

日本家屋のハウスダストに含まれるダニアレルゲンの変遷

Change of house dust mite in dust of Japanese houses

京都府立医科大学 生体免疫制御学講座/ニチニチ製薬株式会社 中央研究所 特任講師/取締役部長 **嶋田 貴志**
 Shimada Takashi (visiting lecturer/Director)
 Department of Gastrointestinal Immunology, Kyoto Prefectural University of Medicine/Nichinichi Pharmaceutical Co., Ltd.

国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 特別研究員 **安枝 浩**
 Yasueda Hiroshi (Researcher)
 Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital



キーワード

ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、室内塵

01 | はじめに

厚生労働省健康局がん・疾病対策課の報告では、平成23年の時点で二人に一人が何らかのアレルギー性疾患に罹患していることが報告されており、5年前の三人に一人から急速に増加していることが示されている。中でもアレルギー性気管支喘息の患者は1,177千人と多く、死亡者数も減少傾向にあるものの、年間で1,550人が亡くなっている。気管支喘息だけでなくアレルギー性疾患の治療に関する研究は日々進んでいるが、単なる対症療法でしかない。予防に関しては、アレルギーの原因物質(アレルゲン)を遠ざけることが最も有効である。そのためには生活環境中のアレルゲン量を正確に計測することも重要となる。ここでは、アレルゲンとして最も問題視されているダニアレルゲンを中心に、アレルゲンの種類や測定方法を示し、日本家屋でのダニアレルゲンの変化について記す。

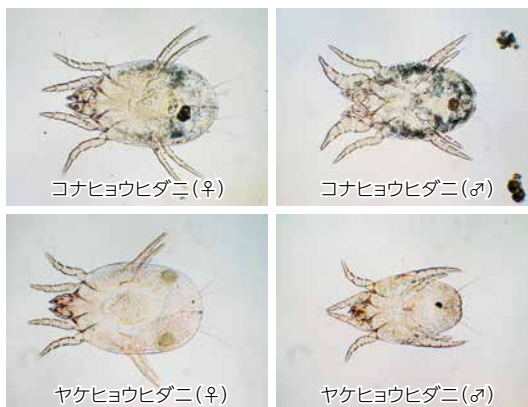


図1 ヒョウヒダニの写真(コナヒョウヒダニとヤケヒョウヒダニの雄と雌)

で、卵から成虫になるまで約37日間かかり、成虫の寿命は約70日であるという¹⁾。湿度60%以下では死亡率が高まる。卵は1日1~2個ずつ、生涯50~100個産み、成虫は数ヶ月間生存する。

DfもDpとよく似た様な外見と生態であるが、やや乾燥した環境を好み、映画館やバスの座席などでは本種の方が多くなる。生育期間は25℃、湿度76%の条件で、卵期 8.1日、幼虫期 8.2日、第1若虫期 17.0日、第3若虫期 6.6日で卵から成虫になるまで約40日間かかり、成虫の寿命は約77日であるという¹⁾。また生息密度が過剰になると数ヶ月間も発育を休止することが知られている²⁾。

02 | アレルギーの原因となるダニ

気管支喘息や通年性アレルギー性鼻炎の原因となるダニは、チリダニ科のヒョウヒダニである。ヒョウヒダニは人の血を吸うダニではなく、室内塵から最も普通に検出されるダニ類で、人の垢やフケ、塵の中の有機物を餌としている。室内の塵や埃の中、ぬいぐるみ、寝具やソファなどに生息している。ヒョウヒダニの中でもコナヒョウヒダニ(*Dermatophagoides farinae*:以下Df)とヤケヒョウヒダニ(*D. pteronyssinus*:以下Dp)が代表的な2種といえる。外見上、DfとDpの違いはほとんどないが、DfはDpよりも乾燥に強いと言われている(図1、表1)。

ヒョウヒダニ類は、一年中屋内で検出されるが、湿度の高い6月に特に多くなる。Dpは、温度25℃、湿度70%の条件で、卵期 6.2日、幼虫期 10.7日、第1若虫期 8.6日、第3若虫期 10.7日

表1 コナヒョウヒダニとヤケヒョウヒダニの生態学的特徴の比較

	コナヒョウヒダニ (Df)	ヤケヒョウヒダニ (Dp)
生活史	生育休止若虫出現	一般的には出現しない
地理的分布	北アメリカ、韓国 内陸地方、山岳部	西ヨーロッパ、沖縄 海岸部、平野部
気候的分布	比較的乾燥	比較的湿潤
季節変動	夏と冬の差は大 規則的	夏と冬の差は小 不規則で環境の影響が大
臨界平衡湿度	65%RH	73%RH
増加開始湿度	47~50%RH	55~60%RH
優占家庭の湿度	51.5%RH	63.5%RH
ピーク時湿度	60~70%RH	80~90%RH
発育好適湿度	60~75%RH	75~80%RH

須藤 (1996) 一部改変

03 | ダニアレルゲンの種類³⁾

アレルゲンは、由来の生物の学名から属名の3文字、種名の一文字を取って命名される。DfおよびDpでは、それぞれの属名(*Dermaphagoides*)からDerを、各種名(*farinae*および*pteronysinus*)からfまたはpを取って名づけられる。アレルゲンとしてDer fで30種類、Der pで19種類がWHOのALLERGEN NOMENCLATURE(<http://www.allergen.org/>)に登録されている(表2)。

表2 ダニアレルゲンのタンパク質名と分子量

アレルゲン	物質名	分子量 (kDa)	アレルゲン	物質名	分子量 (kDa)
<i>Dermatophagoides farinae</i>			<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>		
Der f 1	Cysteine protease	27	Der p 1	Cysteine protease	24
Der f 2	NPC2 family	15	Der p 2	NPC2 family	15
Der f 3	Trypsin	29	Der p 3	Trypsin	31
Der f 4	α -amylase	57.9	Der p 4	α -amylase	60
			Der p 5		14
Der f 6	Chymotrypsin	25	Der p 6	Chymotrypsin	25
Der f 7		30-31	Der p 7		26, 30 and 31
Der f 8	Glutathion S-transferase	32	Der p 8	Glutathion S-transferase	27
			Der p 9	Collagenolytic serine protease	29
Der f 10	Tropomyosin	37	Der p 10	Tropomyosin	36
Der f 11	Paramyosin	98	Der p 11	Paramyosin	103
Der f 13	Fatty acid binding protein		Der p 13	Cytosolic fatty acid binding protein	15
Der f 14	Apolipoprotein	177	Der p 14	Apolipoprotein	177
Der f 15	Chitinase	98/109	Der p 15	Chitinase-like protein	
Der f 16	Gelsolin/villin	53			
Der f 17	Calcium binding protein	53			
Der f 18	Chitin-binding protein	60	Der p 18	Chitin-binding protein	
Der f 20	Arginine kinase	40	Der p 20	Arginine kinase	
Der f 21		14	Der p 21		
Der f 22					
			Der p 23	Peritrophin-like protein domain	14
Der f 24	Ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein homologue	13	Der p 24	Ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein homologue	13
Der f 25	Triosephosphate isomerase	34			
Der f 26	Myosin alkali light chain	18			
Der f 27	Serpin	48			
Der f 28	Heat shock protein	70			
Der f 29	Cyclophilin	16			
Der f 30	Ferritin	16			
Der f 31	Cofilin	15			
Der f 32	Secreted inorganic pyrophosphatase	35			
Der f 33	alpha-tubulin	52			
Der f 34	enamine/imine deaminase	16			
Der f 35		14.4			

これらの中でアレルギーの主な原因となるアレルゲンはDer f 1/Der p 1 (Der 1)とDer f 2/Der p 2 (Der 2)である。Der f 1/Der p 1はダニの糞中に含まれる分子量27kDa/24kDaのシステインプロテアーゼである。一方、Der f 2/Der p 2は虫体由来の分子量15kDa/15kDaのNPC2ファミリーに属するタンパク質である。

DfとDpは異なる種類のダニであるが、それぞれの対応するアレルゲンは、非常に似た構造であることが知られている。具

体的には、糞由来のDer f 1とDer p 1、虫体由来のDer f 2とDer p 2において、アミノ酸の配列では、それぞれ78%、88%が一致している。そのため、Der f 1とDer p 1およびDer f 2とDer p 2はそれぞれで非常に強い交差反応を示す。このことはDfまたはDpのいずれか一方に感作されていたとしても、DfとDpの両方でアレルギー反応を起こすことになる。このことから、臨床的にはDfとDpを別々に捉える必要は無く、同じアレルゲンDer 1として見なす方がよいと言える。

04 | ダニによるアレルギーとその予防

1匹のダニには1~2 ngのDer 2が含有されているが、1匹のダニは一生の内に4~500個の糞をし、全ての糞を合わせると40~100 ngのDer 1が含まれることになる。また、糞の大きさは0.01 mmと非常に小さい上、乾燥するとさらに小さくなるため、空間に浮遊しやすい。そのため、呼吸により鼻や口から吸い込んだ場合、気管の奥まで入り込んでしまうことになり、喘息を誘発しやすくなる。本邦における気管支喘息患者の約70%はダニアレルゲンに感作されている。すなわちダニに対する免疫グロブリンE (IgE)抗体が陽性で、ダニによりアレルギー反応が誘導される状態にある。気管支喘息の原因として、アレルギー体質とダニアレルゲンへの曝露が挙げられる⁴⁾。しかも、ダニアレルゲンは気管支喘息や通年性アレルギー性鼻炎だけでなく、アトピー性皮膚炎の原因にもなることが知られている。

ヨーロッパやアメリカにおける調査データと日本での調査データを比較検討したデータを表3に示す⁵⁾。

表3 ダニアレルゲンによる室内環境の汚染

地域	調査家屋数	寝具中のDer 1量 ($\mu\text{g/g dust}$)*	検出率 (%)
日本	242	14.9	98.3
アメリカ	831	1.40	84.2
ヨーロッパ	3580	0.58	67.6

*全家屋の幾何平均値
安枝(2008) 一部改変

日本では調査したほぼ全家屋からダニアレルゲンが検出され、Der 1量の幾何平均値も、欧米に比べて、10倍から20倍以上高い。日本のダニ汚染がいかに深刻であるかが示されている。日本のデータは国立病院国立療養所気管支喘息ネットワーク研究班のもの⁶⁾、アメリカのデータはNational Survey of Lead and Allergensのもの⁷⁾、ヨーロッパはECRHS (European Community Respiratory Health Survey)の一環で10カ国から集められたものである⁸⁾。ヨーロッパではダニ汚染のひどい所からダニが生息していない所まで様々ではあるが、総じて日本よりもダニアレルゲン量は低くなっている。

居住環境のダニによる汚染レベルが高いほど感作、発症のリスクは高まる。室内塵fine dust中のDer 1量 $2\mu\text{g/g dust}$ が感作の、 $10\mu\text{g/g dust}$ が喘息発作誘発の危険因子とされている。したがって、アレルギー全般の発症を抑えるためにアレルゲンとの接触を抑えることは非常に有効である。ダニに限れば、その生息場所である室内の塵や埃の中、ぬいぐるみ、寝具やソファなどなどを小まめに掃除することが重要である。殺虫剤や天日干しなどでダニを殺してもアレルゲンが無くなるわけではな

く、ダニの死骸や糞は残ったままである。これを除去するためには、洗濯による水洗や十分な掃除機掛けが必要となる。

05 | 塵中のダニアレルゲンの測定

ダニの数で評価する場合、掃除機で採集した室内塵を秤量し、32メッシュおよび200メッシュの二重の篩いでfine dustを集め、改良飽和食塩水浮遊法⁹⁾で全浮遊液、フラスコ壁面洗浄液および残渣部からダニを分離して生物顕微鏡下で同定、計数する。しかしながら、この方法は時間と労力が掛かる上、熟練の技術が必要となる。また、アレルゲンの量を調べることは出来ない。

近年、ダニアレルゲンの測定方法として、Enzyme-linked-Immunosorbent Assay (ELISA)が一般的である。これは抗原特異的なモノクローナル抗体を用いて特定の抗原のみを測定する方法であり、抗体の性能により比較的簡便且つ高感度で単一の抗原を定量することが出来る。ニチニチ製薬株式会社のダニアレルゲン測定キットでは、DfおよびDpの糞由来のアレルゲン(Der f 1 & Der p 1)、それぞれについて通常版のキットで500pg/mL、高感度版のキットでは40pg/mLまで測定することが可能である。ELISAキットの操作手順を図2に示す。

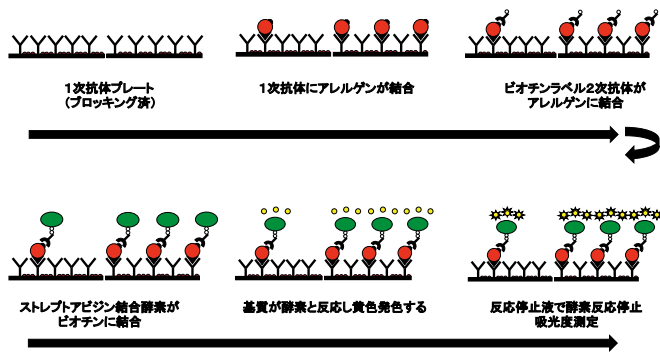


図2 ELISAの手順

- ①一次抗体をコーティングしたプレート(ブロッキング済)に、
- ②サンプルを添加し、一次抗体にアレルゲンが結合する。
- ③ビオチン標識した二次抗体を添加し、アレルゲンに結合する。
- ④ストレプトアビジン標識酵素を添加し、ビオチンに結合する。
- ⑤基質を添加し、酵素により発色する。
- ⑥酵素の反応を停止させて、色の濃さを測定する。

次に屋内塵のダニアレルゲンを測定する方法の一例を記す。まず、塵の回収は、家庭用電気掃除機のホースに不織布で出来たゴミ取り袋を装着し、床やカーペット、布団などを一定の面積を決まった時間で吸引する。得られた塵を篩掛けし、300μm以下の塵 (fine dust)のみを回収する。緩衝液に懸濁、攪拌し、アレルゲンを溶出させる。遠心分離で不溶性成分を除去し、溶液中のDer f 1量とDer p 1量をELISAで測定する。両者の合計がDer 1量である。得られた値からfine dust 1gあたりのアレルゲン量を算出(μg/g dust)し、評価する。

掃除前と後でDer 1量を測定し、掃除の方法が適切であるか否かのチェックをすることも可能である。

06 | DfとDpの割合の変化

須藤らは1983年および1984年に10家屋を対象として、電気掃除機で回収した塵中のダニを生物顕微鏡下で種別、性別、発育段階別に計測し、各家屋で検出された平均数と優先度を報告している。DfとDpの平均個体数は家屋ごとに大きく異なり、Dfの優占家屋が3軒、Dpの優占家屋が5軒、ほぼ同数の家屋が2軒であった(表4)。この報告では、DfとDpに差は無いと結論付けている¹⁰⁾。

表4 名古屋における家屋ハウスダスト中のヒョウヒダニ数と割合

House	室内塵0.1g中のダニの数		割合(%)	
	Df	Dp	Df	Dp
A	64.9	14.2	82.0	18.0
B	43.0	32.1	57.3	42.7
C	17.5	6.5	72.9	27.1
D	21.3	32.2	39.8	60.2
E	9.5	20.1	32.1	67.9
F	17.9	8.9	66.8	33.2
G	5.0	6.5	43.5	56.5
H	9.1	14.0	39.4	60.6
I	2.4	7.9	23.8	78.2
J	1.7	30.9	5.2	94.8

1989年に安枝らは47家屋からfine dustを回収し、その中のダニの数ではなく、アレルゲンとしてDer f 1、Der p 1をELISAで測定をした。須藤らの報告と同様に、Der f 1とDer p 1の割合、すなわちDfとDpの割合は各家屋で大きく異なっているが、Df、あるいはDpのどちらか一方が大多数を占める家屋と、両者がほぼ共存している家屋が同程度にみられ、全体的には両者の割合に明らかな差は認められないことを報告している¹¹⁾。

しかしながら、20年後の2009年にはTakeda et alの報告¹²⁾において、343軒で調査を実施し、アレルゲンの検出率、検出量のいずれにおいても、Der f 1はDer p 1を大きく上回り、DfはDpよりも明らかに多いことを示している(表5)。

表5 アレルギー症状の有無とダニアレルゲン

ダニアレルゲン	検出率 (%)	症状あり (n = 74)		症状なし (n = 269)	
		中央値 (μg/g dust)	範囲 (min-max)	中央値 (μg/g dust)	範囲 (min-max)
Der p 1	22.1	<0.10	<0.10-40.40	<0.10	<0.10-40.40
Der f 1	79.8	0.81	<0.10-19.20	0.32	<0.10-200.00
Der 1	81.7	1.14	<0.10-41.16	0.51	<0.10-200.00

さらに、2016年のKawakami et alの報告¹³⁾では、ベッドおよび床のいずれにおいても、Der f 1がDer p 1の100倍以上大きい値 (P<0.01)を示している(図3)。

以上の結果より、1990~2000年までは、家屋によってばらつきはあるものの、DfとDpはほぼ同数であったと考えられる。しかしながら、2000年後半からの調査では、DfがDpを凌駕しており、ほぼ90%の家屋でDfが優位となっていることが示された。1983年ではエアコンの普及率は50%前後、1990年には60%まで上昇し、2016年には92.5%と、ほぼ全世帯に普及している。そのため、家屋の温度は一定となり、湿度の低下(乾燥状態)、床の状況(じゅうたん、フローリングなど)が変化し、ダニ

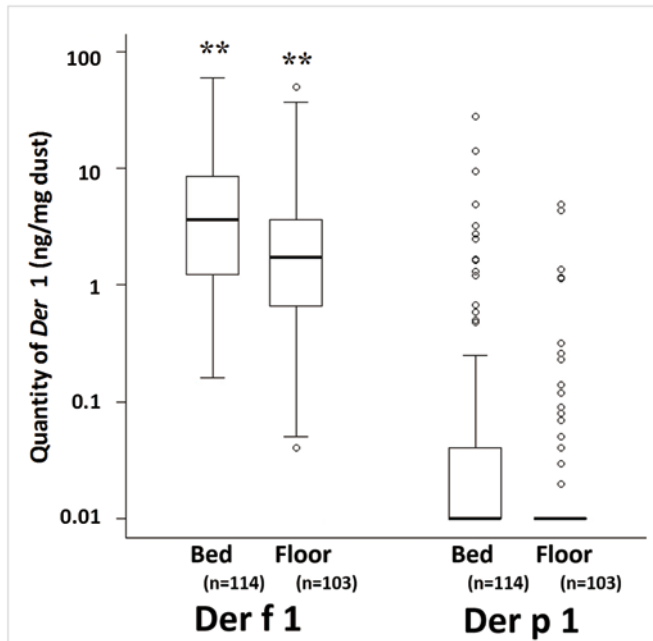


図3 寝具および床の塵中のDer 1量

にとって住みよい環境となると同時に、より乾燥に強いDfがDpを駆逐していったと考えられる。

謝辞

本総説を執筆するにあたり、ダニアレルゲンの測定データやダニの写真を提供していただきました株式会社エフシーサー総合研究所環境科学研究室 橋本一浩氏に心から感謝致します。

参考文献

- 1) 松本克彦, 岡本雅子, 和田芳武.: コナヒョウヒダニ、ヤケヒョウヒダニの生活史におよぼす湿度の影響. 衛生動物 1986. **37**(1).: 79-90 (1986).
- 2) 彭城郁子, 須藤千春, 伊藤秀子.: コナヒョウヒダニ若虫における発育休止の出現および終了について. 衛生動物 1991. **41**(3).: 227-234 (1990).
- 3) WHO/IUIS Allergen Nomenclature.: <http://www.allergen.org/index.php>(参照2016-11-01).
- 4) “喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針” 厚生労働省 喘息死ゼロ作戦評価委員会, 医学専門家:大田 健、秋山一男、足立 満、森川昭廣、西間三馨、宮本昭正 日本医師会:内田健夫 喘息患者会:栗山真理子(2011).
- 5) 安枝浩, . ダニアレルゲンの免疫生物学とアレルギー疾患. アレルギー 2008. **57**(7).: 807-815 (2008).
- 6) 釣木澤尚実, 安枝浩, 齋藤明美, 谷口正実, 田知本寛, 宗田良, 庄司俊輔, 中村陽一, 片田圭宜, 網島優, 副島佳文, 中野喜久男, 佐藤利雄, 白神実, 森本忠昭, 小林信之, 田口修一, 小田嶋博, 小倉英郎, 岡島宏易, 平場一美, 赤澤晃, 杉本日出雄, 長谷川俊史, 秋山一男, ら. 気管支喘息患者宅の屋内(室内塵、寝具塵) アレルゲン量全国調査. アレルギー 2004. **53**(2-3).: 332 (2004).
- 7) S. J. Arbes Jr, R. D. Cohn, M. Yin, M. L. Muilenberg, H. A. Burge, W. Friedman, D. C. Zeldin, et al. House dust mite allergen in US beds: results from the First National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2003**. **111**(2).: 408-414 (2003).
- 8) J-P. Zock, J. Heinrich, D. Jarvis, G. Verlato, D. Norback, E. Plana, J. Sunyer, S. Chinn, M. Olivieri, A. Soon, S. Villani, M. Ponzio, A. Dahlman-Hoglund, C. Svanes, C. Luczynska, et al. Indoor Working Group of European Community Respiratory Health Survey II. Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: the European Community Respiratory Health Survey II. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2006**. **118**(3).: 682-690 (2006).
- 9) H. Yasueda, H. Mita, Y. Yui, T. Shida.: Comparative analysis of physicochemical and immunochemical properties of the two major allergens from *Dermatophagoides pteronyssinus* and the corresponding allergens from *Dermatophagoides farinae*. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **1989**. **88**(4).: 402-407 (1989).
- 10) 須藤千春, 彭城郁子, 伊藤秀子.: コナヒョウヒダニとヤケヒョウヒダニの個体群動態に関する比較研究. 衛生動物 1991. **42**(2).: 129-140 (1991).
- 11) H. Yasueda, H. Mita, Y. Yui, T. Shida. : Measurement of allergens associated with dust mite allergy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **1989**. **90**(2).:182-189 (1989).
- 12) M. Takeda, Y. Saijo, M. Yuasa, A. Kanazawa, A. Araki, R. Kishi, . Relationship between sick building syndrome and indoor environmental factors in newly built Japanese dwellings. *Int Arch Occup Environ Health* **2009**. **82**(5).: 583-593 (2009).
- 13) Y. Kawakami, K. Hashimoto, H. Oda, N. Kohyama, F. Yamazaki, T. Nishizawa, T. Saville, N. Asano, Y. Fukutomi,. Distribution of house dust mites, booklice, and fungi in bedroom floor dust and bedding of Japanese houses across three seasons. *Indoor Environment* **2016**. **19**(1).: 37-47 (2016).