

ハチアレルギー患者における急速減感作療法 (Rush Immunotherapy ; RIT) の臨床的効果

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科学教室

平田博国 湯川龍雄 山田吾郎
有馬雅史 牧野莊平 福田 健

本邦におけるハチ刺傷による死亡数は、年間約 40 名と報告されている。我々は、ハチアレルギー患者（ハチ特異的 IgE 抗体 RAST スコア 2 以上）48 名にハチ（スズメバチ、又はアシナガバチ）毒抽出物を用いた急速減感作療法（rush immunotherapy ; RIT）を施行した。RIT 前全身アナフィラキシー反応を呈した 15 名が再刺傷を経験し、14 名は局所症状のみとなり、残り 1 名も全身症状の軽減が認められた。また、RIT 中 1 名に全身皮膚症状が認められたが、他の患者において副反応は認められなかった。更に、減感作療法の免疫学的指標として、RIT 前後における血清ハチ（スズメバチ、又はアシナガバチ）特異的 IgE 及び IgG4 抗体についても検討した。ハチ特異的 IgE 抗体は RIT 1 カ月後増加したが、6 カ月以後 RIT 前値と同レベルを示した。一方、ハチ特異的 IgG 4 抗体は RIT 後漸増した。これらの結果より、ハチアレルギー患者におけるハチ毒抽出物を用いた減感作療法は有効であり、RIT によるハチ特異的 IgG 4 抗体の増加は、減感作療法の奏効機序に重要であると考えられた。

Key words : adverse reaction — hymenoptera allergy — rush immunotherapy — specific IgE and IgG4 antibody

はじめに

本邦においてハチ刺傷による死亡者数は、毎年約 40 名と報告されている¹⁾。営林署職員による実態調査では、96.4% の職員がハチ刺傷を経験し、ハチ刺傷経験者の 21.5% が何らかの全身症状を呈した。更に、意識消失にまで至った例は 1.4% に認められた²⁾。これらの諸症状は、ハチ毒に対するアナフィラキシー反応（ハチアレルギー）であり、その根本的治療として、減感作療法の有効性が欧米で既に多数報告されている^{3) - 7)}。本邦において減感作療法は、気管支喘息や花粉症などで広く行われているが、ハチアレルギーにおいては保険適応がなくその有効性についての報告は未だ見あたらない。そこで著者らは、ハチ（スズメバチまたはアシナガバチ）毒抽出物を用いた急速減感作療

法（rush immunotherapy ; RIT）をハチアレルギー患者 48 名に施行し、その臨床効果、安全性ならびに免疫学的指標の変化について検討したのでその成績を報告する。

対 象

対象は、1989 年 8 月から 1996 年 4 月までの間に RIT のために入院したハチアレルギー患者（男性 36 例、女性 12 例、女性 22～74 歳、平均 48.7 歳）である（Table 1）。これらの患者全員、ハチ刺傷により Müller のアナフィラキシー症状重症度分類（Müller grade）（Table 2）⁸⁾で I～IV のいずれかに相当する全身症状を呈し、ハチ毒抽出物による皮内テスト陽性、かつハチ特異的 IgE RAST score class 2 以上であった。RIT 前にすべての患者よりインフォームド・コンセントを得た。アナフィラキシー反応を呈したハチの種別は、スズメバチ（yellow jacket）19 例、アシナガバチ（wasp）23 例、不明 6 例であった。なお、全ての患者において、RIT 前後における抗アレルギー薬及び抗ヒスタミン

Received : August 18, 1999

Accepted : November 17, 1999.

Abbreviations : **ELISA** enzyme-linked immunosorbent assay ; **FEIA** fluorescent enzyme immunoassay ; **RAST** radioallergosorbent test ; **RIST** radio-immunosorbent test

Table 1 Clinical data

Patient No.	Name	Sex	Age (years)	Insect species	M.G *	Specific IgE RAST score
1	S.T	F	41	W	3	2
2	K.K	F	48	Y	4	2
3	I.T	F	50	W	4	2
4	K.H	F	33	Y	4	5
5	S.T	F	63	W	4	3
6	H.K	F	33	U	3	2
7	T.N	F	50	W	4	2
8	O.N	F	64	W	4	3
9	A.T	F	41	Y	3	2
10	N.M	F	51	Y	4	2
11	K.T	F	53	W	3	3
12	K.H	F	22	W	2	2
13	S.M	F	60	Y	4	3
14	S.T	F	29	W	3	3
15	M.K	F	37	W	4	2
16	T.Y	F	74	Y	4	3
17	K.K	F	21	U	3	4
18	O.Y	F	48	U	4	2
19	S.T	F	52	Y	4	2
20	I.M	F	62	Y	4	2
21	M.H	F	46	U	4	4
22	T.T	F	56	Y	4	2
23	I.O	F	38	U	2	3
24	A.T	F	41	W	3	2
25	Y.M	F	35	W	3	3
26	S.S	F	66	W	1	3
27	T.T	F	34	Y	3	2
28	H.M	F	46	U	4	3
29	S.K	F	59	Y	4	3
30	S.K	F	41	Y	4	3
31	O.T	F	46	Y	1	2
32	Y.M	F	31	W	3	2
33	K.J	F	55	Y	4	2
34	W.Y	F	35	Y	3	3
35	F.K	F	37	W	4	3
36	S.Y	F	62	Y	4	3
37	K.I	M	70	W	2	3
38	K.M	M	45	Y	4	2
39	S.S	M	52	W	4	3
40	A.N	M	62	W	4	3
41	H.Y	M	55	W	4	2
42	K.C	M	63	W	2	2
43	S.Y	M	34	W	2	4
44	Y.Y	M	66	W	3	3
45	I.Y	M	67	W	4	2
46	N.I	M	55	Y	4	3
47	F.T	M	55	Y	3	2
48	K.I	M	53	W	4	3

* M.G : Müller grade.

F : female, M : male, W : wasp, Y : yellow Jacket, U : unknown

Table 2 Severity of anaphylactic symptoms after an insect sting

Müller grade	Symptoms
I	Skin symptoms (generalized urticaria, itching, erythema) or anxiety
II	Gastrointestinal symptoms (stomach pain, nausea, vomiting)
III	Respiratory symptoms (dyspnea, difficulty in swallowing, stridor, hoarseness)
IV	Cardiovascular symptoms (cyanosis, hypotension, collapse, arrhythmias, angina pectoris)

薬の予防投薬はなされていない。

方 法

1. 皮内テスト

ハチ毒抽出物 (yellow jacket または wasp ; Bayer 社製) 120 μg を生理食塩水 1.2 ml で溶解し, 原液 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) とし, さらに生理食塩水で 10 倍ずつ希釈していき, $10^{-12}\mu\text{g}/\text{ml}$ までの希釈系列を作製した. 皮内反応は, 先ず, 10^{-4} , 10^{-5} , $10^{-6}\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で行い, 石崎の皮内反応基準⁹⁾で陰性ならば最高 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで行った. Bayer 社の添付文書に従い, $10^{-1}\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で陽性反応を示したものを特異的反応とみなした. 全員が yellow jacket または wasp のいずれかに, あるいは両方に特異的反応を示した.

2. 急速減感作療法 (rush immunotherapy, RIT)

入院後, 皮内テスト陽性閾値の 10 分の 1 の濃度より減感作療法を開始, 濃度と注射量を漸増しながら 1 日 4 回皮下注射した. その例を Table 3 に示す. 各注射 15 分後に注射部位の紅斑, 膨疹を測定, 30 分後まで全身反応が起きていないか十分に注意して観察した. 反応のサイズが極端に大きい場合は, 次回の注射量は減量するか同じものとした. 各注射の間隔は少なくとも 1 時間以上あけた. 約 2 週間の入院で, 全例, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1.0 ml の維持濃度, 維持量に達することができた. 退院後はこの維持濃度, 維持量を月 1 回の割合で外来にて注射した.

3. 血清総 IgE, ハチ特異的 IgE 及び IgG4 抗体

RIT 前, RIT 終了 1, 3, 6, 12, 34, 36 カ月後の血清総 IgE 抗体は RIST 法, 血清アシナガバチまたはスズメバチ特異的 IgE 抗体を CAP-RAST FEIA 法 (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden), および

Table 3 Schedule of rush immunotherapy (RIT)

Day	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Quantum (ml)	Quantum of antigen (μg)
1	0.0001	0.1	0.00001
		0.2	0.00002
		0.4	0.00004
		0.8	0.00008
2	0.001	0.1	0.0001
		0.2	0.0002
		0.4	0.0004
		0.8	0.0008
3	0.01	0.1	0.001
		0.2	0.002
		0.4	0.004
		0.8	0.008
4	0.1	0.1	0.01
		0.2	0.02
		0.4	0.04
		0.8	0.08
5	1.0	0.1	0.1
		0.2	0.2
		0.4	0.4
		0.8	0.8
6	10.0	0.1	1
		0.2	2
		0.4	4
		0.8	8
7	100	0.1	10
		0.2	20
		0.3	30
		0.4	40
8	100	0.5	50
		0.6	60
		0.7	70
		0.8	80
9	100	0.9	90
		1.0	100

アシナガバチまたはスズメバチ特異的 IgG4 抗体を ELISA 法 (SRL 社に依頼) にてそれぞれ測定した。

4. 統計処理

数値は平均値 (mean) $\pm$ 標準誤差 (SEM) で示し, 各指標の治療前後における変動と 2 群間の比較について, paired t-test により推計学的解析を行った。なお, 臨床的効果における推計学的解析は局所症状のみを 0 とし, 全身症状は Müller grade に従い検定した。危険率 5% 未満を有意とみなした。

Table 4 Symptoms of first re-sitting after rush immunotherapy (RIT)

Patient No.	Name	Sex	Symptoms before RIT	M.G *	Symptoms after RIT	M.G *
1	S.M	F	g.u, d, h, u	4	l.r	0
2	M.H	F	g.u, d, h	4	l.r	0
3	K.K	F	g.u, v, d	3	l.r	0
4	O.Y	F	g.u, d, h	4	l.r	0
5	S.S	F	g.u	1	l.r	0
6	H.M	F	g.u, d, h	4	l.r	0
7	T.T	F	g.u, d, h	4	g.u	1
8	Y.M	F	g.u, f.e, d	3	l.r	0
9	T.T	F	g.u, d	3	l.r	0
10	M.K	F	g.u, d, h, u	4	l.r	0
11	O.T	F	g.u	1	l.r	0
12	K.J	F	g.u, d, h	4	l.r	0
13	K.I	M	g.u, v	2	l.r	0
14	K.M	M	g.u, d, h	4	l.r	0
15	S.Y	M	g.u, v, f.e	2	l.r	0

*M.G : Müller grade

F : female, M : male, g.u : general urticaria, f.e : facial edema, v : vomiting, d : dyspnea, h : hypotension, u : unconsciousness, l.r : local reaction.

結 果

RIT の施行経過ならびに臨床的効果

RIT を施行したハチアレルギー患者 48 名中 1 名において, RIT 中抗原投与量 20 μg の時点で全身皮膚症状が認められたが, 他の患者において副反応は認められなかった。RIT 後 (直後から 10 年間) 15 名がハチの再刺傷を経験し, 14 名は局所症状のみであった。残り 1 名も, 治療前アナフィラキシーショック (Müller grade IV) を呈したが, 急速減感作療法終了 6 カ月後に再刺傷を受けた際は, 全身皮膚症状 (Müller grade I) のみとなり改善が得られた (Table 4)。

減感作療法後の血清総 IgE, ハチ特異的 IgE 及び IgG4 抗体の経時的変化

血清総 IgE 抗体値 (U/ml) は, 治療前 382.3 ± 2.1 に比較し RIT 1 カ月後に 543.6 ± 152.3 と有意 ($p < 0.05$) に増加したが, 6 カ月後には 276.6 ± 140.3 となり治療前値より減少した (Fig. 1 a) また, 血清ハチ特異的 IgE 抗体 (UA/ml) は, 治療前 4.8 ± 0.85 と比較し RIT 終了 1 カ月後に, 17.8 ± 0.95 と有意 ($p < 0.02$) に増加した。しかし, 3 カ月以後漸減し 24 カ月後には, 2.7 ± 0.78 となり治療前値と同レベルを示した (Fig. 1 b)。更に, ハチ特異的 IgG4 抗体 (U/ml) は, 治療前 (2.3 ± 0.3) に

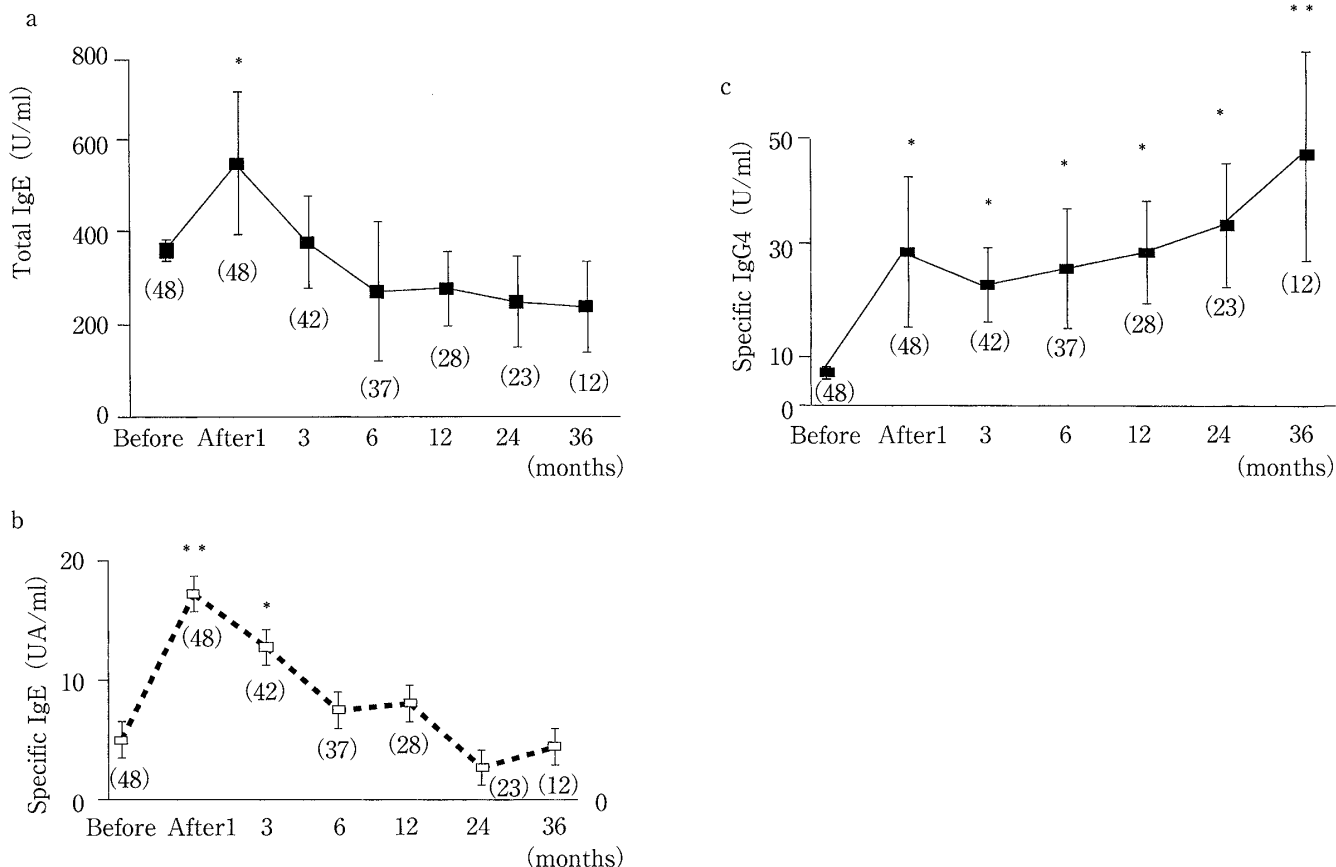


Fig. 1. Monitoring of serum total IgE Ab (a), bee venom specific IgE (b) and IgG4 Ab (c) before and after rush immunotherapy (RIT). Bars represent mean $\pm$ SEM.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$ compared with before RIT. () ; n

比較し RIT 1 カ月後 11.7 ± 5.6 と有意 ($p < 0.05$) に増加し 36 カ月後 (47.3 ± 20.5) まで漸増した (Fig. 1 c).

考 案

減感作療法は、1918 年に Cooke により施行されて以来、現在まで行われているアレルギー疾患に対する抗原特異的治療法の一つである⁶⁾⁷⁾。ハチアレルギーで問題となるハチの種類は、スズメバチ、アシナガバチ、ミツバチ類など 20 種類余がある。ハチ毒には共通してホスフォリパーゼ、ヒアルロニダーゼなどの酵素類、ヒスタミン、セロトニンなどのアミン類、アンチゲン 5、キニン、マストパランなどの低分子ペプチドが含まれており、各々の成分及び含有量は、種により異なるとされている^{10) - 12)}。ハチ毒を用いた減感作療法は、ハチ刺傷によるアレルギー反応を根本的に予防する唯一の方法であり、その有用性について多数の報告がな

されている^{3) - 7)}。減感作療法の導入方法は、その抗原投与スケジュールの違いにより slow, step wise, rush の 3 つに大別される³⁾⁴⁾。当教室では予防の緊急性より、短時間で維持療法まで到達できる急速減感作療法 (RIT) を施行した。ハチ中毒抽出物 50 μ g がハチ 1 匹分の毒量に相当するが、維持療法としての有効率は 1 回あたりの注射量 50 μ g の場合は 80%, 100 μ g で 98% と報告されており⁷⁾、著者らは、有効率の高い 100 μ g を維持量としている。今回施行した 48 名のハチアレルギー患者のうち、RIT 終了後 15 名が再刺傷を経験したが、14 例は全身症状の完全な ($p < 0.01$) 抑制効果が得られた。また、残り 1 名も、RIT 前に全身アナフィラキシーショックを呈したが、RIT 後は全身皮膚症状のみとなり改善を認めた。この結果、我々の研究における RIT の有効率は約 93% におよび、Golden らの報告^{4) - 7)}と類似した結果が得られた。一方、減感作療法中問題となる副反応¹³⁾¹⁴⁾は、ハチ毒抽出物の総投与量が 10 μ g 前後で出現しやすいとされて

いる¹⁵⁾。著者らの経験でも、RIT 中 1 例が 20 μ g に到達した時に全身蕁麻疹が出現したが、他の患者において副反応は認められなかった。また、維持療法期間として Golden らは 5 年間を提唱している¹⁶⁾が、その点に関しては我々も現在検討中である。

以前より減感作療法の免疫学的奏効機序の一つとして、IgG4 抗体の関与が示唆されてきた¹⁷⁾¹⁸⁾。IgG4 は、本来 IgG 全体の約 4% にすぎない最も少ないサブクラスであり、IgG サブクラスの中で、唯一ヒト好塩基球や肥満細胞に結合して IgE と競合する。また、減感作療法の施行に伴って増加することなどから、I 型アレルギーの遮断抗体として作用する可能性が推測されてきた¹⁹⁾。今回の我々の検討では、ハチ特異的 IgG4 抗体は、RIT 1 カ月以後漸増し、総 IgE 及びハチ特異的 IgE 抗体は、一次的な増加を認めた後漸減した。このことから、減感作療法の奏効メカニズムで重要な役割をもっているものは、IgG4 抗体と思われた。また、最近では IgG4 の産生に IL-4、IL-10 あるいは IL-13 などのサイトカインの関与が報告されている^{20) - 21)}。Akdis らは、ハチアレルギー患者において、減感作療法後の末梢血単核球(PBMC)を用いた実験で、抗原刺激に対し培養上清中の IFN- γ や IL-10 の産生増強を認めた。これらのサイトカインは、IgE 産生に重要な IL-4 などのサイトカインを抑制する。更に、IL-10 は、IL-4 や IL-13 などのサイトカイン産生に重要な T cell に対し、anergy を惹起すると報告されている^{22) - 24)}。今後我々も、減感作療法の奏効機序を詳細にするために T cell, B cell または単球におけるサイトカイン産生パターンや、これらの細胞に対する影響に対し今後検討する予定である。

以上、ハチアレルギー患者において減感作療法の高い有効性が示唆されたが、今後は国民健康保険適応が考慮されていくことが望ましく、本症における根本的治療手段として普及する事を期待したい。

文 献

- 1) 厚生省：人口動態統計，1979-1994.
- 2) 清水俊男，堀 俊彦：営林署職員の蜂刺症に関する調査研究。アレルギー **39**, 615-620, 1990.
- 3) Gillman, S.A., Culmins, L.H., Kozak, P.P. and Hoffman, D.R. : Venome immunotherapy ; comparison of "rush" vs "conventional schedule. *Ann. Allergy* **45**, 351-354, 1980.
- 4) Thurnheer, U., Muller, U., Stoller, R., Lanner, A.

- and Hoigne, R. : Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. *Allergy* **38**, 465-475, 1983.
- 5) Muller, U., Helbling, A. and Berchtold E. : Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J. Allergy Clin. Immunol.* **89**, 529-535, 1992.
- 6) Golub, J.R., Kaplan, S.R. and Masia AV. : Stinging insect hypersensitivity. Safety and efficacy of venom immunotherapy. *N.Y. State. J. Med.* **84**, 66-68, 1984.
- 7) Golden, D.B., Kagey-Sobotka, A., Valentine, M.D. and Lichtenstein, L.M. : Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **67**, 370-374, 1981.
- 8) Mueller, H.L. : Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J. Asthma Res.* **3**, 331-333, 1966.
- 9) 石崎 達：即時型皮内反応—陽性判定基準を中心として—。アレルギー **12**, 14-30, 1963.
- 10) Hoffman, D.R. and Wood CL. : Allergens in Hymenoptera venom XI. Isolation of protein allergens from *Vespula masculifrons* (yellow jacket) venom. *J. Allergy Clin. Immunol.* **74**, 93-103, 1984.
- 11) King, T.P., Joslyn, A. and Kockoumian, L. : Antigenic cross-reactivity of venom proteins from hornets, wasps, and yellow jackets. *J. Allergy Clin. Immunol.* **75**, 621-628, 1985.
- 12) King, T.P., Lu, G., Gonzalez, M., Qian, N. and Soldatova, L. : Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase ; sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **98**, 588-600, 1996.
- 13) Ramirez, D.A., Londono, S. and Ivans, R. : Adverse reactions to venom immunotherapy. *Ann Allergy* **47**, 435-439, 1981.
- 14) Youlten, L.J., Atkinson, B.A. and Lee, T.H. : The incidence and nature of adverse reactions to injection immunotherapy in bee and wasp venom allergy. *Clin. Exp. Allergy* **25**, 159-165, 1995.
- 15) Lockett, R.F., Turkeltaub, P.C., Olive, E.S., Hubbard, J.M., Baird-Warren, I.A. et al. : The Hymenoptera venom study. III : Safety of venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **86**, 775-780, 1990.
- 16) Golden, D.B., Kwiterovich, K.A., Kagey-Sobotka, A., Valentine, M.D. and Lichtenstein, L.M. : Discontinuing venom immunotherapy ; outcome af-

- ter 5 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* **97**, 579–587, 1996.
- 17) Gentlesk, M.J., Halpern, G.M. and Mansmann, H. C. : Long-term IgG4 determinations in hymenoptera-sensitive treated patients. *Ann. Allergy* **59**, 267–272, 1987.
 - 18) Gentlesk, M.J., Halpern, G.M., Scott, J.R., Rock, H.S. and Harris, N.S. : Determinations of IgG4 antibodies in treated hymenoptera sensitive patients. *N. Engl. Reg. Allergy Proc.* **9**, 17–22, 1988.
 - 19) Analberse, R.C., Dieges, P.H., Kunt-Bretlova, V., Vooren, P., Aalbers, M. et al. : IgG 4 as a blocking antibody. *Clin. Rev. Allergy* **1**, 289–302, 1983.
 - 20) Delprete, G., Maggi, E., Parronchi, P., Chretien, I., Tiri, A., et al. : IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced *in vitro* by human T cell clones and supernatants. *J. Immunol.* **12**, 4193–4198, 1988.
 - 21) Punnonen, J., Aversa, G., Cocks B.G., McKenzie, A.N., Menon, S., et al. : Interleukin-13 induces interleukin-4 independent IgG4 and IgE synthesis and CD 23 expression by human B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 3730–3734, 1993.
 - 22) Akdis, C.A., Blesken, T., Akidis, M., Wuthrich, B. and Blaser, K. : Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J. Clin. Invest.* **102**, 98–106, 1998.
 - 23) Jutel, M., Pichler, W.J., Skrbic, D., Urwyler, A., Dahinden, C. et al. : Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J. Immunol.* **154**, 4187–4194, 1995.
 - 24) Bellinghausen, I., Metz, G., Enk, A.H., Christmann, S., Knop, J. et al. : Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a TH2-to-TH1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur. J. Immunol.* **27**, 1131–1139, 1997.

EFFECT OF RUSH IMMUNOTHERAPY (RIT) ON HYMENOPTERA ALLERGY

Hirokuni Hirata, Tatsuo Yukawa, Masafumi Arima, Goro Yamada,
Sohei Makino and Takeshi Fukuda

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

In our country approximately forty people die every year from anaphylaxis caused by hymenoptera stings. Between 1988 and 1996, 48 patients, who had experienced a systemic reaction to hymenoptera sting and were proved to have specific IgE antibodies to wasp, yellow or both (RAST score ≥ 2), received rush immunotherapy (RIT) using venom extracts in our hospital. Fifteen patients had re-sting after RIT. Fourteen out of the 15 patients showed only local reaction to the hymenoptera re-sting and one patient had mild generalized symptoms. Although one patient showed mild generalized urticaria during RIT, no adverse reaction occurred during and after RIT in the other subjects. Follow-up studies on the titers of serum total IgE antibodies and hymenoptera specific IgE and IgG4 antibodies revealed that total and specific IgE antibodies transiently increased one month after RIT and returned to their baseline values by 6 months after RIT, while specific IgG4 antibodies continued to gradually increase up to at least 3 years after RIT. These results demonstrate that RIT is effective in prevention of a systemic reaction to hymenoptera re-sting and an increase in the titer of hymenoptera specific IgG4 antibodies may at least partly explain the efficacy of RIT.