

特 集

アレルギー免疫治療の最新の進歩
蜂毒アレルギーの臨床

獨協医科大学 内科学 (呼吸器・アレルギー)

平田 博国 石井 芳樹

はじめに

昆虫は通常4枚の羽と6本の足を有し、節足動物門昆虫綱に属する動物である。ダニはきわめて重要なアレルゲンとなるが、8本足であるため昆虫には属さない。昆虫アレルギーは、①刺咬によるもの(蜂、蚊、蟻など)、②吸入によるもの(チョウ、ガ、ゴキブリ、ユスリカ、トビケラ)、③接触によるもの(毒蛾、毛虫)に大別される。昆虫アレルギーの中で、特に、蜂刺傷や蟻咬症は全身アナフィラキシー(I型;即時型)反応を起し致死的な経過をたどることがあるため重要である。

本邦では、昆虫による刺咬症のうち、蜂刺傷による死亡数が最も多く、年間20名前後と報告(表1)され、その多くはショック死が原因である。蜂刺傷による全身症状の発症機序として、①蜂毒に対するimmunoglobulin(Ig) Eを介したアナフィラキシーと、②IgEを介さず、多量の蜂毒注入などによる直接(toxic)作用によるアナフィラキシー様反応がある。これらの機序を広義では、蜂毒によるアナフィラキシーとして扱われている。

本稿では、蜂毒アレルギーの再発・予防に対する知識向上を目的として、臨床を実施する上で、是非とも役立てて頂きたい。

疫 学

(諸外国)

蜂刺傷によるアナフィラキシーは、アメリカでは、人口の約0.4%^{1,2)}に認められたと報告されている。さらに、

フランス³⁾、アメリカ⁴⁾、ギリシャ⁵⁾、ドイツ⁶⁾、スエーデン⁷⁾およびトルコ⁸⁾などでは、成人の1~3%に認められたと報告されている。また、一般人口に対し皮膚テストまたは血清免疫学的テストを施行した結果、15~25%に蜂毒に対する抗体陽性反応が認められた⁹⁾。

蜂刺傷において、local large reaction(局所過剰反応;刺傷部位より一関節以上離れた所まで腫れること)が認められた人が、再刺傷を経験した場合、10~20%の確率で全身症状が出現し、蜂特異的IgE抗体は85%以上で陽性を示す^{10,11)}。

蜂の刺傷回数と死亡の関係は多数の刺傷歴よりも、むしろ1回の蜂刺傷により死亡することが多い¹²⁾。2~3年以内に蜂刺傷を経験し、全身症状を呈さなかった場合でも、皮膚テストや蜂特異的IgE抗体を測定すると20~30%の人は陽性である⁴⁾。一方、過去に蜂刺傷において、全身症状が認められた場合、再刺傷によって約50~60%の人が前症状より重症化する¹²⁾。さらに、全身症状を呈した人でも、3~5年間蜂刺され経験がなければ、再刺傷における全身症状の出現する確率は50%から35%に減少する¹³⁾。また、10年以上蜂刺傷の経験がなければ約25%まで減少する¹³⁾。蜂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、Golden¹⁴⁾は、蜂毒抗原皮膚テストで約12%/年の割合で、年月と共に陽性者が陰性化すると報告している。逆にアナフィラキシーの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、蜂刺傷により全身症状を呈する危険性があることを報告している。また、蜂再刺傷

表1 蜂刺傷による全国死亡者数

年度	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
男	22	17	22	13	16	14	11	16	11	18	19
女	2	1	4	7	3	1	2	4	5	4	5
計	24	18	26	20	19	15	13	20	16	22	24

厚生労働省人口動態調査による

スズメバチ類



オオスズメバチ



キイロスズメバチ



クロスズメバチ

アシナガバチ類



ミツバチ類



三重大学生物資源学部 昆虫学教室 松浦誠(アシナガバチ・ミツバチ)
名古屋市生活衛生センター 山内博美(スズメバチ)

図1 蜂の種類

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¹⁵⁾.

小児では, その多くは皮膚症状や血管浮腫が主症状で, 成人に比べると比較的軽症であるが, 1%に重篤な全身症状が引き起こすことが報告されている⁴⁾. 中等症もしくは重篤な全身症状が認められた場合, 15年間蜂刺され経験が無くても high risk グループとされている¹⁶⁾.

遺伝と蜂刺傷によるアナフィラキシーの関係は, Huber ら¹⁷⁾ の患者の 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相反した報告がある¹⁸⁾.

(本邦)

生井らは¹⁹⁾, 栃木県下の農山林地域で約8万人を対象に調査したところ, 0.36%に蜂過敏症状を呈し, 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と報告している. この結果は, 13年間でハチ刺傷患者1711例について検討した安藤の報告²⁰⁾ や, 11年間で633例について検討した小川原の報告²¹⁾ と一致している. 林野庁では, 1987年に全国22営林局の職員について, 蜂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%が過去に蜂刺傷の経験があり, ショック症状は11.8%(3034名)に認められた²²⁾. 林らは²³⁾, 林野事業に関係する職種について, 蜂刺傷歴, 全身アナフィラキシー症状出現歴と, 血清蜂特異的IgE抗体を測定し, 大規模な疫学的調査を行っている. その結果, 林業・木材製造業従事者の91.5%, 電気工事従事者の82.8%に蜂刺傷歴が認められた. そして, 蜂刺傷歴のある林業・木材製造業従事者の21.0%, 電気工事従事者

の14.4%に, 何らかの全身アナフィラキシー症状の出現が見られた. さらに, 蜂(スズメバチおよびアシナガバチ)特異的IgE抗体の測定では, 林業・木材製造業従事者の約40%, 電気工事従事者の約30%, そして対照者(林業・木材製造業従事者および電気工事従事者の事務職員)の約15~18%が陽性(Immuno CAP法でクラス2以上)であった. これらのことから, 蜂刺傷を経験することの多い林野事業に関連する職種は, 蜂アレルギー体質者が多く存在し, 蜂刺傷により全身アナフィラキシー症状を起こす危険性が極めて高いことが明らかにされた. また, 著者らは, 獨協医科大学病院 呼吸器・アレルギー内科に受診された蜂毒アレルギー患者について解析したところ, 職業との関連が重要であることを明らかにした²⁴⁾. そして, スズメバチ, アシナガバチアレルギー患者では56.4%, ミツバチアレルギー患者では97.8%の人が, 職業に関連した蜂刺傷を経験している. 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. さらに, 刺傷時における蜂の種類では, 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.

蜂毒の種類

臨床的に最も重要な蜂の種類はスズメバチ類(yellow jacket), アシナガバチ類(wasp), ミツバチ類(honey bee)の3つに分類される(図1). 蜂毒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フォリパーゼA1やアンチゲン5などの

表2 蜂毒の成分

毒の成分	原因物質	症状
痛みを起こす毒成分	ヒスタミン	痛み, 痒み, 発赤
	セロトニン, アセチルコリン (スズメバチ類に多い)	ヒスタミンより強い痛み
アレルギー反応 を起こす毒成分	ホスホリパーゼ A1, antigen5 等	血圧低下, 呼吸困難等の アナフィラキシー症状
その他の毒成分	メリチン (ミツバチ) アパミン (ミツバチ)	溶血作用 神経毒
	ハチ毒キニン (スズメバチ, アシナガバチ)	不明

林業・木材製造業労働災害防止協会：蜂刺されの予防と治療一部改変（1996）

表3 全身症状の Grade 分類

I 度	皮膚症状（全身性の蕁麻疹, そう痒, 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, 嗝声, 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）

（ハチアレルギー患者における急速減感作療法の臨床的効果, アレルギー, 48 (12) : 福田健 他 (1999) より一部改変）

共通抗原を認める（表2）。そのためアシナガバチに刺されてアナフィラキシー反応を呈した患者は、スズメバチに刺されても同様の症状を呈することがある。一方、ミツバチの主要なアレルゲンはフォスフォリパーゼ A1 やメリチンなどで、他種のハチ毒との共通抗原性が少ない。筆者らは、スズメバチ特異的 IgE 抗体陽性者（27名）に対し、スズメバチ毒成分中の Ves v 1（フォスフォリパーゼ A1）と Ves v 5（antigen 5）の感作状況について、それぞれの特異的 IgE 抗体を ImmunoCAP 法で解析した。その結果、Ves v 5 の単独感作は 14 名（51.9%）、Ves v 1 と Ves v 5 の両方感作は 11 名（40.7%）、そして、Ves v 1 単独感作は存在しなかった。以上より、Ves v 5 特異的 IgE 抗体陽性者は、スズメバチ特異的 IgE 抗体陽性者の 92.6% 存在し、major antigen として極めて重要であることを見出した。また、これらの蜂毒には共通して、ヒスタミンやセロトニンなどの成分が含まれており、アナフィラキシー様反応の原因となる。

臨床症状

蜂毒による全身アナフィラキシー反応は、蜂毒が 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ヒスタミンなどの mediator によって生じる。Muller は、

蜂刺傷における全身アナフィラキシー反応を Grade I から 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²⁵⁾（表3）。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、蜂刺傷数時間後に再び全身症状が出現する遅発反応（2相性反応）や、稀に血清病様反応、糸球体腎炎、心筋炎、Guillan-Barre 症候群などが報告されている^{26,27)}。

診 断

蜂毒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

① スクラッチテスト

蜂毒抗原（1.0 μg/ml）を皮膚に滴下し、針で搔扱し、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。

② 皮内テスト

蜂毒をさらに希釈し、1.0 μg/ml とし、前腕内側に皮内注射して、15分後に発赤及び膨疹を測定する。

2) *in vitro* 検査法

① 特異的 IgE 抗体および IgG4 抗体の測定

Immuno CAP 法や AlaSTAT 法による特異的 IgE 抗体の測定は、特異性が高く診断に有用である²⁸⁾。ただし、蜂刺傷直後または蜂刺傷後かなりの年数が経過している場合、蜂特異的 IgE 抗体は陰性のことがある。前者は、



図2 携帯アドレナリン自己注射剤の使用法

蜂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ヶ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共に減少する傾向があるためと考えられる。この様な場合、最近IgE抗体に対する遮断抗体として考えられている蜂特異的IgG4抗体測定の有用性についても報告されている²⁹⁾。

②白血球ヒスタミン遊離試験

蜂毒アレルギー患者から分離した白血球に蜂毒を加えるとヒスタミンを遊離する。また、正常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、Immuno CAP法やAlaSTAT法にほぼ一致する。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³⁰⁾。

③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³¹⁾。

④ Basophil activation test (BAT)

最近、蜂毒刺激による好塩基球上のCD63/203cの発現が、皮膚テストや特異的IgE抗体に相関し、診断に有用であると報告されている³²⁾。

蜂刺傷時における処置および治療

刺傷時の処置

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。

刺傷時の治療（医療機関）の治療³³⁾

アナフィラキシーを疑う症状が認められたら、直ちにバイタルサインを確認し、応援の要請と、患者を寝かし下肢挙上させる。そして、直ちにアドレナリンを筋肉注射0.3~0.5ml（小児：0.01mg/kg、最大0.3mg）を行い、以下の様な手順で治療する。ただし、βブロッカー内服時、アドレナリンの代わりにグルカゴン1~5mg（20~30μg/kg 5分以上）静注する。以後、5~15μg/分で持続静注する。グルカゴンはアドレナリン受容体を介さずに細胞内cAMP濃度を上昇させ、心筋収縮力を促進させ、血圧上昇させる作用がある。

酸素投与

酸素（マスク6~8l/分）を開始し、呼吸不全時には、直ちに気管挿管または気管切開を行えるよう準備する。

急速輸液

血管内脱水を補正するため最初の5分間で生理食塩水

表4 諸外国におけるアレルゲン免疫療法

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		
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 DBK, et al : Ann Intern Med 92 : 620, 1980.

** From Bousquet J, et al : J allergy Clin Immunol 84 : 944, 1989.

*** From bernstein JA, et al : Ann Allergy 73 : 423, 1994

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

を5~10ml/kgを急速輸液する。その後、乳酸化リンゲル液に変更し、尿量、血圧を90mmHg以上保つ量を点滴する。また、血圧が改善しない場合、昇圧剤のドーパミン製剤(3~20 μ g/kg/分)も点滴静注する。

ステロイド剤

急性期の症状に対し抑制作用はないが、遅発型反応を防止する目的で重症例では、ハイドロコチゾン100~

200mgまたはメチルプレドニゾン40mgを6~8時間間隔で点滴投与する。

H1 ブロッカーの点滴又は筋肉注射

ジフェンヒドラミンなどのH1 blockerは、遷延化と再発を軽減する目的で6時間毎に投与されるがその有用性は明らかでない。

表5 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科における蜂毒エキスをを用いた急速アレルギー免疫療法施行患者の背景

日数	濃度 (μg/ml)	量 (ml)	蜂毒の量 (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	0.1	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	100

上記治療にて、呼吸器および循環器症状が改善されない時は、アドレナリンを5-30分間隔で筋肉注射を反復投与する必要がある。治療によって改善したように見えても、数時間後にアナフィラキシー症状が再発することがあり、治療後12~24時間は入院し、再発兆候のないことを確認して退院とするべきである。退院後数日間はプレドニン0.5~1.0mg/kg/日と抗ヒスタミン薬を服用することが望ましい。もし、24時間の経過観察ができずに帰宅させる場合には、二相性アナフィラキシーの頻度が約20%程度にあることをよく説明した上で、ステロイド薬の処方とともに、可能な限り携帯用アドレナリン自己注射製剤を処方することが望ましい。

蜂刺傷に対する対策・予防法

アナフィラキシー発症に対する対策・予防法として、患者への①生活指導、②アドレナリン自己注射製剤の携帯、および③アレルギー免疫療法がある。現在、アレルギー免疫療法は保険の適応がなく、生活指導と携帯アドレナリンの自己注射製剤の処方を徹底することが重要である。

①生活指導

一般的な蜂刺傷をさける方法について、以下の様に提唱されている。

1. 蜂の巣に近づかない。
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て、服の下に蜂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、蜂を紛れ込ませない。
10. 不必要な時に、藪の中に入ったりしない。
11. 見張り役の蜂を見かければ、巣が近いことを知る。
12. 蜂を追い払う（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. 蜂を見かけた場合、顔を下に向き加減に静止し、蜂が去ってから静かに退避する。

②携帯アドレナリン自己注射キット（図2）

アドレナリンは、アナフィラキシー反応に対し即効性でかつ第一選択薬である。携帯アドレナ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。我が国では、登録医によって処方することができ、2011年9月に保険が適応化された。アドレナリンの有効性として、アナフィラキシー発症30分以内に注射した場合、死亡者は殆どみとめられないが、30分を超えると死亡率が高くなる³⁴⁾。このため、自己注射のタイミングは、蜂刺傷直後に吐き気、発汗、めまい、蕁麻疹、震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。

携帯アドレナリン自己注射キットの処方適応は、現在明確にされていない。著者らは、蜂毒やその他の昆虫に起因する全身アナフィラキシー症状の既往のある人は絶

表6 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科における蜂毒エキスをを用いた治療法の一例（皮内テストで 10^{-2} $\mu\text{g/ml}$ で陽性の場合）

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)	50.1	45.2	48.1	51.8	54.8	47.3
(range)	18~77	33~58	30~77	18~77	43~74	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 (UA/ml)		3.8	2.3	2.9	2.7/3.9	2.1/2.6
維持療法の継続期間 (カ月)	47.5	47.5	38	47	36.8	90.1
(range)	9~162	9~162	10~112	9~162	32~37	54~120

※Mueller による分類

HB : Honey bee (ミツバチ)

YJ : Yellow Jacket (スズメバチ)

WA : Wasp (アシナガバチ)

Hirata H, et al. Asian Pac J Allergy Immunol 21 : 89-94, 2003. より抜粋 (一部改変)

対適応と考える。また、蜂と同じ生活環境にいる人や、局所過剰反応経験者およびアナフィラキシーの既往はないが蜂特異的 IgE 抗体陽性の方は、アナフィラキシーを発症する危険性の高いため携帯することが望まれる。

著者らは、2009年に林業・木材製造業従事者および電気工事従事者1718名を対象に、携帯アドレナリン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³⁵⁻³⁷⁾。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名(10.2%)で、その使用経験者は僅か7名だった。前述に示したように、血清蜂特異的 IgE 抗体の結果から林野事業に関連する職種の約30~40%の方は、蜂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²³⁾。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・指導することが、今後の重要な課題と考えられる。

③アレルギー免疫療法

有効性

蜂毒アレルギー患者における蜂毒を用いた免疫療法は、1980年前半から施行されるようになり slow, step wise, rapid, 最近では rush, ultra rush など、開始時の蜂毒エキスの濃度や量および投与間隔などにそれぞれ違



(Hollister-Stier製)

アシナガバチ
(WASP)

スズメバチ
(Yellow Jacket)

ミツバチ
(Honey Bee)

図3 アレルゲン免疫療法に使用する蜂毒エキス

いがあり、現在までにさまざま報告されている(表4)³⁸⁻⁴¹⁾。著者らも、①16歳以上で、②病歴から蜂刺傷により Mueller²⁵⁾による分類(表3)で grade I 以上のアナフィラキシー反応の既往があり、③皮内テスト陽性で、④蜂特異的 IgE 抗体スコア2以上のインフォームド consent 承諾者を免疫療法の適応者としている。万が一、急速免疫療法施行中のアナフィラキシー発症した場合に、早急に対処できるよう、入院(約1~2週間)の上施行している。急速免疫療法開始における蜂毒エキスの

表7 諸外国におけるアレル

Study	No. of subjects	Protocol	Systemic reactions (SR) %
1. HB, honey bee ; YJ, yellow jacket ; VIT, venom immunotherapy.			
Mosbech et al. 2000	840	Various protocols in 19 European centres combined analysis	20%
Chipps et al, 1980	44 children	Conventional	6%
Wyss et al. 1993	35	Conventional	8.6%
Lockey et al. 1990	1410	Conventional	12%
Reimers et al. 2000	57	Ultra-rush	39%
Birnbaum et al. 1993	284	46 (rush, 4 days), 21 (ultra-rush-1, 6 h) and 217 (ultra-rush-2, 3 h 40 min)	Rush (28%), ultra-rush-1 (28%) and ultra-rush-2 (6.9%)
Brehler et al. 2000	1055	1st : 7-9 days ;	1st : 22% ;
		2nd : 3-6 days ;	2nd : 14% ;
		3rd : 2 days	3rd : 10%
Laurent et al. 1997	97	Rush	27%
Bernstein et al. 1994	52	Cluster	5.2%
Bernstein et al. 1989	33	Cluster	12%
Berchtold et al. 1992	52	Rush	67%
Sturm et al. 2002	101	Rush	7%
Birnbaum et al. 2003	258 (51 children, 201 adults)	Ultra-rapid (50 μ g, day-1, 2 doses of 50 μ g on day-15 and one 100 μ g injection on day-45)	11%
Ewan & Stewart 1993	26 (727 injections)	Conventional prospective study	23% wasp
			10% bee
			1.1% severe requiring parenteral treatment
Youlten et al. 1995	109 (2735 injections)		7.5% initial
			2.1% maintenance
Hunt et al. 1978	59 patients, three treatment groups including placebo, whole body extract (WBE) and venom	Single-blind placebo-controlled study ; first dose 0.1 μ g, 10-fold dose increase every 30 min until 10 μ g is reached or patient develops systemic or large local reaction. Subsequent weekly doubling dose increments	No reported systemic reactions
Muller et al. 2002	52, 26 patients premedicated with terfenadine and 26 with placebo during induction phase	Double-blind placebo-controlled study, rush protocol in 4 days	No reported systemic reactions

ゲン免疫療法の副反応の報告

Venom/s	Comment
HB, vespula	Mild systemic reactions only, inhaled/injected adrenaline used in six subjects, one subject ↓ BP ; risk factors : females, accelerated protocols and bee venom
HB, YJ	
HB, YJ	No severe systemic reactions, all systemic reactions to bee venom
HB, wasp	
BV	DBPC study with fexofenadine : helped local reactions and generalized skin reactions including urticaria, pruritis and angio-oedema less in fexofenadine group
YJ, HB	Ultra-rush protocol-2 with lesser cumulative dose was safer
HB and wasp	No severe systemic reactions in any group
HB, wasp and Polistes	Adrenaline not needed in any one
	50 μg over 2 – 3 h on day-1 and maintenance dose achieved over 3 weeks.
	50 μg over 2 – 3 h on day-1 and maintenance dose achieved over 3 weeks.
HB	DBPC study with terfenadine and placebo premedication. Terfenadine group reduced local and cutaneous systemic reactions only, no effect on cardio-respiratory symptoms
HB, YJ and Hornet	More systemic reactions with HB
HB, YJ, Wasp	More systemic reactions with HB (30%) than YJ (3%) and wasp (6%)
Bee and wasp	Most SR within 30 min. Severe – 3 (0.5%) requiring adrenaline, early onset at 3, 7 and 17 min Mild SR common. Late SR >2 h were mild : rhinitis and minor urticaria.
Bee and wasp	80% within 30 min, 90% within 1 h. 5.5% >2 h
Bee and Wasp	Sting Challenge : 1. Venom group : 5% urticaria only 2. WBE group : 69% SRs 3. Placebo group : 58% SRs
Bee venom	—

濃度は、事前に施行しておいた皮内テストの閾値から決定する。例えば、皮内テストで $10^{-2} \mu\text{g/ml}$ で陽性で、 $10^{-3} \mu\text{g/ml}$ で陰性の場合、表5に示すスケジュール（8日間で施行）に沿って、 $10^{-3} \mu\text{g/ml}$ 0.1 ml の量から開始する。以後、量および濃度を漸増させ、1日4回、左右の上腕外側を交互に皮下注射する。免疫療法の有効性として、蜂毒 $100 \mu\text{g}$ （蜂2匹分の毒量）を維持量とする投与方法で98%と報告されている^{38,42}。著者らも、95名（表6）に対して、鳥居薬品抗原研究会から購入した蜂毒エキス（スズメバチ：yellow jacket, アシナガバチ：wasp, ミツバチ：honey bee, Hollister社製（図3）を用いた急速アレルギー免疫療法を施行したところ、43名が維持療法中に再刺傷を経験し、そのうち41名（95%）は局所症状のみで有効性が確認されている⁴³。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⁴⁴。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。また、近年アレルギー免疫療法に変わる治療として、抗IgE抗体療法の臨床への応用も将来期待される⁴⁵。

安全性

諸外国のアレルギー免疫療法施行中における副反応の代表的な報告を表7に示す³²。Lockeyらは⁴⁶、免疫療法中の蜂毒投与量 $1\sim 50 \mu\text{g}$ 、または維持療法中でその投与量 $100 \mu\text{g}$ 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。著者らも、急速免疫療法中に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⁴⁶。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、H1受容体拮抗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^{43,47}。また、次の蜂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。

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、著者らは4~6週間隔で蜂毒 $100 \mu\text{g/ml}$ 1.0 ml を皮下注射している。最近では、諸外国の報告⁴⁸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⁴⁹。

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年ごとに人為的に蜂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⁵⁰。この結果、一般の人が蜂に刺された時の全身症状の出現率（約10~20%）よりも低い。このため、維持療法を5年間は継続する必要がある。ただし、①ミツバチアレルギー患者、②免疫療法前に蜂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蜂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⁵¹。このような患者は可能であれば投与間隔を延長し、5年経過しても継続することが望まれる。著者らも、現在維持療法終了時期について検討中である。

おわりに

蜂毒アレルギーに対しアドレナリン自己注射製剤が保険収載となり、アナフィラキシー発症時における緊急時治療が進歩した。しかし、蜂毒アレルギー患者におけるアレルギー免疫療法は現在のところ保険適応外であり、欧米諸国比べ、極めて遅れている。このため、ごく一部の大学病院や専門の医療機関においてのみ実施されている。著者らは、気管支喘息、アレルギー性鼻炎やスギ花粉症などのアレルギー免疫療法と同様に、蜂毒アレルギーに対しても早急に保険の適応となることを切に望む。

文 献

- 1) Settipane GA, Boyd GK: Prevalence of bee sting allergy in 4,992 boy scouts. *Acta Allergol* **25**: 286-291, 1970.
- 2) Chafee FH: The prevalence of bee sting allergy in an allergic population. *Acta Allergol* **25**: 292-293, 1970.
- 3) Charpin D, Vervloet D, Haddi E, et al: Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* **11**: 29-32, 1990.
- 4) Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al: Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* **262**: 240-244, 1989.
- 5) Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, et al: Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy* **52**: 51-57, 1997.
- 6) Schafer 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.

- 7) Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, et al : Venom allergy in adult Swedes : a population study. *Allergy* **50** : 800-805, 1995.
- 8) Kalyoncu AF : Perennial and seasonal rhinitis in Ankara, Turkey. *Allergy* **52** : 1040-1041, 1997.
- 9) Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D : Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* **24** : 1010-1025, 1994.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al : A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* **299** : 157-161, 1978.
- 13) 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.
- 14) Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, et al : Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* **100** : 760-766, 1997.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Huber P, Schmid P, Hoigné R, et al : Atopy and generalized allergic reactions to insect stings. *Schweiz Med Wochenschr* **113** : 1863-1865, 1983.
- 18) Kuhn W, Urbanek R, Wienker T : Histocompatibility antigen system and bee sting allergy. 4th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Vinne (1980).
- 19) 生井聖一郎, 牧野荘平 : 栃木県下における野生ハチ過敏症の疫学ならびに疫学的検査. *アレルギー* **33** : 344-356, 1984.
- 20) 安藤幸穂 : 佐久総合病院における蜂刺症の実態—13年の統計より—. *日本農村医学会誌* **42** : 949-955, 1993.
- 21) 小川原辰雄 : 蜂刺症11年間663例の観察. *日本新報* **3552** : 29-34, 1993.
- 22) 松浦誠 : 蜂の生態と蜂毒. *皮膚* **32** : 1, 1990.
- 23) Hayashi Y, Hirata H, Watanabe M, et al : Epidemiologic investigation of hornet and paper wasp stings in forest workers and electrical facility field workers in Japan. *Allergol Int* **63** : 21-26 2014.
- 24) 平田博国 : 第Ⅲ章 臨床アレルギー各論15 ハチおよびその他の昆虫アレルギー. *総合アレルギー学 改訂2版*, 福田健 編集, 南山堂, 東京, pp.607-617, 2010
- 25) Hirata H, Yoshida N, Watanabe M, et al : Sensitization of specific IgE-positive Japanese who have experienced Hymenoptera stings to recombinant versions of the Ves v 1 and Ves v 5 allergens in hornet venom. *Allergol Int*. 2014. In press.
- 26) Light WC, Reisman RE, Shimizu M, et al : Unusual reactions following insect stings. Clinical features and immunologic analysis. *J Allergy Clin Immunol* **59** : 391-397, 1977.
- 27) Brasher GW, Sanchez SA : Reversible electrocardiographic changes associated with wasp sting anaphylaxis. *JAMA* **229** : 1210-1211, 1974.
- 28) Watanabe M, Hirata H, Arima M, et al : Measurement of Hymenoptera venom specific IgE by the IMMULITE 3g Allergy in subjects with negative or positive results by ImmunoCAP. *Asia Pac Allergy* **2** : 195-202, 2012.
- 29) Hayashi Y, Hirata H, Watanabe M, et al : Usefulness of specific-IgG4 to Hymenoptera venom in natural history of Hymenoptera stings. *J Investig Allergol Clin Immunol* **24** : 21-26 2014.
- 30) Nüsslein HG, Baenkler HW. Spontaneous loss of hypersensitivity in patients allergic to bee or wasp stings : detection by venom-induced histamine release. *Ann Allergy* **54** : 516-201, 1985.
- 31) Krishna MT, Fearby S, Annala I, et al : Hymenoptera stings and serum tryptase. *Lancet* **357** : 1527-1528, 2001.
- 32) Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, et al : British Society for Allergy and Clinical Immunology. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy : British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* **41** : 1201-1220, 2011.
- 33) 平田博国, 海老澤元宏, 永田真, 他 : 第2章 アナフィラキシー(一部改訂), 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 日本医薬情報センター, pp.1-35, 2010.

- 34) Barnard JH : Nonfatal results in third-degree anaphylaxis from hymenoptera stings. *J Allergy* **45** : 92-96, 1970.
- 35) 平田博国, 林ゆめ子, 杉山公美弥, 他 : 林業従事者における蜂さされ症例の研究 厚生労働省研究補助金 労働安全衛生総合研究事業 平成 21 年度~22 年度 総合研究報告書, 平田博国 編集, 栃木, 2011.6.
- 36) 平田博国, 林ゆめ子, 杉山公美弥, 他 : 林業従事者における蜂さされ症例の研究 厚生労働省研究補助金 労働安全衛生総合研究事業 平成 22 年度 総括研究報告書, 平田博国 編集, 栃木, 2011.6.
- 37) 平田博国, 林ゆめ子, 杉山公美弥, 他 : 林業従事者における蜂さされ症例の研究 厚生労働省研究補助金 労働安全衛生総合研究事業 平成 21 年度 総括研究報告書, 平田博国 編集, 栃木, 2010.6.
- 38) Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, et al : Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* **92** : 620-624, 1980.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D : Rapid Hymenoptera venom immunotherapy : comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* **23** : 226-230, 1993.
- 42) Nataf P, Guinépain MT, Herman D : Rush venom immunotherapy : a 3-day programme for hymenoptera sting allergy. *Clin Allergy* **14** : 269-275, 1984.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) Ikeno Y, Hirata H, Arima M, et al : Wasp venom allergy : effect of anti-IgE antibody on wasp venom anaphylaxis in a mouse model. *Asian Pac J Allergy Immunol* **31** : 115-124, 2013.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) Baenkler HW, Meusser-Storm S, Eger G : Continuous immunotherapy for hymenoptera venom allergy using six month intervals. *Allergol Immunopathol (Madr)* **33** : 7-14, 2005.
- 50) Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, et al : Discontinuing venom immunotherapy : outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* **97** : 579-587, 1996.
- 51) Bonifazi F, Jutel M, Biilo BM, et al : Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy : guidelines for clinical practice. *Allergy* **60** : 1459-1470, 2005.