

## 気管支喘息における IgG4 抗体の臨床的観察

東京医科大学内科学教室第三講座 (指導: 伊藤久雄教授)

新妻知行 仲地紀宏

### IgG4-antibody in Asthmatic Patients

Tomoyuki NIITSUMA and Norihiro NAKACHI

Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College (Director: Prof. Hisao Ito)

In an attempt to understand the role of the IgG4-antibody (Ab) in allergy, we studied IgG4 in 309 patients, consisting of 168 with atopic asthma to housedust (HD) and mites, 108 with non-atopic bronchial asthma, and 33 with atopic asthma in whom the response to immunotherapy was assessed.

Serum total IgG4-Ab (T-IgG4) and IgG4-Ab specific to HD (IgG4-HD) and mites (IgG4-mite) were measured by ELISA using monoclonal anti-IgG4 antibodies. Serum IgE-Ab and specific IgE-Ab to HD and mites were measured by RIST and RAST.

Atopic patients had slightly higher levels of T-IgG4 than non-atopic asthma patients and normal controls. T-IgG4 showed little change with aging in atopic and non-atopic asthma, similar to normal controls, and was unrelated to IgE levels.

Atopic patients had significantly higher levels of IgG4-HD and IgG4-mite than non-atopic patients. This tendency was significant in patients aged less than 15 at onset and those with high RAST scores, it seemed to involve long-term exposure to allergens and common factors of the antibody production system of specific IgG4 and specific IgE.

In relation to therapy, atopic and non-atopic patients with corticosteroid (CS) dependence did not show any significant differences in T-IgG4 and IgG4-HD and IgG4-mite compared with non-CS dependent cases. Levels of these antibodies were also unrelated to the severity of asthma.

Atopic patients previously receiving immunotherapy with HD showed slightly elevated levels of IgG4-HD and IgG4-mite. In cases newly starting immunotherapy, T-IgG4 and IgG4-HD levels did not change appreciably after initiating immunotherapy, but the IgG4-mite level tended to increase after 3-6 months of immunotherapy in almost all cases, indicating that it may serve as a parameter to evaluate the therapeutic course by immunotherapy.

### I. 緒 言

アレルギー疾患に関連している免疫グロブリンとして石坂らの発見による免疫グロブリンE (以下

IgE) が最も重要である事は周知の事実であるが、IgE 以外の免疫グロブリンにも変化がみられることが知られ、免疫グロブリンG (以下 IgG) の4つのサブクラスのうちで特に IgG1 および IgG4 抗体の関

(1992年2月19日受付, 1992年3月2日受理)

**Key words:** 気管支喘息 (Bronchial asthma), 免疫グロブリン (Immunoglobulin), IgG サブクラス (IgG subclass), IgG4 (IgG4), 減感作療法 (Immunotherapy)

連が近年注目されている。

IgG4 抗体は当初アレルギーの発症に関与するレアギン様抗体の可能性が指摘されていたが<sup>1)</sup>、近年アレルギー特異 IgG4 抗体が減感作療法により増加する事より遮断抗体と考える報告が多い<sup>2)~5)</sup>。しかし、減感作療法未施行例でも自然感作によると思われる上昇例も観察され、アレルギー疾患の病態にどのようなかかわっているのかはまだ十分解明されていない。

そこで著者らはアレルギーの代表的疾患である気管支喘息患者を対象とし、血清中総 IgG4 抗体値 (以下総 IgG4)、アレルギー特異 IgG4 抗体値 (以下特異 IgG4) を測定し、気管支喘息の型別、各々の検査時年齢・発症年齢による差異を検討した。また同時に測定した総 IgE 抗体値 (以下総 IgE)、特異 IgE 抗体 (以下特異 IgE) との関連を、さらに減感作療法による総 IgG4、アレルギー特異 IgG4 の変化についても若干の検討を加えた。

## II. 対 象

1985 年 12 月より 1987 年 12 月までの約 2 年間、東京医科大学病院内科を受診した気管支喘息患者 309 名 (15~81 歳) を対象とし、患者血清を用いて総 IgG4、アレルギー特異 IgG4 はハウスダスト (以下 HD) およびコナヒョウヒダニ (Dermatophagoides farinae : D.F.) (以下ダニ) 特異 IgG4 を測定し、アレルギー型別 (アトピー・非アトピー型) に分け、各型別の検討時年齢、発症年齢との関連を検討した。総 IgG4 と総 IgE との関連を、また、アトピー型については HD、ダニ特異 IgE との関連についても検討を加えた。HD 減感作療法との関連については過去に減感作療法を受けた 14 名、減感作療法を行っている 19 名について開始前よりの変化を経時的に観察した。

### 1) アレルギー型別分類

特異 IgG4 のなかで特に HD、ダニ特異 IgG4 を研究対象としたことよりアレルギー型別を以下のごとくとした。

① アトピー型 : RAST (Radioallergosorbent test) にて HD、ダニ (D.F.) 特異 IgE のいずれかが RAST スコア 2 (PRU 0.7/ml) 以上を示し、皮膚反応 (スクラッチ法) にて HD、ダニのいずれかに陽性を呈する例 168 名 (15~73 歳平均 31.8±14.1 歳) をアトピー型とした。

このアトピー型には、総 IgG4、特異 IgG4 の測定結果に影響を及ぼすと考えられる過去に HD による減感作を受けた例、また、検査施行時に減感作療法を行っている例を除外した。

② 非アトピー型 : RAST にて、HD、ダニを含む一般アレルギー 5 種類以上陰性、皮膚反応 14 種類以上に陰性を呈した例 108 名 (20~81 歳平均 50.6±15.7 歳) を非アトピー型とした。

### 2) 減感作療法との関連を検討対象としたアトピー型気管支喘息

減感作療法との関連をみるため 33 名を対象とし以下の 2 群に分類した。

① 過去に減感作を行った群 : 14 名は過去の主に小児期に行った減感作療法の影響を検討した。

② 減感作療法前よりの変化 : 19 名では減感作開始前よりの経時的変化を検討した。

### 3) 健常人対照

総 IgG4 は 192 名 (男 115 名、女 77 名)、年齢 18~53 歳平均 28.8±7.3 歳 (男平均 29.6±7.3 歳、女平均 27.8±7.3 歳)。特異 IgG4 抗体については 67 名 (20~52 歳) を健常人対照として用いた。

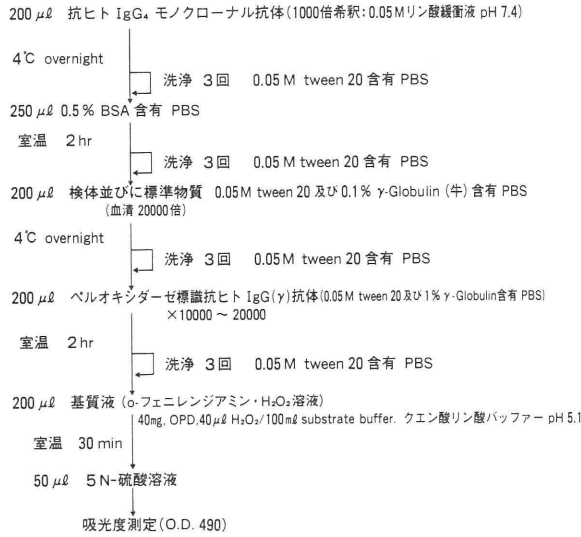
## III. 方 法

### 1) 総 IgG4 の測定 (Fig. 1)

患者より採血、血清分離後、Fig. 1のごとく抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体が添付されたヌンク社製ポリスチレンマイクロプレート (type II) に検体を加え、ペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒト IgG (γ) 抗体と反応 (室温 2 時間) させ抗 IgG4 抗体-IgG4-標識抗体複合物とする。未反応物を除去後、酵素活性を吸光度計 (OPD 490 nm) で測定し、既知の高値を示した血清より得られた検量曲線より算出し mg/dl で表示した。

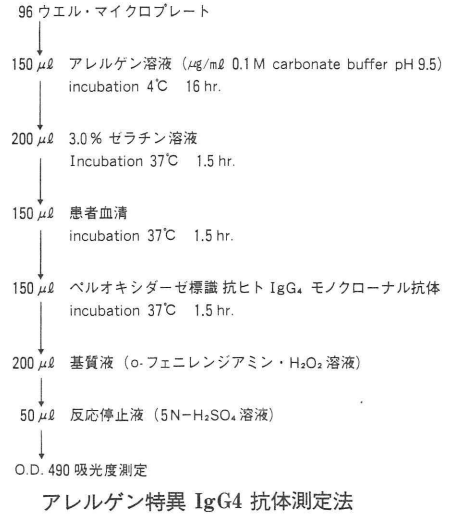
### 2) アレルゲン (HD, ダニ) 特異 IgG4 の測定 (Fig. 1)

総 IgG4 と同様にポリスチレンマイクロプレートを用い、アレルゲンである HD、ダニ (DF) (鳥居薬品 K.K. 製) を物理吸着法により固相とし、50 倍に希釈した被検血清を加えアレルゲン-アレルゲン特異 IgG4 抗体複合物を形成させる。これにペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒト IgG4 抗体 (ヤマサ醤油 K.K. 製) を反応させるとアレルゲン-アレルゲン特異 IgG4 抗体-標識抗体複合物となる。未反応物を除去後、酵素活性を同様に吸光度計で計測した。測



総 IgG4 測定法

Fig. 1 IgG4-enzyme-linked immunosorbent assay



定結果の表示法は卵白アルブミン特異 IgG4 抗体陽性血清を標準血清とし Reference unit に換算し U/ml で表示した。

3) 血清総 IgE, アレルゲン (HD, ダニ) 特異 IgE

血清総 IgE はファルマシア社製 RIA 二抗体法の RIST (Radioimmunosorbent test) を用い IU/ml で表示した (正常値 250 IU/ml以下), アレルゲン特異 IgE 抗体はダニは Pharmacia 社製コナヒョウヒダニ (D. F.) を, HD は Hollister-Stier Lab. 社製を用い RIA 固相法の RAST (Radioallergosorbent test) で測定し RAST スコアで表示した。

4) 統計計算

総 IgE, 総 IgG4 の測定値は対数変換することで正規分布に近づく事より群間比較, 年齢との相関などには対数を用いた, また相関 Pearson 法を用いた. 総 IgG4 の上昇例数の検定, 特異 IgG4 の型別の発症年齢の差, アトピー型での RAST スコアによる差の検定については  $\chi^2$  検定 (Fisher 補正) を用いた。

IV. 結 果

1) 総 IgG4

A) 健常人とアトピー型・非アトピー型気管支喘息患者との比較 (Fig. 2)

健常人 192 名中 187 例 (97.4%) が 140 mg/dl 以

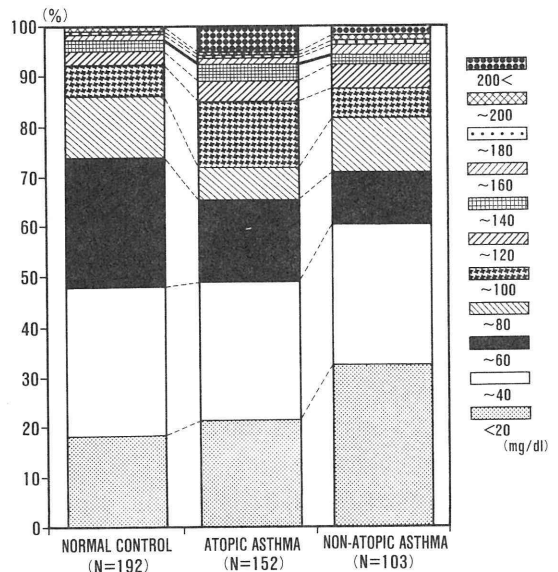


Fig. 2 Percent distribution of total IgG4-Ab

下であることより 6~140 mg/dl を基準値とした。

アトピー型 152 例中 140 名 (92.1%) が基準値内であるが, 141 mg/dl 以上の上昇例が 12 例 (7.9%) みられ健常人と比べやや多い傾向がみられた (p < 0.05). また, 200 mg/dl を越える例は健常人ではみられなかったが 8 例 (5.3%) みられた。

非アトピー型 103 例中 97 名 (94.2%) が基準値内

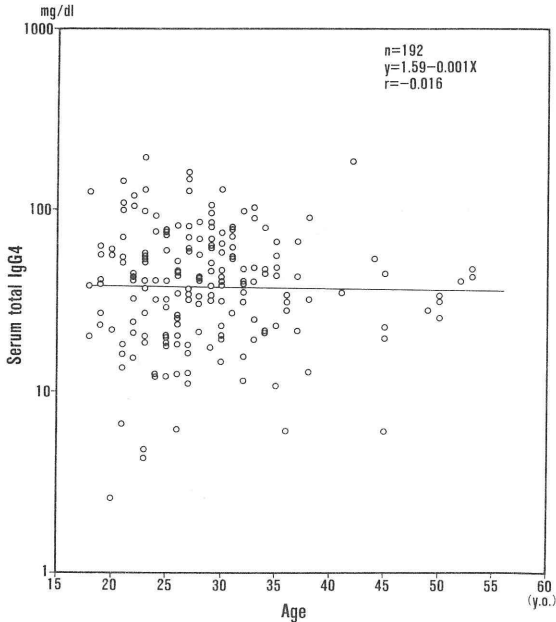


Fig. 3 Age and serum total IgG4-Ab in normal control

である。141 mg/dl 以上の上昇例は 6 例 (5.8%) であり健常人よりやや多く、アトピー型よりやや少ない傾向にあるが有意差はみられない。

総 IgG4 の基準値内での分布の差をみると、20 mg/dl 以下の例が健常人 35 例 (18.2%) に比べ非アトピー型で 33 例 (32.0%) と多く、41~60 mg/dl の例が健常人 50 例 (26.0%) に比べ非アトピー型で 11 例 (10.7%) と少なく、81~100 mg/dl の例が健常人 12 例 (6.3%) に比べアトピー型で 20 例 (13.2%) と多くみられた。

B) 健常人とアトピー型・非アトピー型気管支喘息患者との平均値の差の検定

健常成人 192 名の総 IgG4 は 2.6~195 mg/dl で平均  $47.8 \pm 33.9$  mg/dl (男  $51.1 \pm 34.0$  mg/dl, 女  $42.9 \pm 33.1$  mg/dl) であった。アトピー型 152 名では 3.5~605.6 mg/dl で平均  $63.5 \pm 72.3$  mg/dl であり、非アトピー型 103 例では 4.4~639.9 mg/dl で平均  $56.5 \pm 87.6$  mg/dl であった。健常人、アトピー型・非アトピー型とも総 IgG4 の分布に偏りがあることより対数変換し平均値の差の検定を行ったが、健常人、アトピー・非アトピー型の間で統計学的に有意差はみられなかった。

一方総 IgE はアトピー型は平均  $1085.1 \pm 1425.5$  IU/ml, 非アトピー型は平均  $329.4 \pm 690.9$  IU/ml

でアトピー型が有意に上昇していた ( $p < 0.01$ )。

C) 検査時年齢と総 IgG4 および気管支喘息での総 IgE との比較

a) 健常人 (Fig. 3)

健常人 192 名の検査時年齢と総 IgG4 の分布を示している。総 IgG4 は健常人で検査時年齢による差異はほとんどみられない ( $r = -0.016$ )。今回、健常人について同一検体で総 IgE の測定は行っていないが、健常成人では加齢による差異はないとされている。

b) アトピー型気管支喘息 (Fig. 4-1, 4-2)

アトピー型 149 例での検査時年齢と総 IgG4 の分布をみると、加齢によりわずかに低下する傾向にある ( $r = -0.068$ )。総 IgE は若年層で高値を示すものが多く総 IgG4 に比べ加齢による低下傾向が強い ( $r = -0.214$ )。

c) 非アトピー型気管支喘息 (Fig. 5-1, 5-2)

非アトピー型 102 例での検査時年齢と総 IgG4 の分布をみると、加齢によりわずかに低下する傾向にありアトピー型と同様である ( $r = -0.123$ )。また総 IgE は加齢でやや増加の傾向 ( $r = 0.067$ ) にあるもアトピー型に比べ正常範囲のものが多い。

D) 気管支喘息での発症年齢と総 IgG4 と総 IgE との関連

a) アトピー型気管支喘息 (Fig. 6-1, 6-2)

アトピー型 149 例では発症年齢が若年層に偏っており、総 IgG4 は発症年齢が高くなるとともにやや低下の傾向にあるが有意ではない ( $r = -0.068$ )。総 IgE も同様の傾向にみられる ( $r = -0.093$ )。

b) 非アトピー型気管支喘息 (Fig. 7-1, 7-2)

非アトピー型 102 例では 20 歳以上の発症例が多く、総 IgG4 はアトピー型とは逆に発症年齢が高くなるとともにやや上昇傾向がみられ ( $r = 0.046$ )、総 IgE も総 IgG4 と同様の傾向がみられる ( $r = 0.029$ )。

E) 気管支喘息での総 IgE と総 IgG4 との関連 (Fig. 8-1, 8-2)

a) アトピー型気管支喘息

アトピー型 149 例での総 IgE と総 IgG4 との関連をみると、総 IgE が高い例で総 IgG4 もやや高い傾向にある ( $r = 0.114$ )。

b) 非アトピー型気管支喘息

非アトピー型 102 例型での総 IgE と総 IgG4 の関連をみると、総 IgE 低値で総 IgG4 高値の 2 例以外

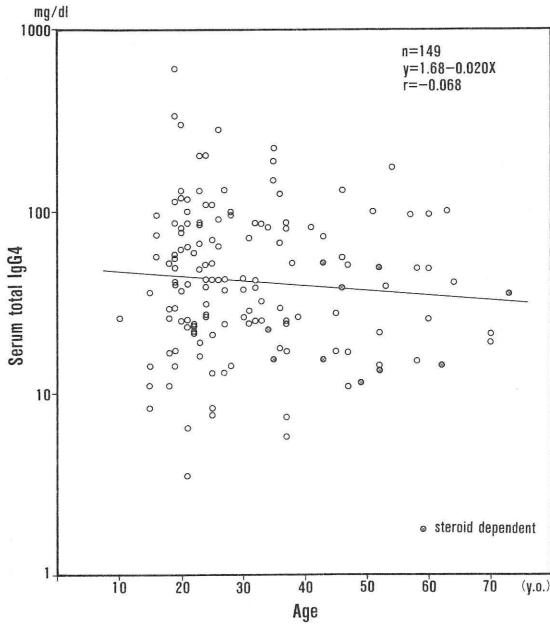


Fig. 4-1 Age and total IgG4 in atopic asthma

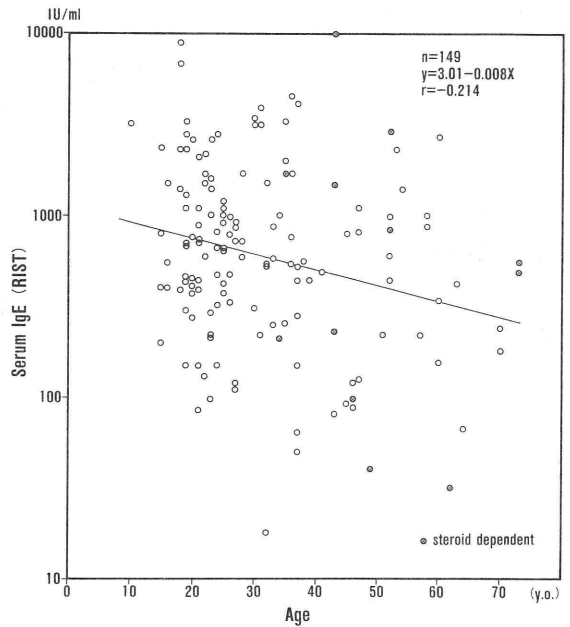


Fig. 4-2 Age and serum IgE in atopic asthma

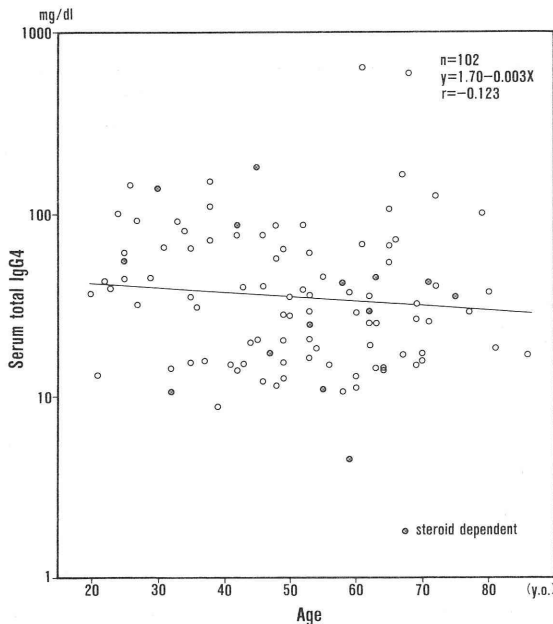


Fig. 5-1 Age and IgG4 in non-atopic asthma

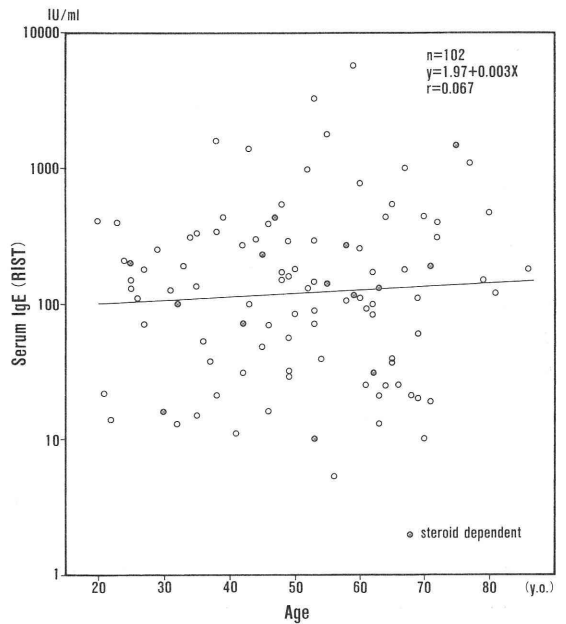


Fig. 5-2 Age and IgE in non-atopic asthma

はほぼアトピー型と同様の傾向にあった ( $r=0.095$ )。

2) HD 特異 IgG4 (Fig. 9)

A) 健常人とアトピー型・非アトピー型気管支喘息の比較

健常人 67 名中 64 名 (95.5%) が 2.0 U/ml 以下であることより、2.0 U/ml 以下を基準値とした。アトピー型 115 例中 83 例 (72.2%) が 2.0 U/ml 以下であり、32 例 (27.8%) が 2.1 U/ml 以上であった。非アトピー型 95 例では 77 例 (81.1%) が 2.0 U/ml

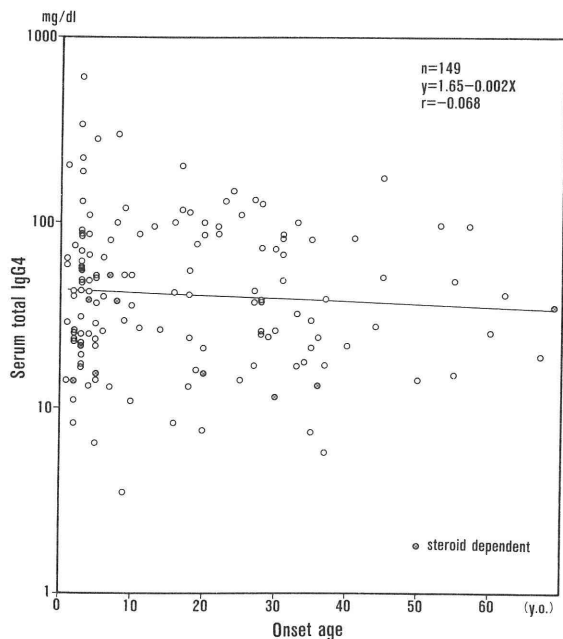


Fig. 6-1 Onset age and total IgG4 in atopic asthma

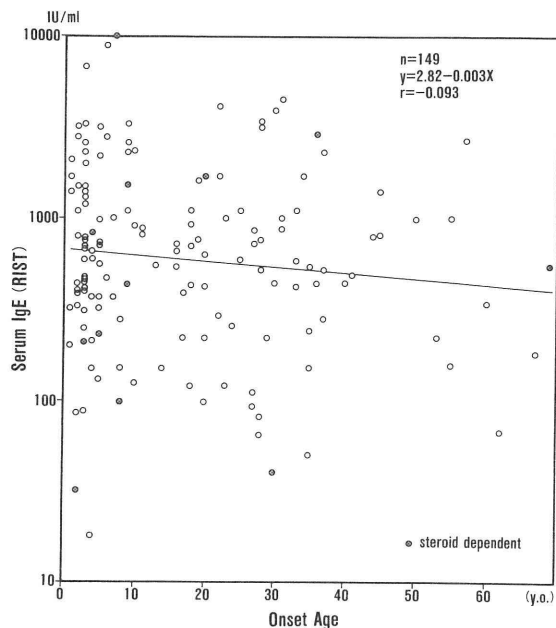


Fig. 6-2 Onset age and serum IgE in atopic asthma

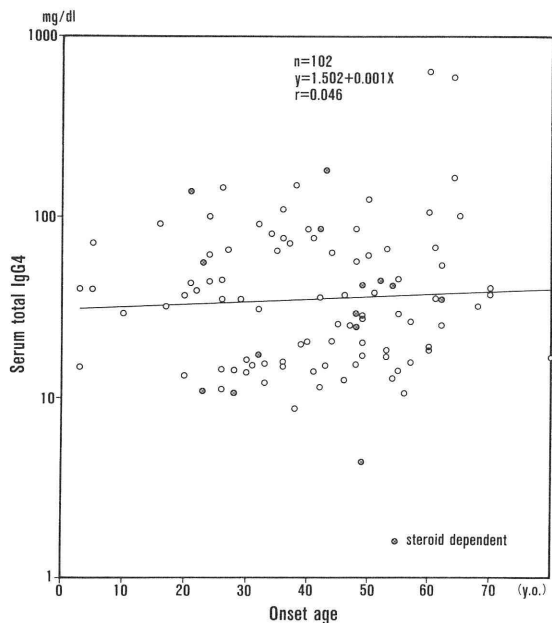


Fig. 7-1 Onset age and IgG4 in non-atopic asthma

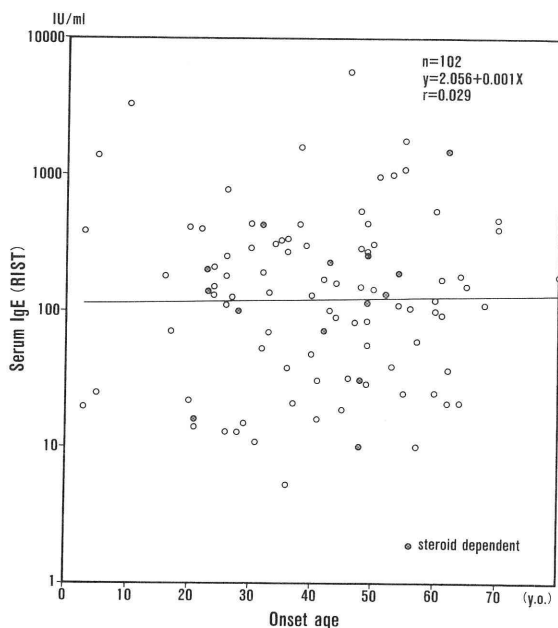


Fig. 7-2 Onset age and IgE in non-atopic asthma

以下であり、18例(18.9%)が2.1 U/ml以上であった。健常人に比べ2.1 U/ml以上の例がアトピー型(p<0.01)、非アトピー型(p<0.05)で多く認め

られた。しかし、アトピー型と非アトピー型の間には有意差はみられなかった。

B) アトピー型気管支喘息の発症年齢による比較

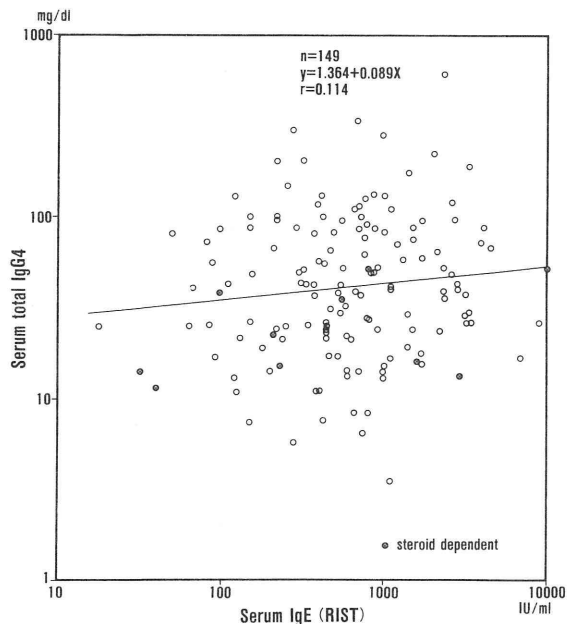


Fig. 8-1 Serum IgE and IgG4 atopic asthma

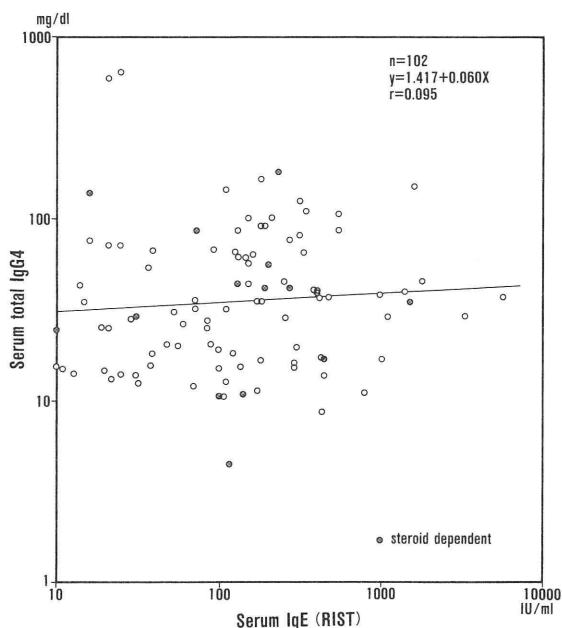


Fig. 8-2 Serum IgE and total IgG4 in non-atopic asthma

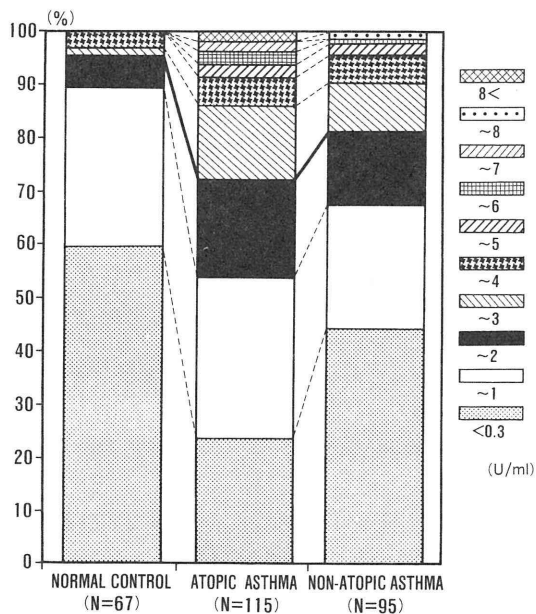


Fig. 9 Percent distribution of H.D. IgG4-Ab

(Fig. 10)

発症年齢を 15 歳以下 (○) と 16 歳以上 (●) に分け検討した。

15 歳以下発症 60 例中 37 例 (61.7%) が 2.0 U/ml 以下で、23 例 (38.3%) は 2.1 U/ml 以上であり、

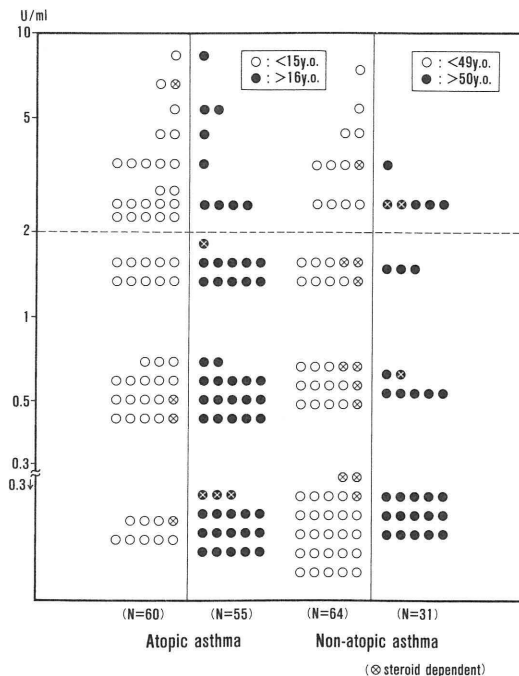


Fig. 10 Onset and H.D. IgG4-Ab in asthmatic patients

16 歳以上発症 55 例では 46 例 (83.6%) が 2.0 U/ml 以下であり、9 例 (16.3%) が 2.1 U/ml 以上であっ

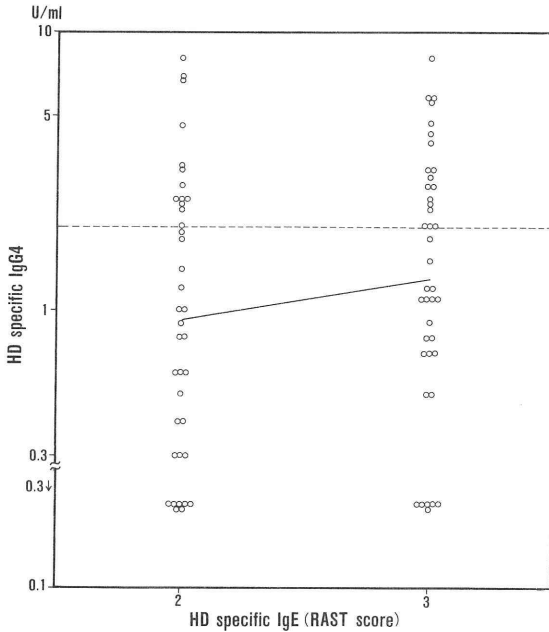


Fig. 11 H.D. specific IgE and IgG4 - Ab in atopic asthma

た。アトピー型では 15 歳以下発症例で 2.1 U/ml 以上の例が有意に多くみられた ( $p < 0.01$ )。

C) 非アトピー型気管支喘息の発症年齢による比較 (Fig. 10)

発症年齢により、49 歳以下 (○), 50 歳以上 (●) に分類し検討を加えた。

49 歳以下発症例 64 例中 52 例 (81.2%) が 2.0 U/ml 以下で、12 例 (18.8%) が 2.1 U/ml 以上であり、50 歳以上発症 31 例で 25 例 (80.6%) が 2.0 U/ml 以下で、6 例 (19.4%) が 2.1 U/ml 以上であった。非アトピー型では発症年齢による差は認められない。

D) アトピー型気管支喘息での HD 特異 IgG4 と HD 特異 IgE との関連 (Fig. 11)

アトピー型で HD 特異 IgG4 と HD 特異 IgE との関連をみると、RAST スコア 2 に比し 3 の群がやや HD 特異 IgG4 が高い傾向にあるが有意ではない。

3) ダニ特異 IgG4抗体

A) 健常人とアトピー型・非アトピー型気管支喘息の比較 (Fig. 12)

健常人 67 名中 65 名 (97.0%) が 0.3 U/ml 未満であることより 0.3 U/ml 未満を基準値とした。ア

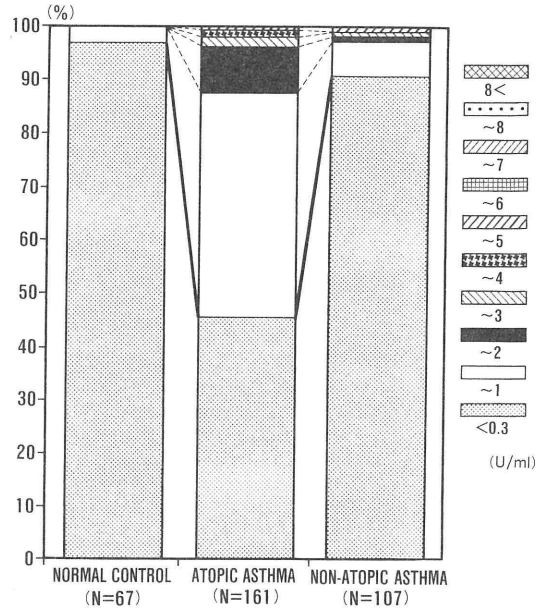


Fig. 12 Percent distribution of mite IgG4-Ab

トピー型 161 例中 73 例 (45.3%) が 0.3 U/ml 未満であり、88 例 (54.7%) が 0.3 U/ml 以上であった。非アトピー型 107 例では 97 例 (90.7%) が 0.3 U/ml 未満であり、10 例 (9.3%) が 0.3 U/ml 以上であった。健常人に比べ 0.3 U/ml 以上の例がアトピー型で有意に多くみられた ( $p < 0.01$ ) が、非アトピー型では有意差がみられなかった。また、アトピー型は非アトピー型と比べてもダニ特異 IgG4 が 0.3 U/ml 以上を示す例が有意に多くみられた ( $p < 0.01$ )。しかし、アトピー型で上昇しているものの多くは 0.3~1 U/ml である。

B) アトピー型気管支喘息の発症年齢による比較 (Fig. 13)

発症年齢を 15 歳以下 (○), 16 歳以上 (●) に分け検討した。

15 歳以下発症 85 例中 34 例 (40.0%) が 0.3 U/ml 未満で、51 例 (60.0%) が 0.3 U/ml 以上であり、16 歳以上発症 76 例では 39 例 (51.3%) が 0.3 U/ml 未満で 37 例 (48.7%) が 0.3 U/ml 以上であった。アトピー型では 15 歳以下発症例で有意差はみられないがダニ特異 IgG4 が 0.3 U/ml 以上を示す例が多い傾向にあった。

C) 非アトピー型気管支喘息の発症年齢による比較 (Fig. 13)

発症年齢により、49 歳以下 (○), 50 歳以上 (●)



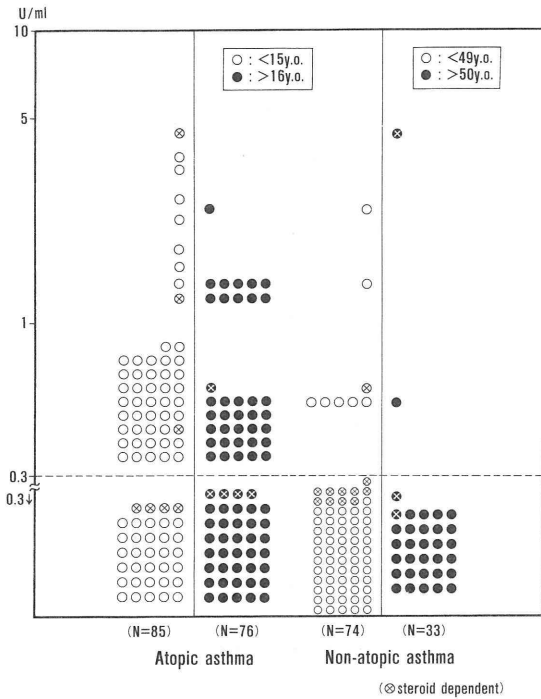


Fig. 13 Onset age and mite IgG4 in asthmatic patients

に分け検討した。

49歳以下発症74例中66例(89.2%)が0.3 U/ml未満で、8例(10.8%)が0.3 U/ml以上であり、50歳以上発症33例中31例(94.0%)が0.3 U/ml未満で、2例(6.0%)が0.3 U/ml以上であった。非アトピー型では発症年齢による差は認められない。

D) アトピー型気管支喘息でのダニ特異IgG4とダニ特異IgEとの関連 (Fig. 14)

アトピー型でダニ特異IgG4とダニ特異IgEとの関連をみるとRASTスコア4の群がRASTスコア2の群 ( $p < 0.05$ )、RASTスコア3の群に比し ( $p < 0.01$ ) ダニ特異IgG4が有意に高い傾向にある。

4) ステロイド依存型気管支喘息と総IgG4・総IgEおよびHD・ダニ特異IgG4の関連 (Fig. 4~8, Fig. 10, 11)

気管支喘息ではアトピー型・非アトピー型を問わず、経口副腎皮質ステロイド剤を使用しなければ発作をコントロール出来ないステロイド依存型気管支喘息が存在する。今回の調査対象のなかで、発作のコントロールに経口副腎皮質ステロイド剤を1日量プレドニゾロン換算5mgを越える量を必要とした

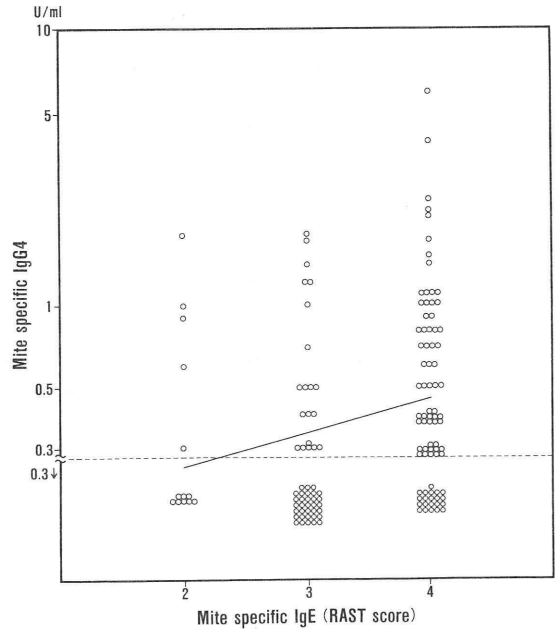


Fig. 14 Mite specific IgE and IgG4 - Ab in atopic asthma

例をステロイド依存例として図中に示した。しかしアトピー型・非アトピー型とも総IgG4、総IgE、HD・ダニ特異IgG4ともステロイド非依存例とその分布に特に差異はみられなかった。

5) 減感作療法の総IgG4・特異IgG4に及ぼす影響について

A) 過去の減感作療法の影響について (Table 1) 当院初診前にHDによる減感作療法を受けたアトピー型気管支喘息患者14例(男11例,女3例)について検討を加えた。減感作療法の期間は1年~11年で7例は小児期~学童期に減感作療法を受けている。今回検査までの減感作療法中止後の空白期間は0.8年~14年(平均8.7年)である。減感作療法は各施設により方法が異なるので内容についての詳細は不明であるが、以下の傾向が観察された。

総IgG4は上昇例は1例のみであった。HD特異IgG4は14例中7例(50.0%)が2.1 IU/ml以上であり、ダニ特異IgG4は14例中9例(64.3%)が0.3 IU/ml以上であった。減感作療法の関与していないアトピー型に比しHD特異IgG4、ダニ特異IgG4共に上昇例がやや多く、HD、ダニ特異IgG4共に低値の3例中2例は減感作療法中止後14年を経過した例であった。

Table 1. Influence of the past desensitization

	Sex	Past Desensitization				IgE (IU/ml)	RAST				IgG4			
		Onset (y.o.)	Allergen Extract	Term (year)	Blank (year)		Age at Present (y.o.)	Mite1	Mite2	HD 1	HD 2	T-IgG4 (mg/dl)	HD (U/ml)	Mite (U/ml)
1	M. S. ♂	0	HD	2 (7~8 y.o.)	10	17	780	4	3	—	2	32.8	2.6	3.2
2	A. U. ♂	1	HD	3 (9~12y.o.)	6	18	770	4	4	3	3	56.8	0.3↓	0.3↓
3	M. S. ♂	1	HD	1 (23~24y.o.)	2	26	620	4	4	3	2	180.7	5.0	0.9
4	M. K. ♂	2	HD	1 (9y.o.)	12	21	2100	4	4	4	3	18.5	4.9	0.4
5	K. Y. ♂	4	HD	11 (4~15y.o.)	8	23	370	4	4	2	2	21.8	5.0	0.5
6	J. O. ♂	5	HD	6 (17~23y.o.)	3	26	3600	4	4	—	3	9.0	2.0	4.7
7	K. M. ♂	5	HD	2 (21~23y.o.)	4	27	2600	4	4	3	—	12.0	0.4	1.3
8	N. M. ♂	5	HD	2 (32~34y.o.)	0.8	35	430	4	4	3	3	27.1	2.2	1.0
9	Y. T. ♂	7	HD	2 (17~22y.o.)	8	30	330	3	3	—	2	52.4	2.2	0.3↓
10	M. S. ♀	8	HD	7 (8~15y.o.)	14	29	650	4	4	2	2	52.2	0.3↓	0.3↓
11	A. T. ♀	10	HD	1.5 (14~16y.o.)	5	21	220	4	4	—	3	37.2	3.6	0.4
12	A. H. ♀	14	HD	11 (9~20y.o.)	10	30	840	4	4	3	—	28.1	0.5	0.3↓
13	H. M. ♂	28	HD	1 (32y.o.)	14	47	580	3	4	—	2	10.9	0.3↓	0.3↓
14	M. S. ♂	29	HD	3 (30~32y.o.)	8	40	1450	4	4	3	3	27.5	0.4	1.6
AVE. (±SD)							1095.7 ±998.2					40.5 ±43.2		

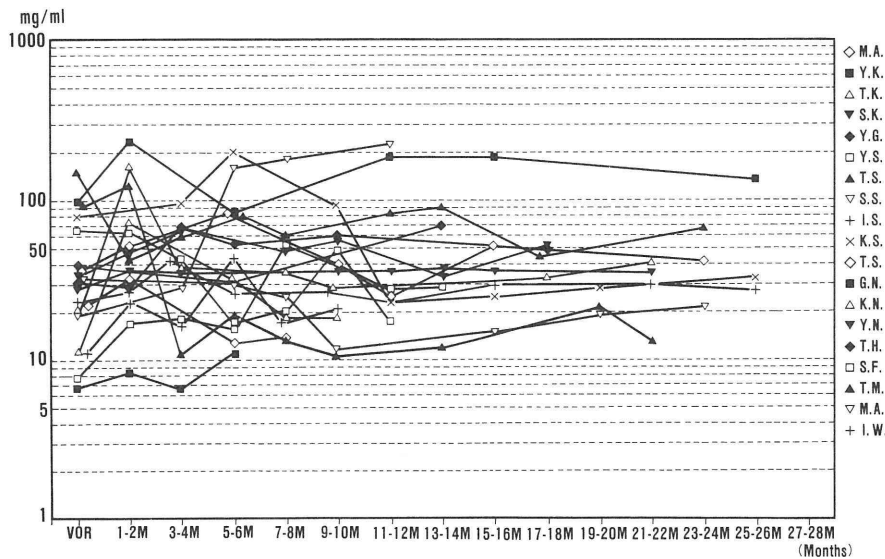


Fig. 15 Change of total IgG4-Ab by H.D. immunotherapy

B) 減感作療法開始前より治療期間中の経時的変化

当院での減感作療法は個々の皮内反応閾値を測定，初回濃度とし 0.05 ml より開始し週 2 回皮下注で 50% 増量する方法を用いた。個々の例でその局所反応が強くみられる前段階の濃度を維持量とし，そ

の後注射間隔を週 1 回，2 週に 1 回，月 1 回とし最長 2 ヶ月まで広げる方法をとった。

減感作療法開始前より測定出来た 19 例の経時的変化を見ると，総 IgG4 は個々の例で異なった変化を示し一定の傾向は認めなかった (Fig. 15)。総 IgE も観察期間中あまり変化は見られなかった<sup>18)</sup>。

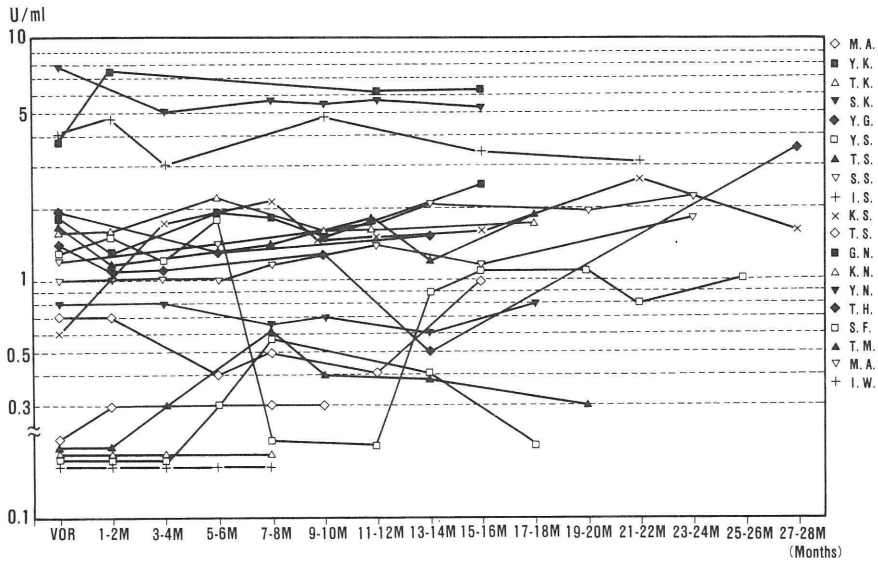


Fig. 16 Change of H.D. IgG4-Ab by H.D. immunotherapy

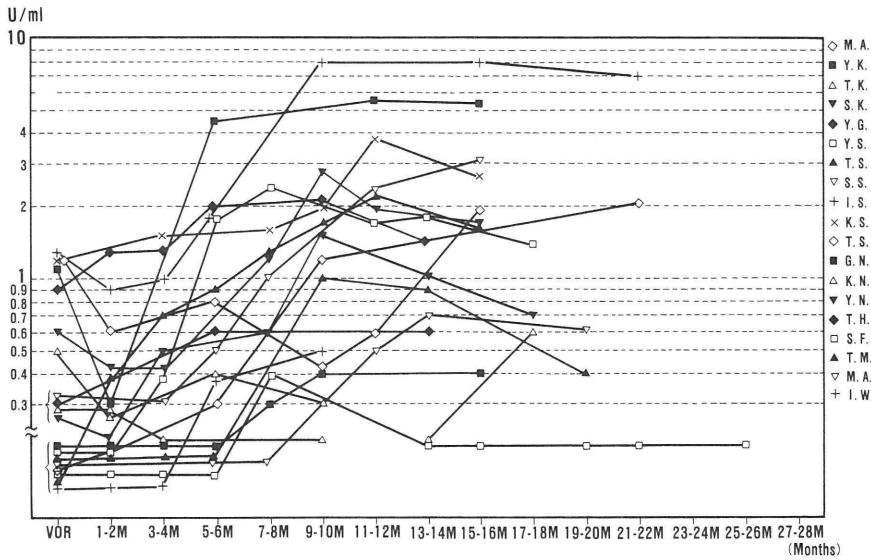


Fig. 17 Change of mite IgG4-Ab by H.D. immunotherapy

特異 IgG4 についてみると、HD 特異 IgG4 は減感作療法期間中特に変化は見られなかった (Fig. 16). ダニ特異 IgG4 は減感作療法開始 3~6 ヶ月経過後多くの例で上昇が見られ減感作療法の治療経過を反映していると思われる (Fig. 17). 特異 IgE については HD, ダニとも一定の傾向はみられず、特にダニ特異 IgE は RAST スコア 4 (PRU 17.5 ↑/ml) のまま推移する例がほとんどであった<sup>18)</sup>.

### V. 考 察

IgG4 の生物物理化学的性質として IgG の 4 個のサブクラスの中では最も少量で IgG 全体の 1~8% を占めるに過ぎない。また、半減期は 21 日、胎盤通過性を有し、Fc 部分はマイクロファージや単球の Fc レセプターとは結合せず、また IgG4 抗体と抗原との免疫複合体は補体を結合しないとされている。ヒトの好塩基球への固着に関しては相反する報告が

みられる。<sup>6)~9)</sup>

アレルギー疾患と IgG4 との関連は 1970 年の Parish の Short-term anaphylactic IgG antibody (IgG-STs) の報告に始まる<sup>1)</sup>。その後、花粉<sup>3)10)</sup> や蜂<sup>11)</sup> の減感作療法により上昇が観察されることより阻止抗体としての IgG4 抗体の役割が注目されるようになった。本邦においては 1981 年頃より中川ら<sup>4)</sup> が IgG4 抗体が阻止抗体として働く報告を行っており、1985 年に中川<sup>12)</sup> がモノクローナル抗ヒト IgG4 抗体を作製し酵素抗体法を用いて測定することが可能となったことより本邦でも普及した。

今回、我々は総 IgG4、HD およびダニ特異 IgG4 の気管支喘息での臨床的役割をみるためにアレルギーの型別で検査時年齢、発症年齢との関連、総 IgE、HD およびダニ特異 IgE との関連、ステロイド依存に有無との関連について検討した。

総 IgG4 は健常人と比べアトピー型で基準値を越える例が少し多いが、検査時年齢、発症年齢ではやや異なった傾向を示したが明確なものではなかった。総 IgE はアトピー型では非アトピー型に比べ明らかに高値例が多かったが総 IgG4 はその傾向はみられず、総 IgG4 と総 IgE との相関もなく今回の結果からは気管支喘息での臨床的意義は明らかでなかった。

特異 IgG4 抗体をみると、HD 特異 IgG4 は健常人に比べアトピー・非アトピー型とも上昇が多いが、年齢では 15 歳以下発症のアトピー型のみに有意に上昇例が多く、HD 特異 IgE の高い例がやや高い傾向にあった。ダニ特異 IgG4 は非アトピー型で上昇する例は少なく、アトピー型に有意に上昇例が多くみられ、15 歳以下発症例でその傾向がみられ、またダニ特異 IgE の高い例でその傾向が HD 特異 IgG4 に比べより顕著であった。

アトピー型で HD、ダニ特異 IgG4 とともに発症年齢の若い例が比較的高値を示していることは、小児期よりの長期の抗原曝露との関連が考えられ、またダニ特異 IgE とダニ特異 IgG4 との抗体価が関連していることより、その抗体産生系に共通の因子が関与していると考えられる。

非アトピー型の一部で HD 特異 IgG4 の上昇を示す例がみられたが、検査時に用いた HD はダニを含む多種アレルギーの混合物であり、HD 特異 IgE はファルマシア社製を、HD 特異 IgG4 の測定には鳥居薬品製を用いたことより、含まれるアレルギーの

差異が影響した可能性も考えられる。

気管支喘息の病態との関連をステロイド依存有無より検討したが、アトピー型、非アトピー型ともに総 IgG4、特異 IgG4 とともにステロイド依存の有無による差はなく、気管支喘息の難治化要因の一つである遅発型喘息との関連からみると、Gwynn<sup>13)</sup> の IgG4 抗体と遅発型喘息との関連ありとの報告よりは、Lee<sup>14)</sup>、中川<sup>15)</sup>、伊藤<sup>16)</sup> の否定的報告を支持する成績であった。

減感作療法との関連では HD 減感作療法の進行に伴い、ダニ特異 IgG4 が次第に上昇する傾向が観察され、中川の報告<sup>17)</sup> と一致する、しかし、上昇がみられない例も一部みられ反応性の個体差については遺伝的背景因子を含め検討中である<sup>18)</sup>。

減感作療法で上昇する IgG4 は阻止抗体として働くと思われるが、自然感作による IgG4 との異同については依然不明であり subtype の可能性<sup>19)</sup> および組織固着性の違い<sup>20)</sup> も指摘されている。IgG4 抗体の subtype 別のモノクローナル抗体が作成されれば、その異同についてさらに明確な解答が得られるものと考えられる。

## VI. 結 語

1) 総 IgG4 は健常人に比しアトピー型気管支喘息で上昇する例がわずかに多いがアトピー型・非アトピー型間での差はみられない。

2) 総 IgG4 の検査時年齢による差は健常人ではほとんどみられないが、アトピー型、非アトピー型気管支喘息とも加齢でやや低下する傾向にある。総 IgE はアトピー型では IgG4 とおなじく加齢で低下する傾向があり、総 IgG4 に比しやや強くみられるが、非アトピー型では総 IgE は逆に加齢でやや増加の傾向がある。

3) 総 IgG4 の発症年齢による差はアトピー型で発症年齢が高くなると低下する傾向にあり、総 IgE も同様である。しかし、非アトピー型では逆に発症年齢が高くなると総 IgG4 は軽度上昇する傾向にあり、また総 IgE もわずかに上昇する傾向にある。

4) 総 IgG4 と総 IgE との関連ではアトピー型・非アトピー型とも総 IgG4 が高い例で総 IgE もやや高い傾向にある。

5) HD 特異 IgG4 は健常人に比しアトピー型・非アトピー型とも基準値を越える例が多く、アトピー型では 15 歳以下発症例でその傾向が強くみられた。

また、HDのRASTスコアの高い例がやや高い傾向にあった。

6) ダニ特異IgG4は健康人に比しアトピー型にのみ基準値を越える例が有意に多く、15歳以下発症例で高い傾向にあった。また、ダニのRASTスコアの高い例が有意に上昇していた。

7) ステロイド依存型気管支喘息で総IgG4、HDおよびダニ特異IgG4の分布はステロイド非依存例と特に差異はみられなかった。

8) 減感作療法の影響は過去に施行された例ではHD、ダニ特異IgG4の上昇例が多くみられた。また、減感作開始例では減感作療法が進むにつれて多くの例でダニ特異IgG4は上昇するが、一部変化のみられない例もある。総IgG4、HD特異IgG4は一定の傾向を示さなかった。

稿を終わるにあたり、終始御指導、御校閲下さいました東京医科大学内科学教室伊藤久雄教授、本研究に多大な御協力をいただいた当教室アレルギー一班の諸先生方、本研究の測定に御協力頂きましたSRL株式会社RI部鈴木康弘研究員をはじめ同部研究員の皆様に深謝致します。

なお、本論文の主旨は第37回日本アレルギー学会総会、第85回日本内科学会講演会、13th International Congress of Allergology & Clinical Immunologyにて報告した。

## 文 献

- Parish, W.E.: Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* **2**: 591~592, 1970
- Stanworth D.R. & Smith, A.K.: Inhibition of reagin-mediated PCA reaction in baboons by the human IgG4 subclass. *Clin. Allergy* **3**: 37~41, 1973
- Van der Giessen M., Homan, W.L. & Van Krenebeck, G.: Subclass typing of IgG antibodies formed by grass-pollen allergic patients during immunotherapy. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* **50**: 625~640, 1976
- 中川武正: 即時型アレルギーとIgG4抗ヒトIgG4による好塩基球へのIgG4の固着の有無の解析. *アレルギー* **30**(4): 206~212, 1981
- Nakagawa, T. et al: IgG4 antibodies in patients with housedust-mite-sensitive bronchiale asthma.: relationship with antigen-specific immuno-therapy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **71**: 122~125, 1983
- Vijay, H.M. & Prelmutter, L.: Inhibition of reagin-mediated PCA reaction in monkeys and histamin release from human leukocytes by human IgG4 subclass. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **53**: 78~87, 1977
- Nakagawa, T., Stadler, B.M. & de Weck, A.L.: Flow cytometric analysis of human basophil degranulation. II. Degranulation induced by anti IgE, anti IgG4 and the calcium ionophore A 23187. *Clin Allergy* **11**: 21~30, 1981
- Fagan, D.L., Slaughter, C.A., Capra, J.D.: Monoclonal antibodies to immunoglobulin G4 induced histamine release from human basophil in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.* **70**: 399~404, 1982
- Von Toonenberger, A.W. & Aalaberse, R.C.: IgG4 and passive sensitization of basophil leucocyte. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **85**: 432~440, 1981
- Djurup, R., Østerballe, O.: IgG subclass antibody response in grass pollen-allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Allergy* **39**: 433~441, 1984
- Alberse, R.C., Gaag, Van der, R., Leevwen, Van, J.: Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4 restricted response. *J. Immunol.* **130**: 722~726, 1983
- 中川武正他: モノクローナル抗ヒトIgG4抗体の作製とそのEnzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA)への応用. *アレルギー* **34**(5): 277~283, 1985
- Gwynn, C.M. et al: Bronchial provocation tests in atopic patients with allergen specific IgG4 antibodies. *Lancet* **1**: 254~256, 1982
- Lee, T.H. et al: Allergen-specific IgG4 in bronchial asthma. *Lancet* **2**: 1048~1049, 1982
- Nakagawa, T.: The role of IgG subclass antibodies in allergic reactions. *Immunology & Allergy Practice* **9**: 453, 1987
- 伊藤幸治: 難治とIgG subclass抗体(シンポジウム, 難治性喘息の機序). *アレルギー* **35**: 579, 1986
- Nakagawa, T.: IgG subclass changes in response to desensitization. *Monogr. Allergy* **19**: 253~261,

1986

- 18) 松井久美子他: 気管支喘息減感作療法中および後のダニ特異 IgG4 抗体の変化について. アレルギー 40 (3) : 392, 1991
- 19) Stanworth, D.R.: Immunochemical aspects of human IgG4. Clin. Rev. Allergy 1: 183~195, 1983
- 20) Stanworth, D.R. Human IgG subclass: Structure

and properties. Proceeding of the XII International Congress of Allergy and Clinical Immunology (edited by Reed, C.E.) The C.V. Mosby Co. pp54~57, 1986

(別刷請求先: 〒 160 新宿区新宿 6-7-1

東京医科大学内科学教室第 3 講座 新妻知行)