、皮内反応陰性、弱陽性、陽性、強陽性を任意にそれぞれ 0 1 2 3 の点数を与えて計算した。再び $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度での皮内反応は正常者群と過敏症

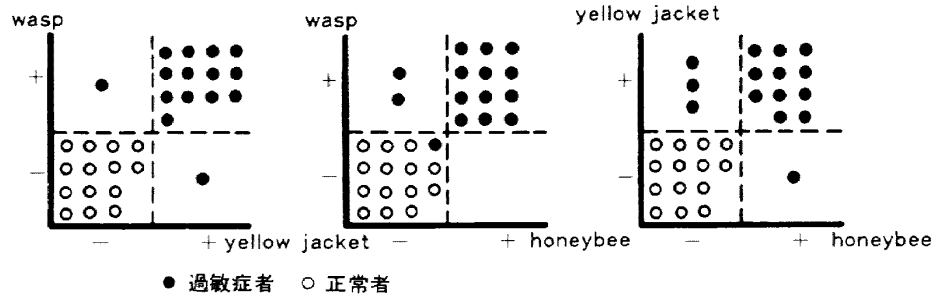


図3. wasp, yellow jacket, honeybee 毒抗原による掻皮反応 (抗原濃度1000 μ g/ml) の強さの比較.

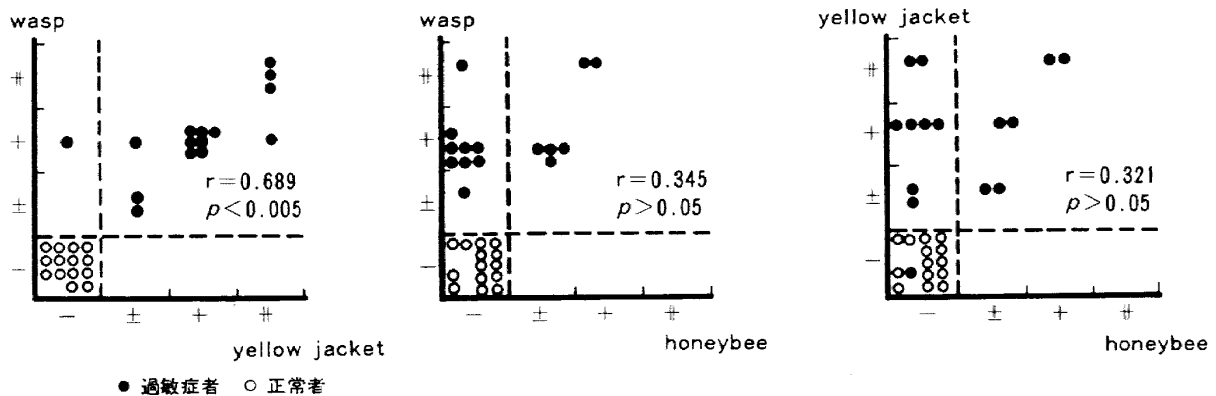


図4. 皮内反応 (抗原濃度1.0 μ g/ml) における wasp, yellow jacket, honeybee 毒抗原による反応の強さの相関.

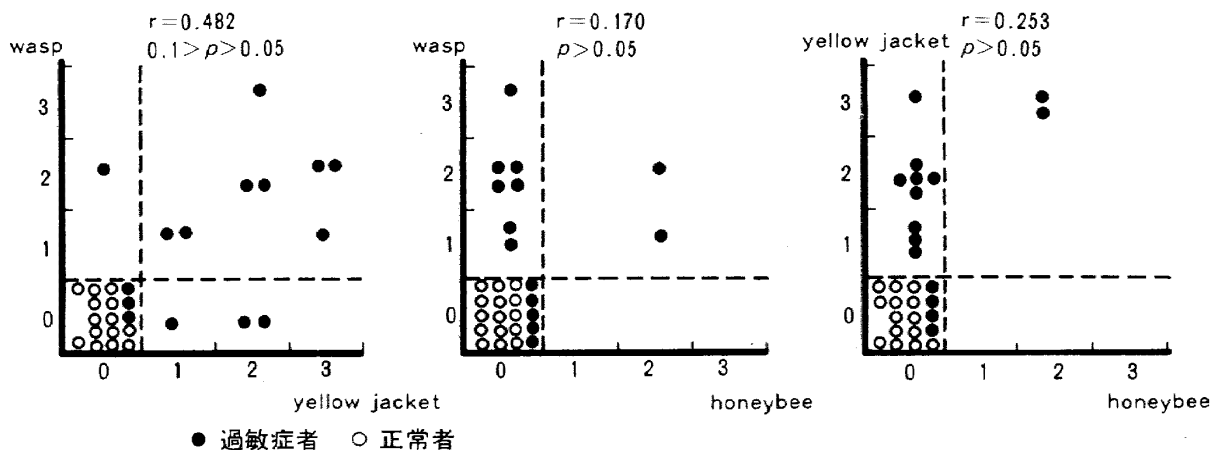


図5. wasp, yellow jacket, honeybee 毒抗原により IgE RAST スコアの相関.

者群とをよく分離した。

皮内反応の結果を弱陽性までを示す最小濃度(閾値)で示すと、過敏症者群で wasp と yellow jacket 毒抗原との間に有意な相関 $r=0.856$ ($p<0.005$) を認めたが、wasp と honeybee 毒抗原, yellow jacket と honeybee 毒抗原との間には有意な相関を認めなかった。

図5は wasp, yellow jacket, honeybee 毒抗原間での RAST スコアの相関をみたものである。過敏症者群で wasp と yellow jacket 毒抗原間に相関の傾向 ($r=0.482$, $0.1>p>0.05$) を認めたが wasp と honeybee 毒抗原, yellow jacket と honeybee 毒抗原との間には有意な相関を認めなかった。

考 案

アシナガバチ、スズメバチなどの野生ハチ刺傷で全身性のアナフィラキシー症状を示した有症状者群を対象とすると掻皮反応では wasp, yellow jacket 毒抗原の1000 μ g/ml 濃度でともに15名中14名(93.3%)の陽性を示した。皮内反応では、1.0 μ g/ml 濃度の抗原で陽性者は15名中13名(86.6%)および11名(73.3%)で、弱陽性も陽性に含めると15名(100%)、14名(93.3%)と高い陽性を示した。

正常者群はこの濃度ですべて陰性であった。

掻皮反応、皮内反応ともにそれ以下の濃度の抗原液を用いると過敏症者群の陽性率が低下した。逆に抗原液濃度を高めると正常者群で陽性者が出現し非特異的反応の出現を意味することになる。よって本研究に用いた抗原にかぎり上記濃度での皮膚反応は過敏者と非過敏者との鑑別に最も適していると考え、用いた抗原は異なるが Zeleznick¹¹⁾らの所見にほぼ一致する成績であった。

高濃度の抗原液では正常者でも皮内反応陽性を示すものが多かった。ハチ毒中にはヒスタミン⁶⁾、セロトニン⁶⁾、キニン様物質、melittin⁹⁾ hyaluronidase¹⁰⁾、phospholipase-A₂⁸⁾、抗コリンエステラーゼ様物質⁷⁾などの化学伝達物質や生物化学的活性物質が含まれている。phospholipase-A₂は細胞膜のリン脂質よりアラキドン酸を遊離させ一連のアラキドン酸瀑布の連鎖反応を起こす可能性が考えられる¹²⁾。melittin は phospholipase-A₂の作用を促進する。

本研究に用いたハチ毒抗原はすべて透析が行われ小低分子の成分が除かれているが、高濃度の抗原液を使用した場合は、このような生物化学的活性物質により正常者に非特異的陽性反応を起こしやすいと考えられる。

ハチアレルギーは即時型アレルギー反応であり、血清 IgE 抗体の検査は重要である。本研究においても、過敏症者群では wasp, yellow jacket 毒抗原に対する RAST で73.3%、60%の高い陽性率を示した。一方正常者群はすべてスコア0の陰性を示した。この結果は RAST の in vitro 検査法としての有用性を示している。しかし過敏症者群の相当数で RAST スコア0があり、このような例でも皮膚反応はほとんど陽性であった。逆に RAST 陽性者はすべて対応する抗原による皮膚反応が陽性であった。この結果は RAST が陽性であればハチ過敏を示し、RAST が陰性であっても皮

膚反応を実施することが必要であることを示している。

Busse¹³⁾らは、96名のハチ過敏症者について、honeybee, wasp, yellow jacket 毒をもって皮内反応、RAST による IgE 抗体の測定を行い、皮膚反応では高い陽性率を示したが、RAST では44%に陽性をみたにすぎない。

宮地¹⁴⁾も英国におけるミツバチ過敏症者で皮内反応陽性率は88%、IgE-RAST 陽性率は70%とやや低率であることを報告している。

本研究で同一のハチ毒抗原を用いても RAST 陽性率は皮内反応陽性率より低く、また、各ハチ毒抗原による RAST スコアと皮内反応の強さとの間には有意な相関を認めなかった(図2)。この事実は不明であるが次のような可能性が考えられる。1) RAST での附着しうる抗原が蛋白質のみであり、ハチ毒中には多くの多糖類抗原などの disc に附着しない抗原が存在している¹³⁾。2) 皮膚組織に存在する IgE 抗体と血中 IgE 抗体の存在とは必ずしも一致しない¹⁵⁾。3) 抗原抗体反応の結果遊離する chemical-mediators は多くの factor に依存している¹⁶⁾。4) 即時型反応が IgG(short-term sensitizing antibody) による可能性¹⁷⁾¹⁸⁾、などがあるが本研究ではこの点に関する研究を設定しなかった。

wasp, yellow jacket, honeybee 毒間の共通抗原性、種特異的抗原性について多くの研究が発表されている。我々は RAST、皮内反応の強度閾値の相互関係から wasp 毒抗原と yellow jacket 毒抗原との間に共通抗原性があり、honeybee 毒抗原と上記2抗原との間には RAST、皮内反応でみるかぎり有意な相関がなく、共通抗原性がないか、あっても低いことを認めた。以上の結果に一致して Settupane ら¹⁹⁾や Reisman ら²⁰⁾は wasp 抗原と yellow jacket 抗原に共通抗原性が高いことを報告している。また Findlay ら⁴⁾、Hoffman²¹⁾、三橋ら²²⁾はヒスタミン遊離反応や毒抗原分析、RAST などにより yellow jacket 毒と honeybee 毒との間に抗原性の差のあることを述べている。これらの結果は、RAST 皮内反応で判定するかぎり野生ハチ過敏の診断には野生ハチ毒を用いるべきことを示している。以上の結果に反して1000 μ g/ml 濃度の抗原を用いた掻皮反応では、honeybee 毒抗原で過敏症者群に高い陽性率を示し、掻皮反応閾値でみると honeybee と yellow jacket との間には有意でないが wasp と honeybee 毒抗原とに有意な相関がみられた。

なぜ搔皮反応を用いた結果が、RAST、皮内反応の結果と異なり、honeybee 毒抗原でも過敏症者群に陽性に出たかは明らかでない。ハチ毒中には多くの抗原物質があり、部分的に wasp, yellow jacket, honeybee 毒抗原間に共通性があることが報告されている。事実 Jarischら²³⁾はhoneybee毒, wasp毒, phospholipase-A₂, melittin などの抗原を用いて honeybee 過敏者ならびに wasp 過敏者に RAST を行い、honeybee 過敏者の2/3に wasp 毒に対する IgE 抗体を認め、wasp 過敏者の50%以上に honeybee 過敏の存在を認めている。我々が用いた搔皮反応の honeybee 毒抗原濃度 1000 μ g/ml は共通抗原性のゆえに野生ハチ過敏症者にも陽性を示すのに十分な濃度で、正常者群では非特異的陽性反応を示さない適切な濃度であったと想像されるが、野生ハチ過敏の発見には wasp 毒または yellow jacket 毒を用いるのが適当であろう。

これらの検査の臨床上的有用性を考えると病歴、皮膚反応、RAST でハチアレルギーの存在が明らかであれば患者にショックの危険があることを知らせ、ハチ刺傷の回避、必要があれば減感作を行う²⁴⁾。この場合 IgE 抗体の存在は将来再びハチ刺傷での全身性ショックを起こしうることを示すが、皮膚反応、RAST, IgE などの結果は直接には将来起こす症状の強さを予見しない点は注意すべきである²⁵⁾。

本研究に用いたハチ毒抗原はスウェーデンの原産の wasp, yellow jacket, honeybee のものであり、本邦の同種のハチ毒と共通性の程度は検査されていない。一般に同一属間の共通抗原性が高いことが報告されており²⁶⁾²⁷⁾、本研究のハチ過敏症者は野生ハチ抗原に対し高い陽性反応を示している。

結 論

ハチ過敏症者群と正常者群について wasp, yellow jacket, honeybee 毒抗原を用いて、搔皮反応、皮内反応、RAST を行い、これらの試験が患者の診断にどれだけ有効か、また皮膚反応に用いる至適抗原濃度を検討した。

1) 搔皮反応に用いる最適ハチ毒抗原濃度は1000 μ g/ml である。この濃度では正常者群はすべて陰性で、過敏症者群は大部分陽性であった。

2) 皮内反応に用いる最適ハチ毒抗原濃度は1.0 μ g/ml であった。この濃度では正常者群はすべて陰性であ

り、過敏症者群の陽性率は wasp, yellow jacket 毒抗原で80%-90%で、弱陽性者を加えると100%に達した。honeybee 毒抗原での陽性率は低かった。

3) RAST では正常者群ですべて陰性であり過敏症者群における陽性率は wasp 毒抗原で60%, yellow jacket 毒抗原で73.3%であった。RAST 陽性者はすべて過敏症者であり、対応する抗原による搔皮反応(抗原濃度1000 μ g/ml)、皮内反応(抗原濃度1.0 μ g/ml)に陽性を示した。

4) 以上により wasp, yellow jacket 毒抗原による搔皮反応(抗原濃度1000 μ g/ml)、皮内反応(抗原濃度1.0 μ g/ml)ならびに RAST はハチ過敏症の診断に有用である。

5) 皮内反応、RAST の結果は wasp 毒抗原, yellow jacket 毒抗原の間の共通抗原性の存在を示し、前2者抗原とミツバチ毒抗原との共通抗原性は低いと思われた。

稿を終るにあたり御指導を賜った元獨協医科大学アレルギー内科教授 石崎達先生、ハチの同定に御指導頂いた同大学医動物学教授 山本久先生ならびに同大学アレルギー内科の諸先生方の御協力に深く感謝の意を表します。なおハチ毒抗原を提供して下さいた塩野義製薬株式会社に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Zeleznick, L.D., Hunt, K.J., Sobotka, A.K., Valentine, M.D., Tippet, L.O. and Lichtenstein, L.M.: Diagnosis of *Hymenoptera* hypersensitivity by skin testing with *Hymenoptera* venoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59, 2-9, 1977.
- 2) Hunt, K.J., Valentine, M.D., Sobotka, A.K. and Lichtenstein, L.M.: Diagnosis of allergy to sting insects by skin testing with *Hymenoptera* venoms. *Ann. Intern. Med.* 85, 56-59, 1976.
- 3) Müller, U., Roth, A., Yman, L. and Parrizzi, R.: Use of RAST technique in wasp sting hypersensitivity. *Clin. Allergy* 33, 197-202, 1978.
- 4) Findlay, S.R., Gillasp, J.E., Lord, R., Weiner, L. S. and Grant, J.A.: Polistes wasp hypersensitivity: Diagnosis by venom-induced release of histamine in vitro. *J. Allergy Immunol.* 60, 230-235, 1977.
- 5) Feed, C.E. and Ellis, E.F.: Insect allergy. In "Allergy" (Ed. by E. Middleton), C.V. Mosby Company, Saint Louis, pp. 1100-1115, 1978.

- 6) Jaques, R. and Schachter, M.: The presence of histamine, 5-hydroxytryptamine and a potent, slow contracting substance in wasp venom. *Br. J. Pharmacol.* 9, 53-58, 1954.
- 7) Ishay, J.S.: Anticholinesterase-like activity by oriental hornet (*Vespa orientalis*) venom and venom sac extract. *Experientia* 35/5, 636-639, 1979.
- 8) Sobotka, A.K., Franklin, R.M., Adkinson, N.F., Valentine, M., Baer, H. and Lichtenstein, L.M.: Allergy to insect stings. II. Phospholipase A: The major allergen in honeybee venom. *J. Allergy Clin. Immunol.* 57, 29-40, 1976.
- 9) Paull, B.R., Yunginger, J.W. and Gleich, G.J.: Melittin: An allergen of honeybee venom. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59, 334-338, 1977.
- 10) Hoffman, D.R. and Shipman, W.H.: Allergens in bee venom. I. Separation and identification of the major allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58, 551-562, 1976.
- 11) 石崎 達: 花粉症への臨床, “花粉アレルギーの実態と治療”, 北陸館, 東京, pp.102-106, 1979.
- 12) 岩田 誠, 平田扶桑生: 生体膜情報伝達機構におけるリン脂質の役割, 代謝 18, 1105-1115, 1981.
- 13) Busse, W.W. and Yunginger, J.W.: The use of the radioallergosorbent test in the diagnosis of *Hymenoptera* anaphylaxis. *Clin. Allergy* 8, 471-477, 1978.
- 14) Miyachi, S., Lessof, M.H. and Kemeny, D.M.: Evaluation of bee sting allergy by skin tests and serum antibody assays. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 60, 148-153, 1979.
- 15) Jarret, E.E.E. and Stewart, D.C.: The significance of circulating IgE. Correlation of amount of circulating reaginic antibody with cutaneous sensitivity in the rat. *Immunology* 24, 37-45, 1973.
- 16) Greaves, M.W., Black, A.K. and Yamamoto, S.: Pharmacological regulation of histamine release in skin. In “New Trends in Allergy” (Ed. by J. Ring and G. Burg), Springer-Verlag, Berlin, pp. 70-80, 1981.
- 17) 中川武正: 即時型アレルギーとIgG₄-抗ヒトIgG₄による好塩基球へのIgG₄の固着の有無の解析, アレルギー 30, 206-212, 1981.
- 18) 三橋将人, 夏川周介, 小原 侃, 江副尚憲: ハチアレルギーの血清学的検討 第2報 ハチアレルギーにおける特異的IgE, IgG抗体および血清histamine値の検討, アレルギー 31, 1122-1130, 1982.
- 19) Settupane, G.A. and Carlisle, C.C.: A critical evaluation of RAST to venoms of *Hymenoptera*. *Clin. Allergy* 10, 667-673, 1980.
- 20) Reisman, R.E., Wypych, J.I., Mueller, U.R. and Grant, J.A.: Comparison of the allergenicity and antigenicity of *Polistes* venom and other vespids venoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 70, 281-287, 1982.
- 21) Hoffman, D.R.: Allergens in *Hymenoptera* venom. V. Identification of some of the enzymes and demonstration of multiple allergens in yellow jacket venom. *Ann. Allergy* 40, 171-176, 1978.
- 22) 三橋将人, 夏川周介, 我妻義則: ハチアレルギーの血清学的検討 第1報 ミツバチと野生バチとの共通アレルギー性についての検討, アレルギー 31, 1056-1062, 1982.
- 23) Jarisch, R., Yman, L., Sandor, A.B.I. and Janitsch, A.: IgE antibodies to bee venom, phospholipase A, melittin and wasp venom. *Clin. Allergy* 9, 535-541, 1979.
- 24) Golden, D.B.K., Meyers, D.A., Kagey-Sobotka, A., Valentine, M.D. and Lichtenstein, L.M.: Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69, 489-493, 1982.
- 25) Parker, J.L., Santrach, P.J., Dahlberg, M.J.E. and Yunginger, J.W.: Evaluation of *Hymenoptera*-sting sensitivity with deliberate sting challenges; inadequacy of present diagnostic methods. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69, 200-207, 1982.
- 26) Wicher, K., Reisman, R.E., Wypych, J., Elliott, W., Steger, R., Mathews, R.S. and Arbesman, C.E.: Comparison of the venom immunogenicity of various species of yellow jackets (genus *Vespula*). *J. Allergy Clin. Immunol.* 66, 244-249, 1980.
- 27) Reisman, R.E., Mueller, U., Wypych, J., Elliott, W. and Arbesman, C.E.: Comparison of the allergenicity and antigenicity of yellow jacket and hornet venoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69, 268-274, 1982.

DIAGNOSIS OF *HYMENOPTERA* HYPERSENSITIVITY UPON EVALUATION BY SKIN-TESTING AND RAST

Seiichiro Namai, Ryosuke Ikemori and Sohei Makino

Department of Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo University School of Medicine

Hypersensitivity reactions following sting by *Hymenoptera* are induced by IgE-mediated anaphylactic reactions.

Using venom antigens of wasps, yellow jackets and honeybees, intracutaneous tests, scratch tests and RAST were carried out on 14 normal subjects and 15 patients who had had episodes of generalized anaphylactic reactions to stinging by *Hymenoptera*. The aims of this study were to determine the optimal concentrations of antigens to be used in skin-testing to diagnose the hypersensitivity, to evaluate RAST measurement in the diagnose of hypersensitivity, and to investigate the cross-reactivity of 3 venom antigens.

1) On the scratch test, when a concentration of 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of the antigens were used, all the normal subjects showed a negative response, while all except 3 of the hypersensitive subjects showed positive reaction

2) On the intracutaneous test, when 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of the venom antigens were used, all of the normal subjects showed a negative response, while most of the hypersensitive subjects (100% in the case of wasp venom and 93.3% in yellow jacket) showed positive response. On the other hand, positive responses to honeybee venom antigens were found in 40% of the hypersensitive subjects.

3) Sixty and 73.3% respectively, of the hypersensitive subjects showed a positive response on RAST to wasp and yellow jacket venom antigens, while only 13% of the hypersensitive subjects showed positive response to honeybee venom antigen.

4) End points of intracutaneous tests with wasp and yellow jacket venom antigens showed significant correlation, suggesting cross-reactivity of these 2 antigens. However, there was no significant correlation either between the response to wasp and honeybee venom antigens, nor between the response to yellow jacket and honeybee venom antigens.
