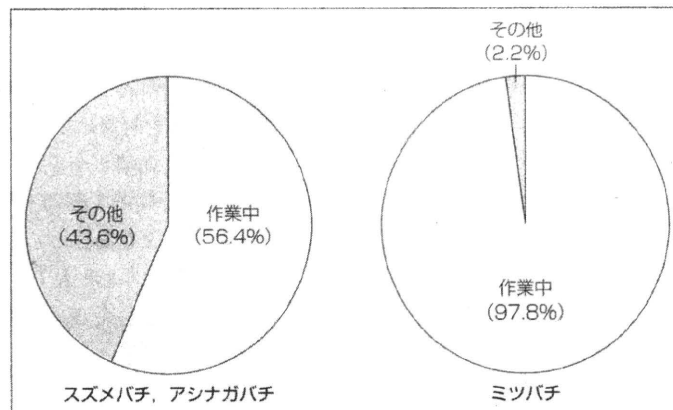


図Ⅲ-143 林業従事者におけるハチ特異的IgE抗体陽性率



図Ⅲ-144 職業に関連したハチアレルギー患者の比率

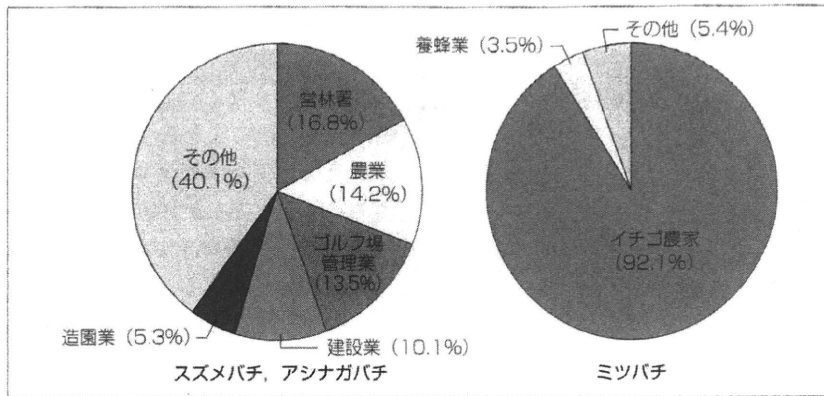
以上より、野外活動する約1/3の者は、ハチ刺傷により全身アナフィラキシー反応を起こす危険性が非常に高いことが考えられた。

筆者らは当院外来を受診したハチアレルギー患者について解析したところ、ハチ刺傷は職業に関連して経験することが多かった。スズメバチ、アシナガバチでは56.4%、ミツバチでは97.8%の人が作業中にハチ刺傷を経験している(図Ⅲ-144)。職種別では、スズメバチ、アシナガバチ刺傷は林業・農業従事者、ゴルフ場従事者、建設業、造園業の順に多く、ミツバチ刺傷はイチゴ農家、養蜂業者に多く認められた(図Ⅲ-145)。刺傷時のハチの種別では、アシナガバチ(73%)、スズメバチ(17%)、ミツバチ(1%)の順に多く認められた(図Ⅲ-146)。わが国における疫学的調査をまとめると、ハチ刺傷による全身症状の発現頻度は約10~20%で、ショッ

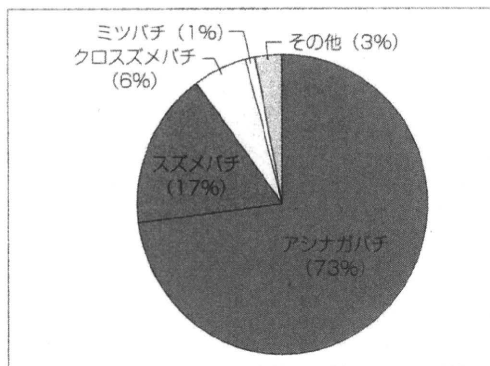
ク症状の発現頻度は数%である。また、ハチ刺傷による全身症状の約80%は皮膚症状で約10%が意識消失に至ることが報告されている。

C 臨床症状

一般に、ハチ刺傷歴がなく数匹以内のハチ刺傷例では、アナフィラキシーを呈することはなく、刺傷局所の出血、激しい疼痛と発赤、腫脹を伴い数日で消失する。しかし、一部には、ハチ刺傷後5~30分以内にアナフィラキシーを呈し死亡することもある。ハチ刺傷による死亡原因の多くは、ハチ毒に対するアナフィラキシーショックである。しかし、ハチ毒の成分には、ヒスタミンやセロトニンなどのケミカルメディエーターが存在するため、多量のハチ毒に曝露されることで、一部の人で、即時型アレルギー



図Ⅲ-145 ハチアレルギー患者の職種



図Ⅲ-146 刺傷時のハチの種類別

(生井聖一郎, ほか, アレルギー, 33: 344-356, 1984より改変)

ギー類似症状であるアナフィラキシー様ショックを呈することがある。一般に、ハチ刺傷により何らかの全身症状が出現する可能性は20%で、意識消失の危険性は2~3%と報告されている。また、さらに、ハチ再刺傷までの刺傷間隔が短いほど(1~2年以内)、アナフィラキシーを呈する可能性が高い。

ハチアレルギー反応は、ハチ毒抗原がIgE抗体と反応してマスト細胞や好塩基球より遊離されるメディエーターによって生じる。Mullerは、ハチ刺傷における全身アナフィラキシー反応をgrade I~IVに分類しておりgrade Iは、全身皮膚症状(蕁麻疹, 紅斑), grade IIは、消化器症状(胃痛, 吐き気)や血管性浮腫, grade IIIは、気道浮腫による呼吸器症状(呼吸困難, 喘鳴), grade IVは、循環器症状(ショック)と記している(表Ⅲ-101)。多くの患者は、

30分以内にこれらの症状を呈し、重症であるほど出現時間は短い。また、遅発反応として、まれに血清病様反応、糸球体腎炎、心筋炎、Guillan-Barré症候群などが報告されている。

d 診断

ハチアレルギーの有無を検出する方法として、患者自身を用いる① *in vivo* 検査法と、患者の検体を試験管内で検査する② *in vitro* 検査法の2つに大別できる。

1) *in vivo* 検査法

ハチアレルギーの発症メカニズムは、IgE抗体が関与する即時型アレルギー反応であり、搔把(スクラッチ)試験、皮内テストにより発見できる。ハチ毒抗原 venom は、皮膚試験、RAST試験、患者血球ヒスタミン遊離反応に用いられ、その診断・治療への有用性が示されている。

a) スクラッチテスト

ハチ毒抗原(1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を皮膚に滴下し、針で搔把し、15分後に局所の発赤、膨疹の大きさを測定する。スクリーニングに有用である。

b) 皮内テスト

ハチ毒をさらに希釈し、1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とし、前腕内側に皮内注射して、15分後に発赤および膨疹を測定する。

2) *in vitro* 検査法

a) RAST

RAST法で求められた抗IgE抗体は、特異性が高く、診断に有為である。ただし、ハチ刺傷直後またはハチ刺傷後かなりの年数が経過している場合、ハチ特異的IgE抗体は陰性的ことがある。前者は、ハチ刺傷によって特異的IgE抗体が一時的に消費されるため、1か月以後に再度検査する必要がある。後者は、特異的IgE抗体の産生が時間とともに減少する傾向があるためと考えられる。

b) 白血球ヒスタミン遊離試験

ハチアレルギー患者から分離した白血球にハチ毒抗原を加えるとヒスタミンを遊離する。また、健康人の白血球を患者血清中のIgE抗体で感作してもヒスタミンを遊離する。結果は、皮膚反応、RASTにほぼ一致する。さらに、アナフィラキシーショックとヒスタミン遊離との相関が報告されている。

c) 血清トリプターゼ

アナフィラキシーショックを呈した患者で有意に高く重症度に相関する。

e 治療

ここでは、ハチ毒やその他の昆虫に起因するアナフィラキシーショックの予防と、ハチアレルギー患者における免疫療法を中心に記述する。虫刺症における全身症状出現時の治療については、アナフィラキシーの章(p. 554)を参照していただきたい。

1) アドレナリン携帯自己注射キット

アドレナリンは、アナフィラキシー反応に対し即効性かつ第一選択薬である。アドレナリン携帯自己注射(エピネフリン自己注射)キットは、欧米では市販されており容易に入手できる。わが国では、登録医によって処方することができるが、保険の適応がない。アドレナリン自己注射キットは、ハチ毒やその他の昆虫に起因するアナフィラキシーショックの既往やアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に携帯が必要である。アナフィラキシーにおけるアド

レナリンを30分以内に注射した場合、死亡者はほとんど認められないが、30分を超えると死亡率が高くなる。自己注射のタイミングは、ハチ刺傷直後に吐き気、発汗、めまい、蕁麻疹、ふるえなど何らかの全身症状が出現した場合、直ちに注射することが推奨される。

筆者らは、2009年に民間の森林組合および電力会社に従事する1,718人を対象に、アドレナリン携帯自己注射剤の配布および使用状況について、アンケート調査を行った。その結果、2008年以前にアドレナリン自己注射剤を配布されたことのある人は176人(10.2%)で、その使用経験者は7人だった。前述したように、血清ハチ特異的IgE抗体の結果から野外で活動する約1/3の人は、ハチ刺傷により全身アナフィラキシー反応を起こす危険性が非常に高い。このため、アドレナリン自己注射剤の配布の徹底と、その使用について教育・指導を徹底することが、今後の重要な課題と考えられる。

f 予防

1) 免疫療法の有効性と適応

ハチ毒を用いた免疫療法は、以前は、slow, step wise, rush, 最近では、rush, rapid, ultra rush など、その投与方法によってさまざま報告されている(表Ⅲ-102)。筆者らも、16歳以上で病歴からハチ刺傷による全身重症度分類grade I以上のアナフィラキシー反応の既往、皮内テスト陽性でハチ特異的IgE抗体RASTスコア2以上で患者からインフォームド・コンセント承諾を免疫療法の適応としている。その有効性として、多くの研究者たちは、ハチ毒100 μ g(ハチ2匹分の毒量)を維持量とする投与方法で約98%と報告している。筆者らも、95人に対しハチ毒抽出物〔(yellow jacket; スズメバチ, wasp; アシナガバチ, honey bee; ミツバチ, Hollister社製(図Ⅲ-147))]を用いた急速免疫療法rush immunotherapyを施行し43人が維持療法中に再刺傷を経験し、そのうち41人(95%)は局所症状のみであった。さらに、残り2人も免疫療法前と比較し、症状は軽

表Ⅲ-102 諸外国における免疫療法施行

Day	Week	Slow *	Step *	Modified Rush *	Rush **	Rapid ***	Urtra Rush ****
1	0	0.01 μ g	1 5 10	1 5 10	0.001 0.01 0.1	0.05 0.1 0.2 0.4 0.8 2 5 10 20	0.1 1 10 20 30 40
2					1 5 10 20		
3					10 20	70	
7	1					80	
8		0.03	25		20 30 50 50		
9							
14	2					90	
15		0.1		30	100		50 50
21	3	0.25	25			100	
28	4	0.5		60	100		
35	5	1	25		200		
42	6	2.5	50	100			
45							100
49	7	5					
56	8	10	50	100			
63	9	20					
70	10	30	50				
77	11	40	100	100			
84	12	60					
91	13	80	100				
98	14	100					
105	15	100	100	100			
112	16						
119	17	100					
126	18		100				
133	19						
140	20	100					

* : From Golden DK, et al. : Ann Intern Med, 92 : 620-624, 1980.

** : From Bousquet J, et al. : J Allergy Clin Immunol, 84 : 944-950, 1989.

*** : From Bernstein JA, et al. : Ann Allergy, 73 : 423-428, 1994

**** : From Birnbaum J, et al. : Clin Exp Allergy, 23 : 226-230, 1993.

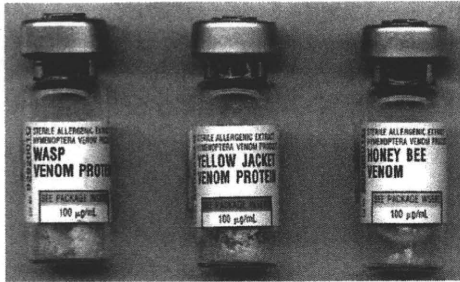
(Allergy : Principles and Practice, 5th edition より一部抜粋)

減しその有効性を確認している。ハチアレルギー患者が、ハチ再刺傷を経験した場合、約50~60%の患者は前の症状より悪化すると報告されている。しかし、免疫療法を施行することで、ハチ再刺傷を経験しても、その多くの患者において全身症状は認められない。なお、スズメバチとアシナガバチ毒は共通抗原性があるため、どちらか一方の治療を行えばその効果が期待できる。一方、重篤なアナフィラキシー反応の既往のある小児に対しても免疫療法が推奨さ

れている。

2) 免疫療法の安全性

Lockeyらは、免疫療法中のハチ毒投与量1~50 μ g, または維持療法中でその投与量100 μ gで患者の12%に全身症状を認め、特にwaspまたはhoney beeに多く認められたと報告している。筆者らも、急速免疫療法中に95人中3人に全身皮膚症状を認め、いずれもhoney beeであった。また、wasp維持療法中に1人に全身皮膚症状が認められた。このように、免



アシナガバチ (wasp) スズメバチ (yellow jacket) ミツバチ (honey bee)

図Ⅲ-147 免疫療法に使用するハチ毒エキス (Hollister-Stier 製)

疫療法または維持療法中に全身症状が認められた場合、抗ヒスタミン薬の内服による前投与で予防できることが報告されている。また、次のハチ毒投与量もしくは投与濃度は、1/10程度に減らすことが推奨される。

3) 維持療法の投与間隔

急速免疫療法後の維持療法の投与間隔として、筆者らは、4～6週間隔でハチ毒 100 µg/mL 1.0 mL を皮下注射している。最近では、5年以上維持療法を施行した例では、8～12週間隔、さらには6か月まで投与間隔を延長し、その安全性、および有効性について報告されている。

4) 免疫療法終了時期

Golden らは、5年以上維持療法を施行し中止した患者 74 人に対し、12年ごとに人為的にハチ刺傷をチャレンジし、74人中7例(10%)、270刺傷中8刺傷(3%)に全身症状が認められたと報告している。

また、①ミツバチアレルギー患者、②免疫療法前にハチ刺傷によりアナフィラキシーショックを認めた患者、③免疫療法中に全身症状が出現した患者は、維持療法終了後、再刺傷を経験した場合、全身症状が出現する可能性が高い。筆者らも、現在維持療法終了時期について検討中である。

2 | その他の昆虫アレルギー

a アレルゲンの体内への曝露経路

わが国では、ハチ以外でアレルギーを起こすことのある代表的に昆虫は蚊、蟻、ゴキブリ、ユスリカ、チョウ、ガ、トビケラ、有毒毛を持つ幼虫、成虫などがあげられる。アレルゲンの体内への曝露には、以下に示す3つの経路がある。

1) 刺咬症としての蚊および蟻アレルギー

軽症アレルギーとして、蚊刺咬により局所の発赤、腫脹が著明で、時に水疱まで形成する I (即時)型アレルギー反応が関与する。さらに、重症アレルギーとして、極めてまれではあるが高熱を伴い、蚊刺傷局所の壊死、潰瘍形成するものも報告されており I および III (Arthus) 型アレルギー反応が関与する。このような例の多くは、合併症(悪性腫瘍、血液疾患、高 IgE 血症など)により致死的な経過をとり、石原らによるとわが国では約 40 例報告されている。最近、このような重症例の合併症の原因として EB ウイルスの関与が示唆されている。一方、蟻毒は多くのハチと同様、蛋白質、ペプチドなど、その他の生理活性物質の混合物であり大型種に刺されると、スズメバチに刺されたのと同程度の激しい症状を起こして、死亡するケースもあるので注意を要する。反復刺咬によって局所症状は減弱する傾向がある。

2) 吸入抗原としての昆虫アレルギー

ゴキブリの虫体、糞はハウスダストの一部を形成し、ゴキブリのいる環境では、高い皮膚反応陽性が認められる。チョウやガの虫体鱗粉もアレルゲンとなり得る。また、ユスリカの虫体や死骸の飛散によっても浮遊アレルゲンとなり、これらの虫体または排泄物の吸入による喘息、アレルギー性鼻炎や結膜炎は通年性の傾向を示す。

3) 接触抗原としての昆虫アレルギー

有毒毛を持つ幼虫、成虫、有毒毛の付着した脱皮殻・繭などに接触することで皮膚炎を起こす。接触後、数分から数時間でピリピリする感

表Ⅲ-103 一般的なハチ刺傷を避ける方法

1. ハチの巣に近づかない。
2. 家屋内に営巣させないために穴をふさぐ。
3. 肌に密着する衣類を着、服の下にハチが入らないようにする。
4. 白っぽい服を着る。
5. 花模様のある服や黒い服を避ける。
6. 芳香のある化粧品を避ける。
7. 戸外で甘味物を食べない。
8. 自動車の窓を開けっ放しにしない。
9. 洗濯物や布団を取り込むとき、ハチを紛れ込ませない。
10. 不必要なときに、藪の中に入ったりしない。
11. 見張り役のハチを見かければ、巣が近いことを知る。
12. ハチを追い払う(殺虫剤やスプレーなど含む)行動は興奮を招くので決して行ってはならない。
13. ハチを見かけた場合、顔を下に向き加減に静止し、ハチが去ってから静かに退避する。

じが起こり、次第に痒みが出現する。そして、蕁麻疹様の発疹が認められ、浮腫や腫脹を伴うことがあり、痒みが強いことが特徴である。通常、1時間ほどで痒みは消失し、発赤や腫脹も軽減してくる。また、衣服などを手で触ると、再び蕁麻疹が出現することがある。さらに、40%の人で接触翌日に浸潤性紅斑が出現する。

b 検査

わが国ではハチ以外の昆虫として、ガ、ユスリカ(成虫)、ゴキブリ、ヤブカ属の血清特異的IgE抗体の測定が可能である。

c 治療

軽症例では抗ヒスタミン薬またはステロイド薬の外用、中等症では抗ヒスタミン薬の内服が有効である。一方、重症例では、ステロイド薬の内服が必要となる。

d 生活指導

ハチおよびその他の昆虫の被害に遭った場合、毒針が刺さっていたら抜き取り、冷水など

で冷やす必要がある。また、吸引器を使用すると局所症状の軽減や毒針が抜けやすくなり効果的である。さらに四肢などに刺傷がある場合、心臓に近いところをゴムやひもなどを使って縛ることもよい。もし、全身症状が出現した場合、両下肢を挙上し、ショック体位をとらせ、アドレナリン自己注射キットを携帯している場合、直ちに注射する。そして、早急に近隣の医療機関に搬送することが重要である。

一般的なハチ刺傷を避ける方法について、表Ⅲ-103のように提唱されている。

e 紹介のタイミング

ハチ刺傷後、局所過剰症状 local large reaction やアナフィラキシーの既往のある人または血清ハチ特異的IgE抗体陽性の方は、ハチ刺傷によって、高率に重篤な全身症状が出現する可能性があるため非常に危険である。

また、他の昆虫による刺咬、吸入、接触において、その直後または数日から数週間経過して何らかの全身症状が出現することがある。このような場合、専門医による適切な治療、予防、対策について指示を受ける必要がある。

(平田 博国)

日本医事新報



No.4529 | 2011年(平成23年)2月12日

スズメバチ刺傷とIgE抗体



スズメバチの刺傷およびその抗体価について以下を。

(1) 一度刺傷を受けた人が後日刺傷を受けた場合、重篤な状態になるのか。

(2) IgE抗体について、0・34以下…陰性、0・53…疑陽性、0・63…疑陽性、0・45…疑陽性。以上の数値をどのように判断すればよいのか。ハチの種類は多いが、スズメバチ特有のものか。

(山形県 G)



(1) 一度ハチ刺傷を経験したヒトの約10〜20%に、ハチ特異的IgE抗体が産生されると考えられている。また、ハチ刺傷により刺傷部位から1関節以上超えて腫れるような局所過剰反応(Large local reaction)を呈したヒトは、再刺傷により全身症状の出現する確率が高い。このようなヒトはハチアレルギー体質者であり、再刺傷を経験すると全身症状の出現する可能性が非常に高い。そして、この特異的IgE抗体産生は、ハチ刺傷後約2〜4週間ほどで成立する。すなわち、ハチアレルギー体質者は、一度ハチに刺されてから、

数週間以降に再刺傷を経験すると全身アナフィラキシー反応を呈する可能性が高い。さらにハチアレルギー体質者では、刺傷間隔が1〜2年以内と短い場合、重篤な全身症状の出現率がきわめて高い。ハチ刺傷により全身症状を呈した人でも、3〜5年間ハチ刺傷を経験がなければ、再刺傷により全身症状が出現する確率は50%から35%に減少する¹⁾。さらに10年以上ハチ刺傷を経験しなければ、25%まで減少する。しかし、ハチアレルギー体質者では、仮に血清特異的IgE抗体が陰性になったとしても、短期間に2回のハチ刺傷を経験するとアナフィラキシーを起こす危険性が非常に高い。

一般に、ハチ刺傷により何らかの全身症状が出現する可能性は20%と考えられており、意識消失に至る例は2〜3%と報告されている。過去に、ハチ刺傷において全身症状が認められた場合、約50〜60%の人が前回症状より重症化することが報告されている²⁾。一方、小児の場合には、中等もしくは重篤な全身症状が認められた場合、15年間ハチ刺され経験がなくてもハイリスクグループとして注意する必要がある³⁾。

(2) ハチ特異的IgE抗体における陰性および疑陽性の意義について、以下のことが考えられる。

ハチは大きく三つ(スズメバチ・yellow jacket hornet、アシナガバチ・wasp、ミツバチ・honey bee)に分類される。ハチ毒の中には多種類のアレルゲンが含まれているが、スズメバチとアシナガバチには、主にフォスフォリパーゼA₁、ヒアルロニダーゼ、アンチゲン5などの共通抗原性が認められる。一方、ミツバチの主要抗原はフォスフォリパーゼA₂、ヒアルロニダーゼ、メリチンなどであり、他のハチとの共通抗原性が少ない。

また、蟻、蚊、ムカデなどにもハチ毒と同様の共通抗原性が認められる。すなわち、スズメバチの刺傷経験がなくても、アシナガバチやその他の昆虫毒の曝露があれば、血清スズメバチ特異的IgE抗体が疑陽性になることがある。さらに前述のように、抗原曝露直後の抗体産生増加時、または抗原曝露から数年経過して抗体産生減少時の測定、およびハチアレルギー体質者は刺傷直後、ハチ特異的IgE抗体が一過性に消費されるため、疑陽性または陰性となることがある。このことから、ハチ刺傷後4週間以上経過した後、血清ハチ特異的IgE抗体を測定することが望ましい。

また、血清ハチ特異的IgE値とハチ刺傷による重症度には相関がないことが示唆されている。さらに、ハチ毒にはヒスタミン、セロ

トニンなどの化学伝達物質が含まれており、ハチ毒の多量曝露や血管内に直接刺入された場合、IgEを介さないアナフィラキシー類似症状(アナフィラキシー様反応)を呈することがある。このような場合、ハチアレルギー体質者でなければ、血清ハチ特異的IgE抗体を測定しても陰性である。

問診からハチの種類、刺傷時期、その他の昆虫毒曝露歴、刺傷数、刺傷部位、RAST測定時期など詳細に聴取し、RASTの測定値について総合的に判断していただきたい。

文献

1) Reisman RE: J Allergy Clin Immunol 90: 335, 1992.
2) Hunt KJ, et al: N Engl J Med 299: 157, 1978.
3) Puccci S, et al: Allergy 49: 894, 1994.

◆◆回答◆◆

獨協医科大学内科学(呼吸器・アレルギー) *講師 *教授
渡部峰明・平田博国 *福田 健

典型的アレルギー疾患における免疫療法 —ハチアレルギー—

Immunotherapy for Hymenoptera venom allergy

平田 博国・林 ゆめ子*・渡部 峰明*・福田 健**

Hirokuni Hirata Yuneko Hayashi Mineaki Watanabe Takeshi Fukuda

獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科・講師・助教*・主任教授**

Summary

ハチアレルギー患者に対する根本的治療としてハチ毒エキスをを用いた免疫療法が古くから知られており、諸外国や本邦において、その有効性ならびに安全性について多数報告されている。しかし本邦では、いまだ保険適応が認められていないため、一般の医療機関での治療は困難である。免疫療法の奏効機序として、遮断抗体として考えられている特異的免疫グロブリン(Ig)G₄抗体の関与が考えられている。最近、免疫療法によって増殖・活性化された制御性T細胞から産生されるインターロイキン(IL)-10の作用によって、特異的IgG₄抗体産生を惹起させることが示唆されている。将来的には、現在の免疫療法に比べてより患者負担を軽減させるため、ワクチン療法などの簡易的な新規治療の開発が期待される。

Key words

ハチアレルギー、疫学、ハチ毒エキス、免疫療法、奏効機序

はじめに

本邦におけるハチ刺傷による死亡は年間20~30名と報告されており、その原因はショック死である。ハチ刺傷によるショック死の多くは、①ハチ毒に対し免疫グロブリン(immunoglobulin; Ig)Eを介したアナフィラキシー(anaphylaxis)と、②一部にはIgEを介さない多量のハチ毒注入などの直接(toxic)作用によるアナフィラキシー様反応(anaphylactoid reaction)がある。これらのアナフィラキシーにおける全身症状への発現状況は同じであり、広義ではハチ毒によるアナフィラキシーとして扱われている。アナフィラキシー(様)反応の対策として、アドレナリン注射が最も重要であり、自己注射キット(商品名:エビペン®)の携帯が必要である。さらに、ハチアレルギー患者ではもう1つの治療として体質改善を目的とした免疫療法が知られているが、筆者らは20年間で100数十名以上に施行し、有効性および安全性についてすでに確認している。しかし、いまだ保険適応が認められていないため、一般の医療機関での治療は困難である。

本稿では、ハチ刺傷におけるアナフィラキシーの疫学と根本的治療法のハチ毒エキスをを用いた免疫療法について、最近の知見から文献的考察を加え述べたい。

I 死亡統計

厚生労働省に届けられたアナフィラキシーによる死亡者の統計によると、本邦では年変動があるものの毎年約50～60名の死亡者が報告されている¹⁾。アナフィラキシーによる死亡の詳細は、ハチ刺傷によって毎年約20～30名、薬物では約10～20名、食物で数名ほどの死亡者が報告されている(図1)¹⁾。しかし、届け出されていない例のなかで、ハチ刺傷による死亡と診断されていない例も存在することが予想される。さらに、重篤な後遺症を残した例も含めると、これらの死亡者数以上に重要視する必要がある。一方、諸外国におけるハチ刺傷による死亡者数はアメリカで毎年20～40名、フランスでは16～38名と両国が断然多い²⁾³⁾。逆に年間死亡者数の少ないのは、イギリス⁴⁾、デンマーク⁵⁾、オーストラリア⁶⁾で数名ほどと報告されている。

II 疫学

1. 諸外国

ハチ刺傷によるアナフィラキシーは、アメリカ

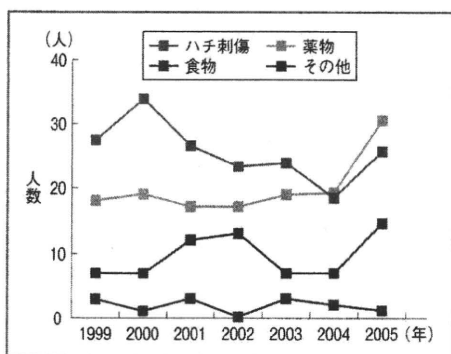


図1. アナフィラキシーによる死亡統計¹⁾

で人口の0.4%⁷⁾⁸⁾、フランスで成人の1.2%⁹⁾に認められる。最近の調査では、ハチ刺傷による全身症状はアメリカ¹⁰⁾、ギリシャ¹¹⁾、ドイツ¹²⁾、スウェーデン¹³⁾、トルコ¹⁴⁾などで人口の1～3%に認められたと報告されている。さらに、一般人口に対し皮膚テストまたは免疫血清検査を施行した結果、15～25%にハチ毒に対する抗体陽性反応が認められた¹⁵⁾。また、子どもの多くは皮膚症状や血管性浮腫が主症状で、1%に重篤な全身症状を引き起こすとされている¹⁰⁾。ハチ刺傷において局所過剰反応(local large reaction)が認められた人は、ハチ再刺傷において10～20%の確率で全身症状が出現し、ハチ特異的IgE抗体は85%以上で陽性を示す¹⁶⁾¹⁷⁾。ハチの刺傷回数と死亡との関係は、多数の刺傷歴よりも、むしろ1回のハチ刺傷によって死亡することが多い¹⁸⁾。また、2～3年以内にハチ刺傷を経験し全身症状を呈さなかった場合でも、皮膚テストやハチ特異的IgE抗体を測定すると20～30%の人が陽性である¹⁰⁾。一方、一度ハチ刺傷によって全身症状を呈した人は、ハチ再刺傷において約50～60%の確率で前症状より重症化する¹⁸⁾。しかし、ハチ刺傷により全身症状を呈した人でも、3～5年間ハチ刺傷経験がなければハチ再刺傷における全身症状が出現する確率は50%から35%に減少する¹⁹⁾。さらに、10年以上ハチ刺傷の経験がなければ約25%まで減少する¹⁹⁾。また、ハチ刺傷によるアナフィラキシーを呈した患者の抗体陽性率は年数とともに低下し、Goldenら²⁰⁾は、ハチ抗原皮膚テストで約12%/年の割合で年月とともに陽性者が陰性化するが、逆にアナフィラキシー症状がなくても数年経過し、皮膚テスト陽性を示した17%の症例はハチ刺傷により全身症状を呈する危険があることを報告している。また、短い期間に2回刺傷されるとハチ毒に対するアナフィラキシーを生じやすいと考えられている²¹⁾。一方、子どもでは中等もしくは重篤な全身症状が認められた場合、15年間ハチ刺傷経験がなくてもhigh riskグループである²²⁾。遺伝とハチ刺傷によるアナフィラキシーの関係は、Huber

ら²³⁾の患者のうち10.5%に家族歴があるという報告とHLA-typingで全く無関係であるという相反した報告がある²⁴⁾。

2. 本邦

生井ら²⁵⁾が栃木県下の農山林地帯で約8万人を対象に調査したところ、0.36%にハチ過敏症状を呈し性別は男性に多く、重症全身反応は高齢層に多く認められた。この結果は、13年間でハチ刺傷患者1711名について検討した安藤の報告²⁶⁾や、11年間で633名について検討した小川原の報告²⁷⁾と一致している。

栃木県営林署職員133名のうち124名(93.2%)にハチ刺傷経験があり、14名(11.3%)に全身症状(124名のうち4名(3.2%)が意識障害を呈した重症全身反応)が認められた²⁸⁾。さらに、営林署では1987年に全国22営林局の職員についてハチ刺傷経験者の調査を行っている。それによると、職員総数40382名のうち67.5%が過去にハチ刺傷の経験があり、ショック症状は3034名(11.1%)に認められている²⁹⁾。職業別では林業従事者に多く、刺傷時のハチの種類別は、アシナガバチ(73%)、スズメバチ(17%)、ミツバチ(1%)の順に多く認められた²⁵⁾³⁰⁾。本邦における疫学的調査をまとめると、ハチ刺傷による全身症状の発現頻度は約10~20%で、ショック症状の発現頻度は数%程度である。また、ハチ刺傷による全身症状の約80%は皮膚症状で、約10%が意識消失に至ることが報告されている³¹⁾。

III ハチの種類とハチ毒

ハチは、大きく3つ(スズメバチ: yellow jacket, hornet, アシナガバチ: wasp, ミツバチ: honey bee)に分類される。ハチ毒のなかには多種類のアレルゲンが含まれており、スズメバチおよびアシナガバチは、主にフォスホリパーゼA₁、ヒアルロニダーゼ、アンチゲン5など共通抗原性を認め、アシナガバチに刺されアナフィラキシー反応を呈したことがある人は、スズメバチに刺されても同様の反応を呈する。一方、ミツバチの主要抗

原はフォスホリパーゼA₂、ヒアルロニダーゼ、メリチンなどで他のハチ毒との共通抗原性が少ない。また、これらのハチ毒に共通してヒスタミン、セロトニンなどアレルギー様反応を引き起こす成分も同時に含まれている。

IV 治療法

1. 免疫療法

ハチアレルギー患者におけるハチ毒エキスをを用いた免疫療法は、以前はslow, step wise, rush, 最近ではrush, rapid, ultra rushなど、その投与方法によってさまざま報告されている³²⁾³⁵⁾(表1)。筆者らも、16歳以上で病歴からハチ刺傷によりMueller³⁶⁾による分類(表2)でgrade I以上のアナフィラキシー反応の既往があり、皮内テスト陽性でハチ特異的IgE RASTスコア2以上のインフォームド・コンセント承諾者を免疫療法の適応者としている。免疫療法の有効性として、多くの研究者らはハチ毒100 μ g(ハチ2匹分の毒量)を維持量とする投与方法で約98%と報告している³¹⁾³⁷⁾。筆者らも、95名(表3)に対してハチ毒エキス(スズメバチ: yellow jacket, アシナガバチ: wasp, ミツバチ: honey bee, Hollister社製)を用いた急速免疫療法(表4)を施行したところ、43名が維持療法中に再刺傷を経験し、そのうち41名(95%)は局所症状のみであった³⁸⁾³⁹⁾。さらに、残り2名も免疫療法前と比較して症状は軽減し、その有効性を確認している。最近では、重篤なアナフィラキシー反応の既往のある小児に対しても免疫療法が推奨されている⁴⁰⁾。なお、スズメバチとアシナガバチの毒は共通抗原性があるため、どちらか一方の治療を行えばその効果が期待できる。

2. 免疫療法の安全性

Lockeyらは⁴¹⁾、免疫療法中のハチ毒投与量1~50 μ g、または維持療法中でその投与量100 μ gで患者の12%に全身症状を認め、特にアシナガバチ(wasp)またはミツバチ(honey bee)に多く認められたと報告している。筆者らも、急速免疫療法中

表 1. ハチ毒エキスを用いた免疫療法³²⁾⁻³⁵⁾

day	week	slow ³²⁾	step ³²⁾	modified rush ³²⁾	rush ³³⁾	rapid ³⁴⁾	ultra rush ³⁵⁾
1	0	0.01	1	1	0.001	0.05	0.1
			5	5	0.01	0.1	1
			10	10	0.1	0.2	10
						0.4	20
						0.8	30
						2	40
						5	
						10	
						20	
2					1		
					5		
3					10	70	
					20		
7	1					80	
8		0.03	25		20		
					30		
9					50		
					50		
14	2					90	
15		0.1		30	100		50
							50
21	3	0.25	25			100	
28	4	0.5		60	100		
35	5	1	25		200		
42	6	2.5	50	100			
45							100
49	7	5					
56	8	10	50	100			
63	9	20					
70	10	30	50				
77	11	40	100	100			
84	12	60					
1	13	80	100				
98	14	100					
105	15	100	100	100			
112	16						
119	17	100					
126	18		100				
133	19						
140	20	100					

表2. 全身症状の重症度分類 (grade)

I度	皮膚症状(全身性の蕁麻疹, 痒疹, 紅斑)や苦悶
II度	消化器症状(心窩部痛, 悪心, 嘔吐)や血管浮腫
III度	呼吸器症状(呼吸困難, 嚥下困難, 嘔声, 喘鳴)
IV度	心血管系症状(中間血圧 15mmHg 以上低下し, チアノーゼ, 虚脱, 不整脈, 狭心症症状)

表3. 当科における急速免疫療法の1例³⁹⁾

日数	濃度 (μg/mL)	量 (mL)	抗原の量 (μg)
1	0.001	0.1	0.0001
		0.2	0.0002
		0.4	0.0004
		0.8	0.0008
2	0.01	0.1	0.001
		0.2	0.002
		0.4	0.004
		0.8	0.008
3	0.1	0.1	0.01
		0.2	0.02
		0.4	0.04
		0.8	0.08
4	1.0	0.1	0.1
		0.2	0.2
		0.4	0.4
		0.8	0.8
5	10	0.1	1
		0.2	2
		0.4	4
		0.8	8
6	100	0.1	10
		0.2	20
		0.3	30
		0.4	40
7	100	0.5	50
		0.6	60
		0.7	70
		0.8	80
8	100	0.9	90
		1.0	100

に95名中3名に全身皮膚症状を認め、2名が honey bee で1名が wasp であった。免疫療法または維持療法中に全身症状が認められた場合、抗ヒスタミン薬の内服による前投与で予防できることが報告されている⁴²⁾。また、次回ハチ毒の投与量または投与濃度は、10分の1程度に減らすことが推奨される。

3. 維持療法の投与間隔

急速免疫療法後の維持療法の投与間隔として、筆者らは4~6週間隔でハチ毒100μg/mL 1.0mLを皮下注射している。最近では、諸外国の報告⁴³⁾をもとに5年以上維持療法を施行した例では、8~12週間隔で投与を延長している。さらに、Baenklerらは6ヵ月まで投与間隔を延長し、その安全性および有効性について報告している⁴⁴⁾。

4. 維持療法の終了時期

Goldenらは、5年以上維持療法を施行し中止した患者74名に対し、1~2年ごとに人為的にハチ刺傷をチャレンジし、74名中7例(10%)、270刺傷中8刺傷(3%)に全身症状が認められたと報告している⁴⁵⁾。ただし、①ミツバチアレルギー患者、②免疫療法前にハチ刺傷によりアナフィラキシーショックを認めた患者、③免疫療法中に全身症状が出現した患者、④治療前、血清トリプターゼ値高値の患者はハチ再刺傷を経験した場合、全身症状が出現する可能性が高い⁴⁶⁾。このため、5年間維持療法を施行した後、可能であれば投与間隔を延長し継続することが望まれる。筆者らも、現在維持療法終了時期について検討中である。

5. ハチ毒エキスをを用いた免疫療法のメカニズム(図2)

ハチアレルギーにおいて、ハチ特異的IgE抗体とハチ毒抗原との抗原抗体反応によりマスト細胞からヒスタミン、セロトニンなどのケミカルメディエーターが放出され、全身アナフィラキシー反応が惹起される。ハチ毒エキスをを用いた免疫療法の

表4. 患者背景³⁹⁾

パラメーター	総患者数	HB	YJ	WA	YJ/HB	YJ/WA
患者数 (n)	95	5	28	48	5	9
平均年齢 (歳) (range)	50.1 (18 ~ 77)	45.2 (33 ~ 58)	48.1 (30 ~ 77)	51.8 (18 ~ 77)	54.8 (43 ~ 74)	47.3 (34 ~ 63)
性別 (男性 / 女性)	70 / 25	3 / 2	21 / 7	35 / 13	3 / 2	8 / 1
重篤なアナフィラキシー様反応の既往* (n)						
grade I	19	0	4	5	0	0
grade II	5	0	4	1	0	0
grade III	19	1	6	18	2	2
grade IV	52	4	14	24	3	7
特異的 IgE (mean RAST class)		3.8	2.3	2.9	2.7/3.9	2.1/2.6
免疫療法の継続 (ヵ月) (range)	47.5 (9 ~ 162)	47.5 (9 ~ 162)	38.0 (10 ~ 112)	47.0 (9 ~ 162)	36.8 (32 ~ 37)	90.1 (54 ~ 120)

* : MuellerとHelblingによる分類
HB : honey bee, YJ : yellow jacket, WA : wasp

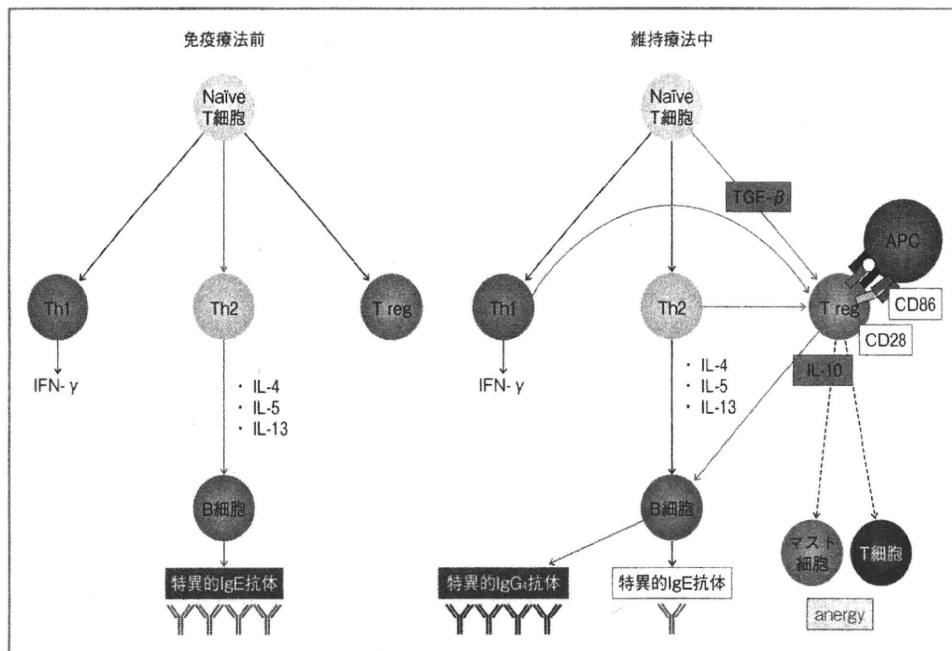


図2. 免疫療法のメカニズム

IFN- γ : インターフェロン γ , Treg : 制御性 T 細胞, TGF- β : 形質転換増殖因子- β , APC : 抗原提示細胞

奏効機序として、以前よりヒスタミン遊離能の抑制やIgE抗体における遮断抗体としてハチ特異的IgG4抗体の存在が重要であると考えられていた。ハチ特異的IgE抗体からIgG4へのクラススイッチ

にインターロイキン(interleukin : IL) 4やIL-13⁴⁷⁾のほかに、制御性T細胞の増加⁴⁸⁾やIL-10の産生亢進⁴⁹⁾が重要であると考えられている。そして、IL-10はTh2産生細胞やマスト細胞に対しanergyを

惹起させ、Th2サイトカインやヒスタミン遊離を抑制することが示唆されている。さらに、筆者らは免疫療法によって発現亢進した抗原提示細胞上のCD86分子がIL-10の産生に重要な副シグナルであることを明らかにした⁵⁰⁾。最近では、Th1細胞やTh2細胞が免疫療法によって制御性T細胞に誘導されることが報告されており、免疫療法の奏効機序に重要である⁵¹⁾。また、免疫療法は抗原提示細胞を介しT細胞の活性化に重要なT細胞受容体を変異させ、T細胞の活性を抑制する可能性が報告されている⁵²⁾。

今後の展望

Cytotoxic作用の少ないアンチゲン5やメリチンなどを用いたペプチド療法や、さらに recombinant allergen, vaccine療法、ベクターやプラスミドを用いた遺伝子治療法など新たな治療法が期待される。

最後に、ハチアレルギー患者における免疫療法の必要性について、いまだ一般臨床医に認知されていない。筆者らは、気管支喘息、アレルギー性鼻炎やスギ花粉症などとともにハチアレルギーに対しても早急に保険の適応とされることが重要な課題であると考えている。

文献

- 厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計。東京、財団法人厚生統計協会。1999-2005
- Barnard JH : Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 52 : 259-264, 1973
- Charpin D, Vervloet D, Haddi E, et al : Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* 11 : 29-32, 1990
- Müller UR : Insect sting allergy : clinical picture, diagnosis and treatment. New York, Gustav Fischer Verlag, 1990
- Mosbech H : Death caused by wasp and bee stings in Denmark, 1960-1980. *Allergy* 38 : 195-200, 1983
- Harvey P, Sperber S, Kette F, et al : Bee-sting mortality in Australia. *Med J Aust* 140 : 209-211, 1984
厚生省大臣官房統計情報部：人口動態統計。東京、財団法人厚生統計協会。1997-1998
厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計。東京、財団法人厚生統計協会。1999-2003
- Settipane GA, Boyd GK : Prevalence of bee sting allergy in 4,992 boy scouts. *Acta Allergol* 25 : 286-291, 1970
- Chafee FH. The prevalence of bee sting allergy in an allergic population. *Acta Allergol* 25 : 292-293, 1970
- Charpin D, Vervloet D, Haddi E, et al : Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* 11 : 29-32, 1990
- Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al : Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 262 : 240-244, 1989
- Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, et al : Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy* 52 : 51-57, 1997
- Schäfer T, Przybilla B : IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 51 : 372-377, 1996
- Björnsön E, Janson C, Plaschke P, et al : Venom allergy in adult Swedes : a population study. *Allergy* 50 : 800-805, 1995
- Kalyoncu AF : Perennial and seasonal rhinitis in Ankara, Turkey. *Allergy* 52 : 1040-1041, 1997
- Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D : Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 24 : 1010-1015, 1994
- Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al : A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 104 : 664-668, 1984
- Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, et al : Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol* 74 : 494-498, 1984
- Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al : A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 299 : 157-161, 1978
- Reisman RE : Natural history of insect sting allergy : relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 90 : 335-339, 1992
- Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, et al : Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 100 : 760-766, 1997
- Pucci S, Antonicelli L, Bilò MB, et al : Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 49 : 894-896, 1994
- Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al : Outcomes of allergy to insect stings in children.

- with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 351 : 668-674, 2004
- 23) Huber P, Schmid P, Hoigné R, et al : Atopy and generalized allergic reactions to insect stings. *Schweiz Med Wochenschr* 113 : 1863-1865, 1983
- 24) Kuhn W, Urbanek R, Wienker T, et al : Histocompatibility antigen system and bee sting allergy. IVth Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Austria, Vienna, 1980
- 25) 生井聖一郎, 牧野 莊平 : 栃木県下における野生ハチ過敏の疫学的ならびに免疫学的検査. *アレルギー* 33 : 344-356, 1984
- 26) 安藤 幸徳 : 佐久総合病院における蜂刺症の実態—13年の統計より. *日農村医学会誌* 42 : 949-955, 1993
- 27) 小川原辰雄 : 蜂刺症11年間663例の観察. *日医新報* 3522 : 29-34, 1991
- 28) 生井聖一郎, 阿久津郁夫, 石山 康子, 他 : 皮膚テストによるハチアレルギーの診断と林業従事者. *栃木医学会誌* 17 : 20-25, 1987
- 29) 松浦 誠 : 蜂の生態と蜂毒. *皮膚* 32 : 1-5, 1990
- 30) 生井聖一郎, 牧野 莊平 : 昆虫アレルギー—2: 野生ハチアレルギーの頻度と実状. *アレルギーの臨* 88, 21-26, 1988
- 31) 国有林野事業安全管理研究会 編 : 蜂刺さの予防と治療(初版). 東京, 林業木材製造業労働災害防止協会, 1996
- 32) Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, et al : Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern* 92 : 620-624, 1980
- 33) Bousquet J, Knani J, Velasquez G, et al : Evolution of sensitivity to Hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 84 : 944-950, 1989
- 34) Bernstein JA, Kagen SL, Bernstein DI, et al : Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 73 : 423-428, 1994
- 35) Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D : Rapid Hymenoptera venom immunotherapy : comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 23 : 226-230, 1993
- 36) Mueller HL : Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 3 : 331-333, 1966
- 37) Nataf P, Guinépain MT, Herman D : Rush venom immunotherapy : a 3-day programme for hymenoptera sting allergy. *Clin Allergy* 14 : 269-275, 1984
- 38) 平田 博国, 湯川 龍雄, 山田 吾郎, 他 : 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. *アレルギー* 48 : 1331-1336, 1999
- 39) Hirata H, Asakura T, Arima M, et al : Efficacy and safety of rush immunotherapy in patients with Hymenoptera allergy in Japan. *Asian Pac J Allergy Immunol* 21 : 89-94, 2003
- 40) Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al : Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 351 : 668-674, 2004
- 41) Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, et al : The Hymenoptera venom study. III : Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 86 : 775-780, 1990
- 42) Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, et al : Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy : a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 100 : 458-463, 1997
- 43) Kochuyt AM, Stevens EA : Safety and efficacy of a 12-week maintenance interval in patients treated with Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 24 : 35-41, 1994
- 44) Baenkler HW, Meusser-Storm S, Eger G : Continuous immunotherapy for hymenoptera venom allergy using six month intervals. *Allergol Immunopathol (Madr)* 33 : 7-14, 2005
- 45) Golden DB, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, et al : Discontinuing venom immunotherapy : outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 97 : 579-587, 1996
- 46) Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, et al : Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy : guidelines for clinical practice. *Allergy* 60 : 1459-1470, 2005
- 47) Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, et al : Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 : 3730-3734, 1993
- 48) Pereira-Santos MC, Baptista AP, Melo A, et al : Expansion of circulating Foxp3+CD25bright CD4+ T cells during specific venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 38 : 291-297, 2008
- 49) Akdis CA, Blesken T, Akdis M, et al : Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 102 : 98-106, 1998
- 50) Hirata H, Arima M, Cheng G, et al : Effects of CD80 and CD86 on cytokine production in patients with wasp-venom allergy who receive venom immunotherapy. *Cytokine* 24 : 1-6, 2003
- 51) Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, et al : In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 205 : 2887-2898, 2008
- 52) Bellinghausen I, Klostermann B, Böttcher I, et al : Importance of the inducible costimulator molecule for the induction of allergic immune responses and its decreased expression on T helper cells after venom immunotherapy. *Immunology* 112 : 80-86, 2004

アレルギー



Japanese Journal of Allergology

第60回日本アレルギー学会秋季学術大会

会 期：2010年11月25日(木)、26日(金)、27日(土)

会 場：東京国際フォーラム

会 長：福田 健
(獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)

JAPANESE SOCIETY OF ALLERGOLOGY Vol.59 No.9-10 2010

社団法人 日本アレルギー学会

O46-3 林業および電気設備業従事者を中心とした ハチ刺傷疫学調査

林ゆめ子 平田博国 杉山公美弥 福島康次 福田 健
(獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)

【背景】前回、林業従事者を中心としたハチ刺傷疫学調査で、34%の人が血清ハチ特異的IgE抗体(RAST)陽性であり、ハチアレルギー体質者が多数存在することを報告した。今回は、対象者を林業従事者、電気設備業者、対照群(事務職)と3群にわけ、比較検討した。【方法】受傷頻度、局所過剰反応(large local reaction: LLR)や全身症状の出現頻度と重症度、血清総IgE、RAST、アドレナリン自己注射製剤の処方、使用状況について統計学的に解析した。【結果】2009年7月から4カ月間で調査した計1,718名のうち、林業従事者999名、電気設備業者354名、対照群365名であった。刺傷率は、林業従事者91%、電気設備業者と対照群がそれぞれ82%、80%であった。RAST陽性者は、林業従事者で約42%であり、電気設備業者が約30%、対照群が約15%であった。また、重篤な全身症状を呈した人の約70%が林業従事者であった。【結論】屋外で作業する職種の中でも、ハチの棲息環境で作業する機会の多い林業従事者は、特にハチ刺傷率が高く、ハチアレルギー体質者や重篤な全身症状の出現頻度が高いと考えられた。

アレルギー



Japanese Journal of Allergology

第22回日本アレルギー学会春季臨床大会

期 日 2010年5月8日(土)、9日(日)
会 場 国立京都国際会館
会 長 大阪医科大学 竹中 洋

JAPANESE SOCIETY OF ALLERGOLOGY Vol.59 No.3-4 2010

社団法人 日本アレルギー学会

P5-7-8 林業従事者を中心としたハチ刺傷の疫学調査

林ゆめ子 平田博国 杉山公美弥 福島康次 福田 健
(獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)

[目的] ハチ刺傷による死亡者数は本邦で年間20~30人と報告されている。ハチと同様の生活環境で活動することの多い林業従事者では、毎年多くのハチ刺傷事故が報告されている。本研究では、林業従事者を中心としたハチアレルギー体質の実態と、アドレナリン自己注射製剤の配布、使用状況の把握のため、大規模な疫学調査を行った。[方法] 2009年7月から5カ月間で、栃木県とその近隣県の森林組合、電力会社従事者1,718名を対象に、ハチ刺傷に関する問診と採血を行い、血清ハチ(スズメバチおよびアシナガバチ)特異的IgE抗体をRAST法で測定しclass 2以上を陽性とした。[結果] ハチ刺傷経験者は1,498名(87.2%)で、300名(17.5%)に何らかの全身症状:皮膚症状184名(10.7%)、消化器症状25名(1.5%)、呼吸器症状24名(1.4%)が認められた。更に、ショック症状を呈した者は61名(3.6%)であった。2008年以前にアドレナリン自己注射製剤を配布されたことがある者は176名(10.2%)で、使用経験者は7名であった。RAST陽性者はスズメバチで587名(34.2%)、アシナガバチで592名(34.4%)であった。[結論] 野外活動する者の約1/3は、ハチ刺傷により全身アナフィラキシー反応を起こす危険性が非常に高く、アドレナリン自己注射製剤の配布を更に徹底する必要があると考えられた。

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

第41回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会
第57回日本産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会
合同大会 プログラム・抄録集
会期：平成22年7月16日（金）・17日（土）
会場：高崎ビューホテル
〒370-0815 群馬県高崎市柳川町70
TEL：027-322-1111 FAX：027-323-3218
会長：土橋 邦生（群馬大学医学部保健学科）

Vol. 18-1
2010年7月

日本職業・環境アレルギー学会
JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

一般演題3

林業従事者を中心としたハチ刺傷の疫学調査

○林 ゆめ子、平田 博国、杉山公美弥、福島 康次、福田 健
獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

【はじめに】ハチ刺傷による死亡は本邦で年間20 - 30人と報告されている。ハチの生活環境で作業することの多い林業従事者は、ハイリスクグループである。【目的】ハチ刺傷の実態を把握するため、リスクの高い林業従事者を中心に疫学調査を行った。【対象】栃木県とその近隣県の林業従事者、野外作業従事者【方法】ハチ刺傷に関する問診と、血液検査を行った。全例で総IgEと、アシナガバチ、スズメバチの特異的IgE抗体（RAST）を測定し、重症度との相関を検討した。【結果】2009年7月～11月に調査した1,718名について解析した。ハチ刺傷の経験は、1,504名（87.5%）で認めた。そのうち、全身症状（SR: systemic reaction）は300名（19.9%）で認めた。症状ではGrade Iが18.4%と最多であったが、最も重篤なGrade IVも20.7%とそれに次ぐ頻度であった。アシナガバチとスズメバチのRASTの結果は有意な正の相関を示し、総IgEとRASTも正の相関を示した。LLR (large local reaction) とSRには有意な相関があり、とくにLLR陽性者ではGrade IVのSRを呈する人を4倍多く認めた。刺傷経験者1,504名のうち、エピペン®処方されていたのはわずか172名（11.4%）で、さらに使用者は7名（0.5%）という結果であった。エピペン®の処方、使用状況とSRの有無や重症度には関連がなく、不適切なタイミングでの使用も認められた。【考察】林業従事者は、一般人口と比してハチ刺傷やSRの頻度が高く、ハイリスクグループであることが明確となった。林業従事者においてはRAST陽性もしくは過去のハチ刺傷でLLRもしくはSRを呈した人は積極的にエピペン®を携帯することが必要であろうと考える。

アレルギー



Japanese Journal of Allergology

第60回日本アレルギー学会秋季学術大会

会 期：2010年11月25日(木)、26日(金)、27日(土)

会 場：東京国際フォーラム

会 長：福田 健
(獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)

JAPANESE SOCIETY OF ALLERGOLOGY Vol.59 No.9-10 2010

社団法人 日本アレルギー学会

MW7-1 マウスモデルを用いたハチアレルギーの病態機序の解析

平田博国¹⁾ 有馬雅史²⁾ 林ゆめ子¹⁾ 杉山公美弥¹⁾
福島康次¹⁾ 福田 健¹⁾
(獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科¹⁾ 千葉大学大学院分化制御学²⁾)

【目的】ハチ刺傷におけるアレルギー発症機序について、詳細に解析した報告は未だない。今回我々は、ハチ毒エキスをを用いてマウスモデルを作製し、アナフィラキシーの発症機序について検討した。【方法】Balb/c マウスにハチ毒(Wasp)をD0とD14に腹腔内注射し、D27に抗IgE抗体、または抗IgG抗体(対照)を腹腔内投与した。そしてD28に、Wasp腹腔内投与前および投与30分後に体温測定と採血を行った。そして、得られた血清総IgE濃度とLTC₄濃度をELISA法で測定した。【結果】D28のWasp腹腔内投与前のIgE濃度は、抗IgE抗体処置群では抗IgG抗体処置群に比較し(54.6 ± 6.2 vs 107.7 ± 8.3 pg/ml)低下していた。更に抗IgG抗体処置群では、Wasp投与後の体温は投与前と比較し(37.7 ± 0.2 vs 37.2 ± 0.3 °C)低下した。一方抗IgE抗体処置群では、Wasp投与前および投与後の体温(37.8 ± 0.3 vs 37.8 ± 0.2 °C)に変化は認められなかった。またWasp投与後のLTC₄濃度は、抗IgG抗体処置群に比べ、抗IgE抗体処置群(180.7 ± 10.5 vs 28.1 ± 14.3 pg/ml)で抑制された。【結論】本研究結果からハチ刺傷によるアナフィラキシーの発症にはIgEの関与が重要であり、ハチアレルギー疾患マウスモデルとして有用である可能性が示唆された。

アレルギー



Japanese Journal of Allergology

第60回日本アレルギー学会秋季学術大会

会 期：2010年11月25日(木)、26日(金)、27日(土)

会 場：東京国際フォーラム

会 長：福田 健
(獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)

JAPANESE SOCIETY OF ALLERGOLOGY Vol.59 No.9-10 2010

社団法人 日本アレルギー学会

TS1-2 ハチアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法

平田博国, 林ゆめ子, 福田 健 (獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)

ハチ毒エキスをを用いたアレルゲン免疫療法は、ハチアレルギー患者において既存する唯一の根本的治療であり、諸外国では約30年前から行われている。そして現在までに、アレルゲンの投与間隔・量・濃度などの投与スケジュールの違いによって、様々な方法が報告されており、いずれも有効性のみならず安全性について確認されている。その免疫療法の奏功機序として、1: IgG4産生の誘導(IgEからIgG4へのクラススイッチ)、2: 免疫不応(単球を含む抗原提示細胞やregulatory T cellの増加に伴うIL-10産生亢進によるTh2細胞やマスト細胞への免疫不応)、3: Th2からTh1バランスへのシフト(オステオポンチンによって誘導されたIL-12産生亢進やT細胞や単球からのIFN- γ 産生亢進)などが考えられている。我が国では、ハチアレルギー患者における免疫療法の今後の課題として、アレルゲン免疫療法の保険適応化を実現することも然る事ながら、より簡便・安全かつ経済的な新規治療法を見出すことも今後必要である。本シンポジウムでは、我々が今迄施行してきたアレルゲン免疫療法の臨床的データから得られた成果と、ハチアレルギーマウスモデルを用いて、アレルゲン免疫療法の奏功機序の解析や、新規治療に繋がる基礎的研究を行った結果を加え紹介したい。