

特 集

「第12回日本臨床環境医学会総会シンポジウム」 (臨床環境13: 11~16, 2004)

**気管支喘息の原因としての吸入アレルゲンと
空気中ダニアレルゲン濃度測定の意味**

秋 山 一 男 安 枝 浩 斉 藤 明 美

(独)国立病院機構相模原病院臨床研究センター

**Inhaled allergens as causative agents of bronchial
asthma and a meaning of measurement of
airborne mite allergen concentration**

Kazuo Akiyama Hiroshi Yasueda Akemi Saito

Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology,
National Hospital Organization Sagamihara National Hospital**要約**

気管支喘息等のアレルギー疾患の発症には、遺伝素因と環境要因が関わっている。環境要因としては、発症に関わる原因因子であるとともに増悪因子としてのダニアレルゲンが重要である。これまでは発生源としての室内塵、寝具塵表面のダニアレルゲン量を曝露アレルゲン量の指標としてきたが、実際の曝露実態に即したアレルゲン量を測定するには、生活環境空气中に浮遊しているアレルゲン濃度の測定が重要である。超高感度ダニアレルゲン測定法を開発し空中ダニアレルゲンの動態を解析検討した。ダニアレルゲン粒子は $2.5\mu\text{m}$ 以下から $10\mu\text{m}$ 以上に広く分布しているが、発塵行動によってのみ空中に浮遊し、速やかに空气中から減少する。気管支喘息症状発症には睡眠中の体動による寝具からの空中へのダニアレルゲンの持続的浮遊とそのダニアレルゲンの吸入が重要であると思われる。

Abstract

The environmental factors such as allergens are the important causative factors of bronchial asthma as equally as the genetic factors. Mite allergen is the most important allergen to cause the atopic asthma. Correct monitoring of the amount of mite allergen (Der 1) in the indoor environment is mandatory for achieving to decrease exposure to mite allergens. Using the highly sensitive method to measure the amount of environmental mite allergens, we will be able to establish the best way to avoid exposure to mite allergens. Mite allergens become airborne just by agitating the air, otherwise airborne mite allergens are not detected in the air. Mite allergen particles are widely distributed in diameter from $<2.5\mu\text{m}$ till $>10\mu\text{m}$. After agitation of the air, the bigger particles become airborne, and disappears from the air in 30 minutes after agitation stops. The most important situation to trigger

別刷請求宛先：秋山一男

〒228-8522 相模原市桜台18-1 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター

Reprint Requests to Kazuo Akiyama, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital, 18-1 Sakuradai, Sagamihara city, Kanagawa 228-8522 Japan

the asthma attack is inhalation of the airborne mite allergens which are removed from the surface of bedclothes by turning over during sleep.

《Key words》 atopic asthma, IgE-mediated allergy, airborne allergen, housedust mite, Der 1

I. はじめに

気管支喘息は IgE 抗体が病態に関与すると考えられているアトピー型と IgE 抗体が関与しないと考えられる非アトピー型とに分類される。以前用いられていた Swineford 分類では、その中間型としての混合型を加えて 3 型に分類される。小児喘息ではその 95% がアトピー型（混合型を含む）であるが、成人喘息ではアトピー型、混合型、非アトピー型がほぼ同数である。さらに成人喘息の中でも小児喘息がそのまま持ち上がったと考えられる小児発症成人喘息では、小児喘息と同様その 95% がアトピー型であるが、成人発症喘息では約半数が非アトピー型であり、小児と成人ではその病態の違いが伺われる¹⁾。

気管支喘息等のアレルギー疾患の発症には、遺伝素因と環境要因が関わっていることは、既に多くの研究で明らかである。環境要因としては、気管支喘息の発症に関わる原因因子であるとともに既に発症している患者における増悪因子としてのアレルゲンが最も重要であることは論を待たない。生活環境空気中には室内、室外を問わず種々のアレルゲン粒子が浮遊している。特に最近では生活様式の西洋化、住宅構造の変化に伴って室内環境中のアレルゲンの重要性が高まってきている。気管支喘息の原因アレルゲンとしては、吸入性アレルゲンであるダニが最も重要なアレルゲンであり、その他にネコ等のペットアレルゲン、アルテルナリア等の真菌アレルゲンが知られている。環境中のアレルゲンによる汚染レベル、あるいはアレルゲンへの曝露のレベルは、多くの場合、発生源である室内塵中に含まれるアレルゲン量を ELISA 等の免疫化学的方法で測定することで評価されている。我々は、曝露の実態をより直接的に反映するデータを得るためにダニアレルゲンの高感度測定法を開発し、これまでの検出感度を 100 倍高め、日常生活環境中において発生する空中アレルゲン

を種々の角度から解析した。

II. ダニアレルゲン曝露量の測定

我が国のみならず、世界中の多くの地域においてアトピー型喘息の原因として最も重要なアレルゲンは house dust mites と呼ばれるチリダニ科 (Pyroglyphidae) のダニ、なかでもヒョウヒダニ属 (Dermatophagoides) の 2 種類のダニ、ヤケヒョウヒダニ (*D.pteronyssinus*) とコナヒョウヒダニ (*D.farinae*) である。室内環境中の曝露ダニ抗原量を測定する場合、発生源としての家塵、寝具塵中のダニの主要アレルゲンであるヤケヒョウヒダニの Der p 1 とコナヒョウヒダニの Der f 1 の合計量 (Der 1 量) で表わされる。これまでの研究では、室内塵 1 g 当たりの Der 1 量が 2 μ g で感作が成立し、10 μ g が発作誘発の閾値であることが明らかになっている²⁾。図 1 に示すように 1 歳未満の食物アレルギーのあるアトピー性皮膚炎患児における室内環境中のダニ汚染 (Der 1 量) のレベルと 1 年後の感作 (ダニに対する IgE 抗体価陽性例) の有無をみると、ダニに感作された群の寝具塵中のダニアレルゲン量は非感作群に比較して有意に高いことが分かる (6.3 μ g/g dust vs 1.0 μ g/g dust, $p < 0.001$)³⁾。

また、すでにダニに感作されている喘息患児においても環境整備を十分に実施することにより家塵、寝具塵中のダニアレルゲン量が減少するとともに、喘息発作発現頻度が減少することも報告されている⁴⁾。このように発生源としての家塵や寝具塵中の測定アレルゲン量と臨床症状等との関連についての報告は少なからずみられる。しかしながら、実際の生活空間における吸入アレルゲンのヒトへの曝露は空中に浮遊しているあるいは生活動作により発生源から空中に舞い上がったアレルゲン粒子が経気道的に体内に侵入してくることによる。従って、空中アレルゲン粒子の発生源であ

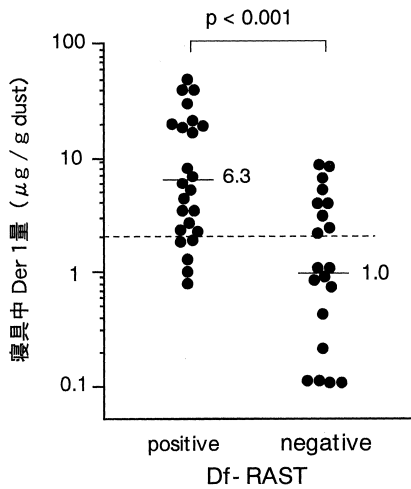


図1 1歳未満の食物アレルギーのあるハイリスクアトピー患児における室内環境中(寝具中)のダニ汚染(Der 1量)のレベルと1年後の感作(ダニに対するIgE抗体価[Df-RAST]陽性例)の有無

る室内塵中のダニアレルゲン量を測定するといった間接的な方法よりも実際にヒトが吸入する空気中のアレルゲン粒子を測定するほうが曝露の実態をより直接的に反映することになる。しかしながら、空中アレルゲン粒子の測定には、まずその試料のサンプリングが室内塵の採取のようには簡単に行かないこと、またダニの場合にはふつうの定量法では感度が低く検出できず、日常臨床において実施することは困難である。そこで臨床実態に即したアレルゲンモニタリング法を確立するには、①サンプリング方法の改良、すなわち空気試料捕集のためのポンプの低騒音化、小型化が必要であること、②アレルゲン量測定法の感度の向上、すなわちこれまでのようなngオーダーでは不十分であり、pgオーダーの超高感度測定法の開発が必要であること、③日常臨床への応用のための簡易モニタリング法の開発が必要であること、等が解決されなければならない。

Ⅲ. 高感度ダニアレルゲン量測定法の開発と空中ダニアレルゲン量動態の解析

我々は、これまでにダニアレルゲン、Der p 1 /

Der f 1 及び Der p 2 / Der f 2 を定量するための超高感度(～1 pg/ml)測定法の開発を行った^{5,6)}。本法を用いることで、日常生活環境中の空中ダニアレルゲン動態の解析を様々な角度から行い、下記のような知見が得られている。①室内がいかにダニに汚染されていてもヒトが立ち入らない部屋では、空中ダニアレルゲンは全く検出されない(1 pg/m³以下)。②比較的激しい発塵行為(布団たたき)によって空中に舞い上がったダニアレルゲン粒子は粒径が大きく(5.5 μm以上が80%)、落下速度が速いため30分後にはDer 1濃度は10分の1以下になる(図2)⁷⁾。③一般家庭の居間における1日平均の空中Der 1濃度の幾何平均値は30pg/m³(7.6～116pg/m³, n=10)である⁸⁾。この濃度は1日を通して維持されているのではなく、ヒトの活動に伴う一過性の高濃度とそれ以外の0に近い濃度との平均値である(図3)⁹⁾。④睡眠中の枕元における空中Der 1量の幾何平均値は、220pg/m³(91～650pg/m³, n=6)で、居間における1日平均濃度よりも10倍近く高濃度である。この枕元の空中ダニアレルゲン量は、布団をダニに汚染されていない新品に取り替えると大幅に低下する(図4)¹⁰⁾。⑤居間の床の室内塵中のDer 1濃度と1日平均の空中Der 1濃度との間、あるいは布団中のDer 1濃度と枕元における空中Der 1濃度との間には有意な相関はみられない。

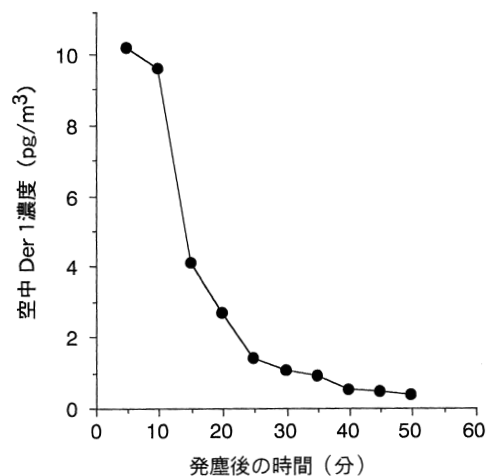


図2 発塵行為(布団たたき)後の空中Der 1量の減衰

以上のように、ダニアレルゲン粒子は、何らかの発塵行為がなければ空中に飛散することは少なく、空中アレルゲン量を規定する因子としては、発生源の汚染の程度に加えてヒトの活動状況すなわち発塵行動が大きく関わっている。ダニアレルゲンの発生源として寝具塵の重要性が明らかになっているが、夜間睡眠中の寝返り等の体動により喘息患者の口や鼻のごく近くの発生源である寝具から微量の持続的な発塵があることによるダニアレルゲンの持続的な吸入により喘息発作の発現の危険性が増すことになる。従ってダニアレルゲンの対策として、室内のあらゆる場所の汚染レベルを下

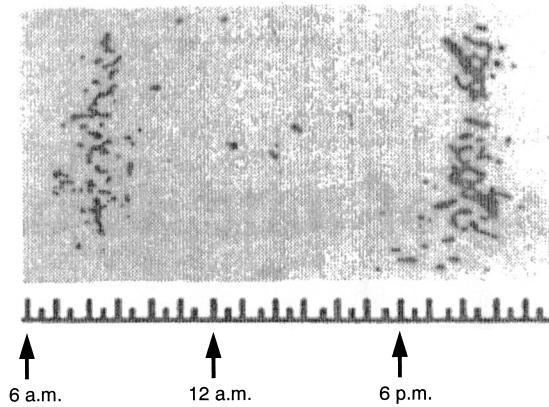


図3 一般家庭における室内空中ダニアレルゲン粒子の推移
(Burkard Air Sampler/Immunoblotting)

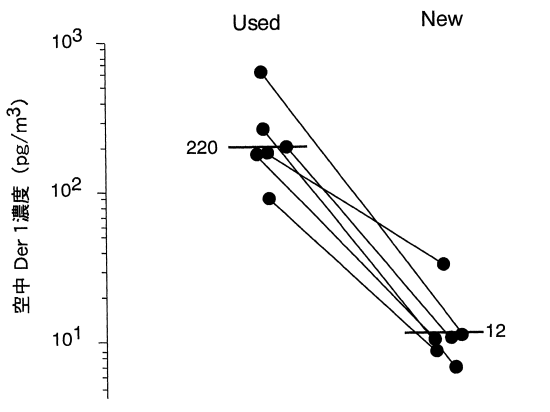


図4 睡眠中枕元の空中ダニアレルゲン量 (Der 1 濃度)
—新旧フuton使用時の比較—

げることを目的として徹底的な環境整備を実施するというのも重要ではあるが、ダニの成育に非常に適した湿度の高い、温暖な我が国の気候や現代の高気密化住宅構造を考えると、必ずしも容易ではない。上記のようにダニアレルゲン曝露の最も危険な時間帯でもある睡眠時の寝具からの吸入曝露を回避することが最も重要であることを考慮すれば、高密度繊維製の布団カバーなどの物理的なバリアーを布団表面に設けて、布団内部からダニ虫体あるいはダニアレルゲンが外部へ出てくるのを阻止する手段を考えるのが費用対効果を考えると得策と思われる。

IV. ダニアレルゲン粒子の粒径分布

これまでの多くの研究者が用いているダニアレルゲン量測定法では、その感度の低さのためもあり日常生活環境中では空中ダニアレルゲンを検出することはできなかった。De Blayらは、ネコ飼育家庭の室内において発塵条件下、非発塵条件下で空気試料を Cascade Impactor (18L/min) を用いて4段階に分級捕集して、Der 1 とネコの主要アレルゲンである Fel d 1 の粒径別濃度を比較した¹¹⁾。用いられたアレルゲン測定法の検出感度は Der 1 も Fel d 1 もともにおよそ 1 ng/ml で室内塵中のアレルゲンを測定するには十分な感度であった。発塵条件下では、Fel d 1 の濃度に匹敵する Der 1 量が検出されたが、その大半は粒径の大きな粒子であったが、非発塵条件下では Fel d 1 は検出されたが、Der 1 は検出感度以下で全く検出できなかった。そのため、ダニアレルゲン粒子は大粒径の粒子のみと考えられていたが、我々の開発した超高感度測定法を用いた検討では、非発塵条件下においてもダニアレルゲン量を検出することが可能となり、その粒径分布は Fel d 1 と同様の分布をしていることが分かった (図 5)¹²⁾。

V. おわりに

アレルギー疾患の予防・治療の基本としての“君子危うきに近寄らず”を実行するための環境調整・整備を的確に実施するためには、まず患者さんの曝露の実態に即した環境中の曝露抗原量の

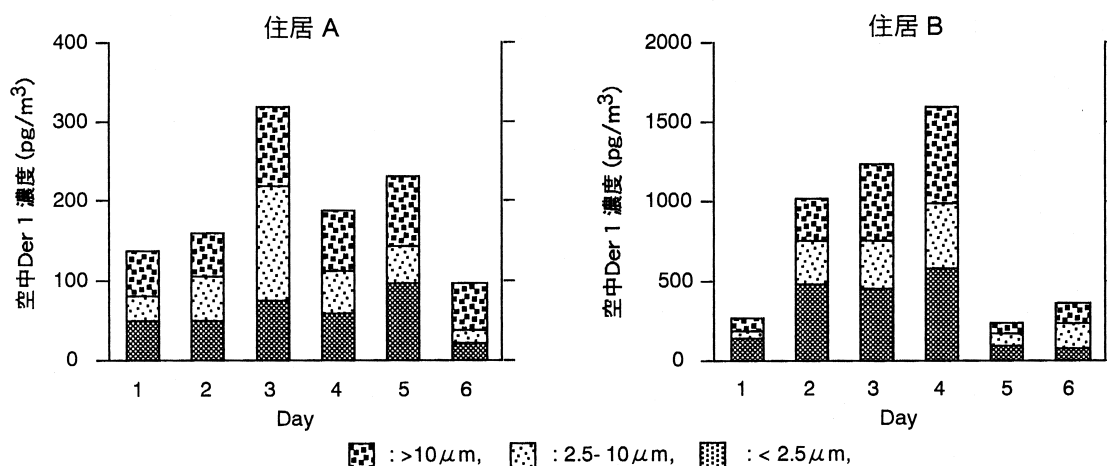


図5 睡眠中枕元における空中ダニアレルゲン (Der 1) の粒径別濃度
—1999年7月の6日間の成績—

正確な測定が必須である。またその測定法の正確さとともに日常診療において容易に実施可能な簡便な方法でなければならない。我々は日常診療の場で簡便にかつ的確に吸入ダニアレルゲン量を測定できる方法として粘着テープ (Tegaderm, 6 x 7 cm) を用いたサンプリング法を考案した。本サンプリング法を前述の超高感度ダニアレルゲン測定法と組み合わせて寝具表面及び患者皮膚表面からサンプリングした試料を用いてダニアレルゲン量を測定したところ、室内空气中の Der 1 濃度と皮膚表面 Der 1 量、寝具表面 Der 1 量とは有意な相関を示した¹³⁾。すなわち、本法はこれまでの大型の騒音のあるサンプラーの代替サンプリング法としての有用性を示した。今後は、臨床症状等との関連をさらに検討し、気管支喘息発症・増悪の予防法として保険適応を求めていく必要があると考える。

文献

- 1) 秋山一男：我が国の気管支喘息患者実態調査、総括報告、国立病院治療共同研究・国立療養所中央研究、研究報告書「我が国の気管支喘息の実態調査—小児喘息及び成人喘息—」pp1-3、国立病院共同臨床研究班 (班長：秋山一男)、国立療養所中央研究班 (班長：高橋清) 1998
- 2) Platts-Mills TAE, Thomas WR, et al: Dust mite allergens and asthma; report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 89 : 1046-1060, 1992
- 3) Nishioka K, Yasueda H, et al: Preventive effect of bedding encasement with microfine fibers on mite sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 101 : 28-32, 1998
- 4) Nishioka K, Yasueda H, et al: Effect of home visit and counseling to avoid allergens on childhood asthma. 16th International Congress of Allergology and Clinical Immunology Cancun 10 (抄録), 1997
- 5) Yasueda H, Mita H, et al: Measurement of allergens associated with dust mite allergy. I. Development of sensitive radio-immunoassay for the two groups of *Dermatophagoides* mite allergens, Der I and Der II. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 90: 182-189, 1989
- 6) Sakaguchi M, Inouye S, et al: Measurement of airborne mite allergen exposure in individual subjects. *J Allergy Clin Immunol* 97 : 1040-1044, 1996
- 7) 吉澤晋、菅原文子、他：空中ダニ主要アレル

- ゲン (Der I, Der II) の粒子径分布と空気中からの減衰. アレルギー 40 : 435-438, 1991
- 8) Sakaguchi M, Inouye S, et al: Measurement of allergens associated with dust mite allergy. II. Concentrations of airborne mite allergens (Der I and Der II) in the house. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 90 : 190-193, 1989
- 9) Sakaguchi M, Inouye S, et al: Immunoblotting of mite aeroallergens collected with an indoor Burkard air sampler. *Aerobiologica* 11 : 265-268, 1995
- 10) Sakaguchi M, Inouye S, et al: Concentration of airborne mite allergens (Der I and Der II) during sleep. *Allergy* 47 : 55-57, 1992
- 11) De Blay F, Heymann PW, et al: Airborne dust mite allergens; comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat-allergen *Fel d 1*. *J Allergy Clin Immunol* 88 : 919-926, 1992
- 12) 安枝浩、斉藤明美、他：室内、室外空气中のダニ、ネコ、スギ花粉アレルギーの粒径別濃度測定に関する研究. 公害健康被害補償予防協会委託業務報告書、生活環境中の汚染物質の存在状況の把握に関する研究報告書 (日本環境衛生センター) : 367-378, 1999
- 13) Yasueda H, Sito A, et al: Measurement of *Dermatophagoides* mite allergens on bedding and human skin surfaces. *Clin Exp Allergy* 33 : 1654-1658, 2003