

ユスリカ喘息における交差反応性の検討

— オオユスリカ, アカムシユスリカ, セスジユスリカの比較検討 —

岡山大学医学部三朝分院内科学教室 (主任: 谷崎勝朗教授)

貴谷 光, 御船 尚志, 河内 和久, 岡崎 守宏
谷崎 勝朗

岡山大学医学部第二内科学教室

高橋 寿保, 多田 慎也, 高橋 清, 木村 郁郎

岡山大学医学部寄生虫学教室

石 井 明

(平成2年6月4日受稿)

Key words: 気管支喘息, ユスリカ, 昆虫アレルギー, 交差反応性

緒 言

近年, 昆虫の一種であるユスリカがアレルギー活性を有し, 気管支喘息において吸入性抗原となりうる事が報告されている^{1)~3)}. 日本国内に数百種棲息するユスリカのうちアレルギー活性が確認されているものは, まだごく僅かにすぎない⁴⁾⁵⁾. 種の異なるユスリカ間にはしばしば交差反応性が存在することが知られており⁶⁾⁷⁾, また同じユスリカであっても幼虫と成虫ではアレルギー活性が異なることも知られている⁶⁾⁸⁾. しかし, オス, メス間での比較検討は未だなされていない.

本稿では, オオユスリカ (*Chironomus plumosus*) とアカムシユスリカ (*Tokunagayusurika akamusi*), セスジユスリカ (*Chironomus yoshimatsui*) の各抗原について, 皮膚反応, ヒスタミン遊離を中心に比較検討を行ない, またオオユスリカ抗原については, オス, メスの抗原性についても検討を行い, 若干の知見が得られたので報告する.

対象と方法

対象は岡山大学三朝分院および本院にて加療

中の気管支喘息163例で男性67例, 女性96例, 年齢分布7—78歳, 平均年齢41.1歳であった. また対照として健康成人24例を選んだ.

抗原として, 本大学寄生虫学教室作製の各種ユスリカ抗原液を用いた. 皮膚反応は抗原濃度 $6.25\mu\text{g/ml}$ で行ない, 抗原液を前腕屈側の皮内に 0.02ml 注射して, 15分後, 5時間後, 48時間後に観察して, それぞれ即時型, 中間型, 遅延型とした. 即時型または中間型皮膚反応は, 発赤の平均直径が 20mm 以上か, 膨疹の平均直径が 9mm 以上, また遅延型皮膚反応は, 発赤または硬結の平均直径が 10mm 以上を陽性と判定した. 末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離は, 既報の全血法に準じて行なった⁹⁾¹⁰⁾. すなわち, ヘパリン加静脈血 4ml に生理食塩水または各種濃度のユスリカ抗原液を 0.2ml 加え, 37°C にて15分間 incubation した後, 氷冷水中にて反応を止め, 1500回転にて20分間遠心した後, 血漿と白血球層とを採取し, テクニコン社のヒスタミン自動分析装置で測定した. 前者の結果は%ヒスタミン遊離として表した. 血清 IgE 値は RIST 法で, またユスリカ特異的 IgE 抗体価は *Chironomus thummi thummi* (CTT) 抗原を用いた RAST 法で測定した.

結 果

気管支喘息患者におけるユスリカ抗原による皮膚反応陽性率は、オオユスリカ抗原において、即時型で23.3%、中間型で6.8%、遅延型では、5.5%であった。また、オス抗原では、20.5%、

6.8%、9.6%、メス抗原では、23.3%、2.7%、5.5%であり、オス、メス抗原の間には有意の差はみられなかった。一方、アカムシユスリカ抗原では、即時型で32.2%、中間型で3.6%、遅延型では2.9%、またセスジュスリカ抗原では、25.8%、0%、0%であり、これらと比較すると、

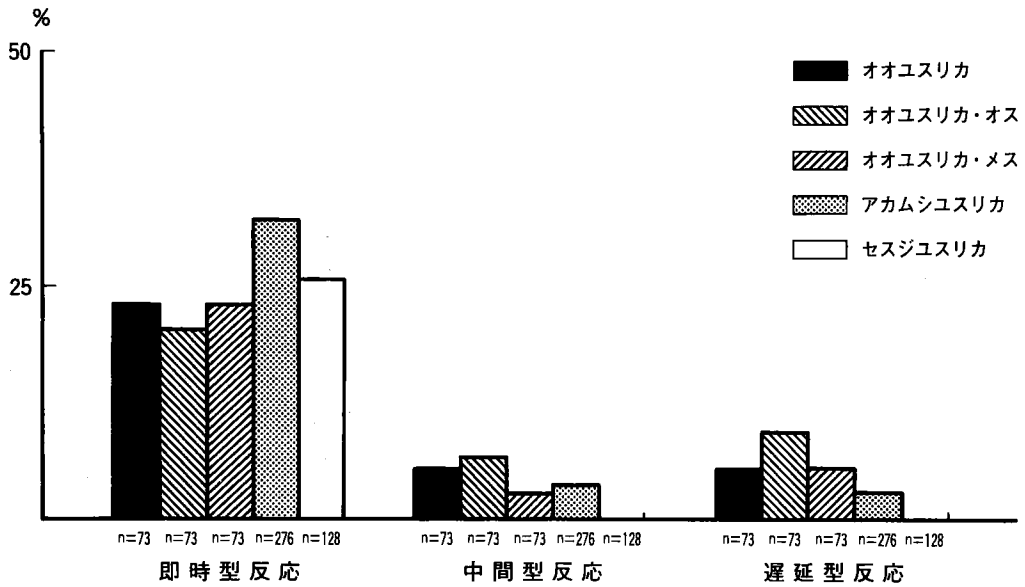


図1 ユスリカ抗原による皮膚反応陽性率

表1 ユスリカ抗原による即時型皮膚反応の一致率

		オオユスリカ			一致率
		+	-	計	
アカムシユスリカ	+	15	4	19 (26.0%)	91.8%
	-	2	52	54	
	計	17 (23.3%)	56	73 (100%)	
		オオユスリカ			一致率
		+	-	計	
オオユスリカ・オス	+	15	0	15 (20.5%)	97.3%
	-	2	56	58	
	計	17 (23.3%)	56	73 (100%)	
		オオユスリカ			一致率
		+	-	計	
セスジュスリカ	+	13	6	15 (26.4%)	81.6%
	-	4	49	53	
	計	17 (23.6%)	55	72 (100%)	
		オオユスリカ			一致率
		+	-	計	
オオユスリカ・メス	+	15	2	17 (23.3%)	94.5%
	-	2	54	56	
	計	17 (23.3%)	56	73 (100%)	

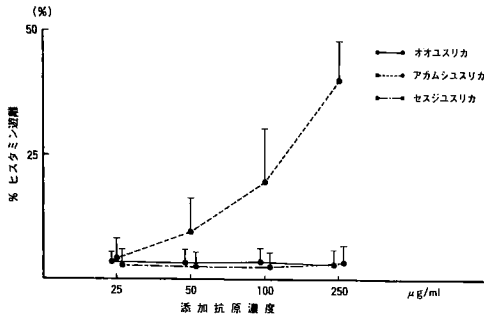


図2 ユスリカ抗原添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離 — 健康人 —

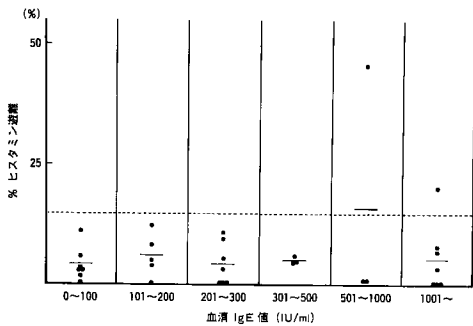


図4 オオユスリカ抗原添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離 — 血清 IgE 値別検討 —

表2 ユスリカ抗原添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離

	%ヒスタミン遊離	15%以上遊離の症例数
オオユスリカ n = 32	5.9 ± 8.6	2 (6.3%)
アカムシユスリカ n = 144	8.4 ± 8.6	16 (11.1%)
セスジユスリカ n = 77	6.5 ± 8.5	7 (9.1%)

オオユスリカでは即時型反応の陽性率は最も低く、中間型、遅延型反応での陽性率はむしろ高い傾向がみられた (図1)。

これらの抗原の交差反応性を、即時型皮膚反応の一致率で検討した。オオユスリカとアカムシユスリカでの陽性率はそれぞれ23.3%、26.0

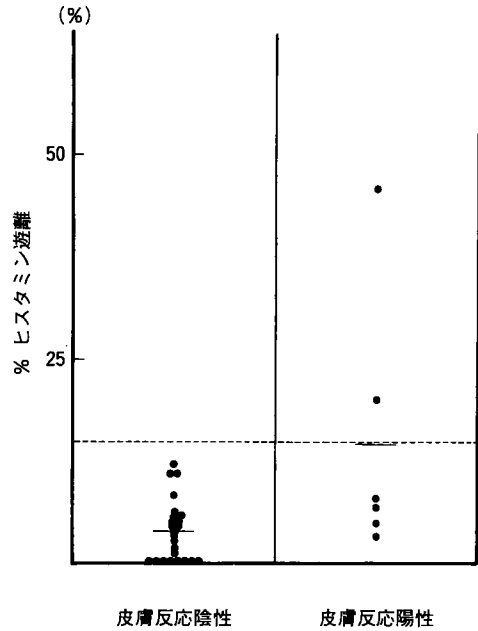


図3 オオユスリカ抗原添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離 — 皮膚反応による検討 —

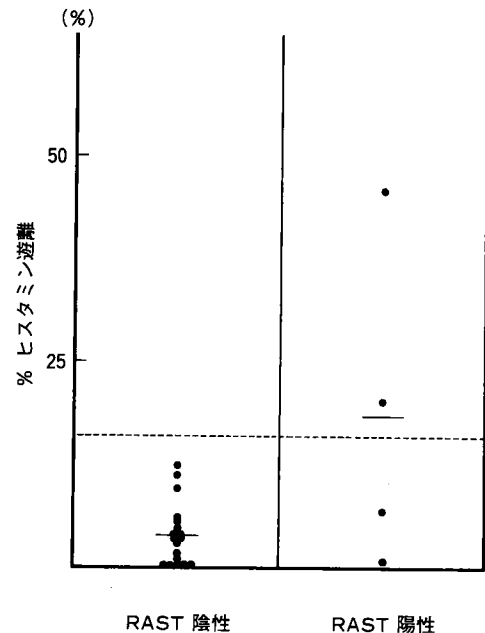


図5 オオユスリカ抗原添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離 — RAST 別検討 —

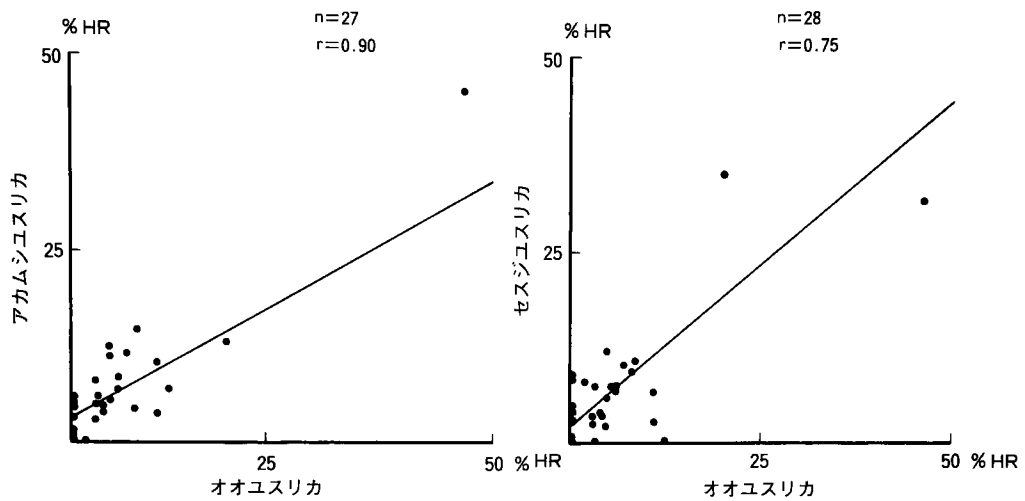


図6 ユスリカ抗原添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離——オオユスリカ・アカムシユスリカ・セスジユスリカの交差反応性——

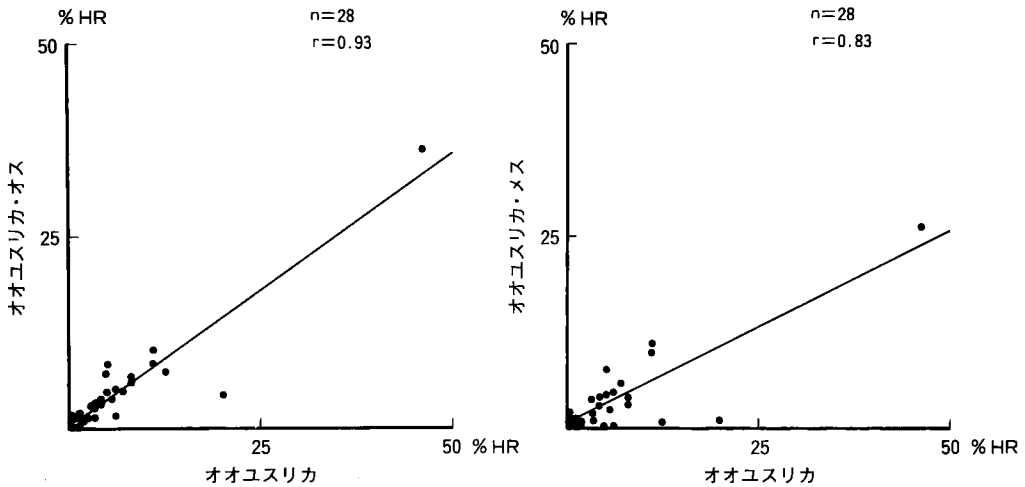


図7 ユスリカ抗原による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離——オス・メス抗原の交差反応性——

%とほぼ等しく、皮膚反応の一致率は91.8%であった。オオユスリカとセスジユスリカでは陽性率は23.3%、26.4%であり、一致率は81.6%であり、同様の傾向を示した。またオオユスリカとオオユスリカ・オスでは皮膚反応陽性率は23.3%、20.5%、一致率は97.3%、オオユスリカとオオユスリカ・メスでは、それぞれ23.3%、23.3%、94.5%であり、いずれも高い一致率を示した(表1)。

オオユスリカ抗原について、25 μ g/ml、50 μ g/ml、100 μ g/ml、250 μ g/mlの各添加濃度でのヒスタミン遊離について検討を行った。その結果、ヒスタミン遊離は25 μ g/mlでは3.4 \pm 1.9%、50 μ g/mlでは、3.3 \pm 2.7%、100 μ g/mlでは3.6 \pm 2.7%、250 μ g/mlでは3.0 \pm 2.5%であり、セスジユスリカ抗原と同様にすべての添加濃度において低値を示した。従って、以後は添加濃度25 μ g/mlにて検討を行った。なお、アカムシユスリカ抗

原を用いた健康人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離では、添加抗原濃度が高くなるにつれて、%ヒスタミン遊離も増加する傾向を示した¹¹⁾(図2)。

ユスリカ抗原を用いた気管支喘息患者末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離を、オオユスリカでは32例、アカムシユスリカでは144例、セスジユスリカでは77例について観察した。15%以上の有意のヒスタミン遊離を示す症例は、オオユスリカでは2例(6.3%)、アカムシユスリカでは16例(11.1%)、セスジユスリカでは7例(9.1%)であり、オオユスリカで最も低値であった(表2)。

オオユスリカ抗原によるヒスタミン遊離を、皮膚反応の陽性例、陰性例に分けて検討した。皮膚反応陽性例では陰性例に比べて高いヒスタミン遊離が観察され、ヒスタミン遊離と皮膚反応の間には関連があることが示された(図3)。

オオユスリカ抗原によるヒスタミン遊離を、血清IgE値別に検討した。15%以上の有意のヒスタミン遊離がみられた症例は、いずれも血清IgE値が501 IU/ml以上であった(図4)。

オオユスリカ抗原によるヒスタミン遊離を、CTT抗原によるIgE RAST値別に検討した。RAST score 2+以上の陽性例と、RAST score 1+以下の陰性例とでは、RAST陽性例で、より多くのヒスタミン遊離が観察された。しかし、陽性症例数が少ないため、なお今後の検討が必要と考えられた(図5)。

ユスリカ抗原の交差反応性を、ヒスタミン遊離で検討した。その結果、オオユスリカとアカムシユスリカでは $r = 0.90$ 、と正の相関関係があることが示された(図6)。

同様にヒスタミン遊離で、オオユスリカ抗原におけるオスとメスの間の交差反応性について検討を行った。オオユスリカとオス抗原では $r = 0.93$ 、またオオユスリカとメス抗原で $r = 0.83$ であり、正の相関関係があることが示された(図7)。

以上のことから、オオユスリカ抗原はアカムシユスリカ、セスジユスリカ抗原と同様に気管支喘息の原因抗原となりうることを、これらの各抗原と交差反応性を有すること、またオオユス

リカのオス抗原、メス抗原も同様にアレルゲン活性を有し、この両者間にも交差反応性が存在することが示唆された。

考 察

本邦で初めてのユスリカによる喘息症例の報告から5年近く経過¹⁾、この間種々の新しい知見が報告されている。

現在の時点では、ユスリカ抗原は高率に喘息患者を感作して²⁾、IgE系反応をmediateすることが知られている¹²⁾。臨床的には、アトピー素因を有する若年発症の血清IgE値の高い症例が感作されやすく¹¹⁾、夏期に症状の増悪をきたしやすいという¹⁴⁾。免疫学的検討では、ユスリカ抗原はダニ抗原などとは交差反応性を示さず、独立した抗原性を有することも報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし、抗原性を確認された各種のユスリカ間には交差反応性が存在することが知られている。我が国で現在までに抗原性を確認されたのは、先に挙げたものの他にはミヤコムモンユスリカ(Polypedilum kyotoense)、オオヤマチビユスリカ(Tanytarsus oyamai)などである。これらのユスリカはそれぞれ地域、季節で発生する種が異なるため、どの種を取り上げるかによって抗体陽性率に差が生じる。石井らは、都市ではセスジユスリカが、湖の付近では一部オオユスリカ、アカムシユスリカが重要種であると予想しているが¹⁷⁾、今後の検討課題であろう。

今回の検討では、ユスリカ抗原による即時型皮膚反応陽性率は、いずれも20—30%程度であり、また各抗原間には交差反応性が存在することが示された。オオユスリカ抗原で特徴的なのは、中間型、遅延型反応の陽性率が高いことで、陽性率の低いセスジユスリカとは対照的な結果が得られている。このような中間型、遅延型反応における高い陽性率はIgE系反応のみでは説明困難であり、既に山下らが検討を行ったIgG系反応の関与等¹⁸⁾も考慮する必要があるかもしれない。

ヒスタミン遊離を中心にした検討では、陽性率が最も高いのはアカムシユスリカであり、次いでセスジユスリカ、オオユスリカの順であったが、直ちにこれを日本全域でのユスリカの実

態と考えるのは無理であろう。今後も種々の検討を行い、ダニ抗原におけるヒョウヒダニのような優占種が存在するのかどうか、それとも地域性、季節性等を考慮しつつこれらの各種のユスリカ抗原を適宜検索すべきかを考える必要がある。

ユスリカに限らず、一般的に昆虫は卵、幼虫、サナギ、成虫の各時期を成長していく。成虫では、オス、メスとなり、交尾の後メスが産卵する。幼虫および成虫の各時期における抗原性もそれぞれ異なることが知られている。蚊のような吸血性の昆虫では、通常オスは吸血せず、メスのみが吸血する。そのため、吸血性昆虫は、オス、メスに分けて検討する必要がある。ユスリカは蚊に似てはいるものの吸血性はなく、不快昆虫に分類されているが、ユスリカ抗原に関して、オス、メスの抗原性について比較検討した報告は未だない。今回の検討では、皮膚反応、ヒスタミン遊離いずれにおいても、オス、メス共に抗原性を有し、両者の間には交差反応性が存在することが示唆された。

ユスリカ喘息に関する全国的な調査も実施さ

れ¹⁹⁾、ユスリカ抗原に対する認識は高まりつつあるが、なお未解決の問題も多い。外国での喘息発症例²⁰⁾をみても明らかな様に、昆虫はある特定の環境下では大発生することが知られており、我が国でも児島湖周辺でアカムシユスリカが大発生した報告がある²¹⁾。富栄養湖として知られる児島湖がアカムシユスリカに適していたのが大発生の原因であり、単にアレルギー学的な検討のみでなく、こういった環境問題にも注意しつつ研究を進めていくことが重要であろう。

結 論

気管支喘息におけるユスリカ抗原の関与を検討する目的で163症例に対して検討を行った。オオユスリカ抗原による即時型皮膚反応陽性率は23.3%であり、有意のヒスタミン遊離を示す症例は、6.3%で、アレルギー活性を有することが示された。皮膚反応、ヒスタミン遊離いずれにおいてもアカムシユスリカ、セスジユスリカとの交差反応性が観察された。オオユスリカのオスとメスは共に抗原性を有し、両者の間にも交差反応性が存在することが示唆された。

文 献

- 1) 五十嵐隆夫, 佐伯陽子, 岡田敏夫, 熊谷 朗, 佐々 学: ユスリカ喘息の2症例. 治療学(1985) 14, 122-126.
- 2) Ito K, Miyamoto T, Shibuya T, Kamei K, Mano K, Taniai T and Sasa M: Skin test and radioallergo-sorbent test with extracts of larval and adult midges of Tokunagayusurika akamusi (Diptera: Chironomidae) in asthmatic patients of the metropolitan area of Tokyo. Ann Allergy (1986) 57, 199-204.
- 3) 水上陽真, 渡辺弘之, 五十嵐隆夫, 村上巧啓, 佐々 学, 河合幸一郎: 成虫の直接気道吸入にて発症したユスリカ喘息の1例. 日胸疾患会誌(1986) 24, 287-291.
- 4) 佐々 学: 水質改善者および水質指標者としてのユスリカ類について. 水質汚濁研究(1983) 6, 367-376.
- 5) 佐々 学: ユスリカと喘息. 環境衛生(1985) 32, 8-14.
- 6) 村上巧啓, 五十嵐隆夫, 佐伯陽子, 足立雄一, 松野正知, 岡田敏夫, 河合幸一郎, 熊谷 朗, 佐々 学: ユスリカ喘息に関する研究. アレルギー(1986) 35, 393-404.
- 7) 村上巧啓, 五十嵐隆夫, 佐伯陽子, 足立雄一, 松野正知, 岡田敏夫, 河合幸一郎, 熊谷 朗, 佐々 学: ユスリカ喘息に関する研究第II報. アレルギー(1987) 36, 81-85.
- 8) Matsuoka H, Ishii A and Noono S: Detection of IgE antibodies to larvae and adults of chironomids by enzyme-linked immunosorbent assay. Allergy (1988) 43, 425-429.
- 9) Tanizaki Y, Komagoe H, Sudo M, Morinaga H, Kitani H, Goda Y, Tada S, Takahashi K and Kimura I: IgE-mediated histamine release from whole blood in atopic asthmatics. Jpn J Allergol

- (1983) **32**, 1079—1083.
- 10) Tanizaki Y, Komagoe H, Morinaga H, Kitani H, Goda Y and Kimura I : Allergen- and anti-IgE-induced histamine release from whole blood. *Int Arch Allergy Appl Immunol* (1984) **73**, 141—145.
 - 11) 貴谷 光, 荒木洋行, 周藤眞康, 谷崎勝朗, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎, 松岡裕之, 石井 明 : 気管支喘息におけるユスリカ抗原の免疫アレルギー学的検討. *アレルギー* (1989) **38**, 1—8.
 - 12) Kay AB, Gad EL, Rab MO, Stewart J and Erwa HH : Widespread IgE mediated hypersensitivity in Northern Sudan to the chironomid *Cladotanytarsus lewisi* (green nimitti). *Clin Exp Immunol* (1978) **34**, 106—110.
 - 13) 佐伯陽子, 五十嵐隆夫, 村上巧啓, 足立雄一, 松野正知, 岡田敏夫, 鏡森定信, 熊谷 朗, 佐々 学 : ユスリカ喘息の臨床的検討 — ユスリカ RAST 陽性者, 陰性者の居住地分布, 発作の季節変動について. *アレルギー* (1987) **36**, 1054—1060.
 - 14) 伊藤幸治, 山下直美, 中田重俊, 宮本昭正, 渋谷敏郎, 亀井喜世子, 佐々 学 : 喘息患者におけるユスリカと他のアレルギーとの比較. *アレルギー* (1987) **36**, 30—37.
 - 15) 池上伯郎, 山田ゆかり, 臼井美津子, 安藤駿作, 松岡裕之, 土居弘幸, 石井 明, 松橋 直 : アカムシユスリカ, オオユスリカ, セスジユスリカ, およびコナヒョウダニ間の交差抗原性について. *アレルギー* (1987) **36**, 855—864.
 - 16) 石井 明, 松岡裕之, 谷崎勝朗, 貴谷 光 : ユスリカ喘息. *臨床医* (1990) **16**, 364—367.
 - 17) Yamashita N, Ito K, Nakagawa T, Haida M, Okudaira H, Nakada S, Miyamoto T, Shibuya T, Kamei K and Sasa M : IgG and IgE antibodies to Chironomidae in asthmatic patients. *Clin Exp Immunol* (1987) **68**, 93—99.
 - 18) 村上巧啓, 佐伯陽子, 足立雄一, 松野正知, 沢井昌子, 岡田敏夫, 五十嵐隆夫, 吉住 昭 : ユスリカ喘息に関する研究 (VII) オオユスリカ皮内テストの全国調査. *アレルギー* (1988) **37**, 758—758.
 - 19) Freeman P : A species from the Sudan suspected of causing asthma. *Proc R Entomol Soc Lond Ser B Taxon* (1950) **19**, 58—63.
 - 20) Ishii A, Matsuoka H, Uchida JY, Edahiro T, Ohta N, Itano K, Suguri S and Harada M : Chironomid midge and allergy around Lake Kojima, Okayama. *International symposium on mite and midge allergy* (1988) 284—317.

**Cross-reactivity of chironomid midge antigens in patients
with bronchial asthma —A comparison among *Chironomus plumosus*,
Tokunagayusurika akamusi and *Chironomus yoshimatsui*—
Hikaru KITANI¹⁾, Takashi MIFUNE¹⁾, Kazuhisa KAWAUCHI¹⁾
Morihiro OKAZAKI¹⁾, Yoshiro TANIZAKI¹⁾, Hisaho TAKAHASHI²⁾
Sinya TADA²⁾, Kiyoshi TAKAHASHI²⁾, Ikuro KIMURA²⁾
and Akira ISHII³⁾**

¹⁾Division of Medicine, Misasa Branch Hospital,
Tottori 682-02

²⁾Second Department of Medicine,
Okayama 700, Japan

³⁾Department of Parasitology,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan
(Director : Y. Tanizaki)

In order to better understand the characteristics of bronchial asthma caused by chironomid midges, cross-reactivity of midges was examined in 163 asthmatics through observation of skin reactions and specific IgE and histamine release.

Positive skin reactions were observed in 17 of 73 asthmatics (23.3%) for *Chironomus plumosus*, 89 of 276 (32.2%) of those for *Tokunagayusurika akamusi*, and 33 of 128 (25.8%) of those for *Chironomus yoshimatsui*.

Two cases of 32 (6.3%) asthmatics for *Chironomus plumosus*, 16 of 144 (11.1%) of those for *Tokunagayusurika akamusi*, and 7 of 77 (9.1%) of those for *Chironomus yoshimatsui* showed a significant amount of histamine release (more than 15%).

Cross-reactivity was present for *Chironomus plumosus*, *Tokunagayusurika akamusi*, *Chironomus yoshimatsui*, by both skin tests and basophil histamine release. It is suggested that both the male and female of *Chironomus plumosus* have common antigenicity, and cross-reactivity was observed between them.