

寄生虫疾患における抗 IgE 自己抗体

—肺吸虫症および鉤虫症について—

千葉大学医学部第二内科

縄田泰史 小池隆夫 堤 明人

富岡玖夫 吉田 尚

慈恵医大寄生虫

渡辺直熙 小林昭夫

慈恵医大小児科

城 宏輔

国立柏病院内科

野崎忠信

肺吸虫症 5 例, 鉤虫症 8 例の寄生虫疾患 13 例につき血清中の抗 IgE 自己抗体を固相酵素抗体法を用いて測定した。その結果 13 例中 7 例の 53.9% に本自己抗体が検出された (肺吸虫症の 40%, 鉤虫症の 62.5%)。抗体価は 48.4 ± 89.7 unit と高く, 正常群との間には著明な有意差 ($p < 0.001$) が認められた。しかし肺吸虫症群と鉤虫症群との間には有意差が認められなかった。また抗 IgE 自己抗体価と血清総 IgE 値との間には相関が認められたが, 好酸球数, Fc ϵ レセプター数, CD4/CD8 比については特別な関連は認められなかった。治療後の経過で採血し得た肺吸虫症の 2 例の血清総 IgE 値と抗 IgE 自己抗体価の経時的变化を検討したところ, 抗 IgE 自己抗体は病初期に高値であるが, 治療経過とともにしだいに低下し, 総 IgE 値の低下に先行して正常化する傾向がみられた。

Key words: anti-IgE autoantibody — IgE — parasite

緒 言

IgE は I 型アレルギー反応において重要な役割を果たす免疫グロブリンであり, 各種アレルギー性疾患では抗原特異的な IgE が増加している。アトピー型気管支喘息やアトピー性皮膚炎では血清総 IgE 値は高値を示すことが知られているが, 我々はこれら患者血清中に IgE に対する自己抗体と考えられる抗 IgE 自己抗体が高率かつ高値に存在することを報告してきた^{1)~3)}。

アトピー性疾患以外で IgE が増加する疾患として寄生虫感染症が良く知られている。そこで本疾患患者血清中の抗 IgE 自己抗体について検索したので報告する。

材料と方法

〔血清〕肺吸虫症 5 例 (ウェステルマン肺吸虫症 4 例および宮崎肺吸虫症 1 例) および鉤虫症 8 例の合計 13 例, 正常対照群としてはアトピー歴 (家族歴, 既往歴) がなく, 血清総 IgE 値が 100 IU/ml 以下の健常な成人 17 例を対象とした。なお被検血清はすべて -20°C に凍結保存したものを測定直前に室温融解, 高速遠心 ($30000 \times g$, 30 分) した後に測定に用いた。

〔抗 IgE 抗体の測定法〕Nawata ら¹⁾²⁾の開発した固相酵素抗体法によった。すなわち, 精製したヒト IgE 骨髄腫蛋白 (IgE (NS), $20 \mu\text{g/ml}$) を poly-vinyl chloride 製の microtiter plate (Dynatech Lab.) の各ウェルに $50 \mu\text{l}$ 加え, 4°C で一晚インキュベートしてプレートに IgE を結合させた。PBS で 3 回洗浄した後, 10% FCS 加 PBS $200 \mu\text{l}$ を加えて室温で 2 時間反応させ, IgE 結合部以外のウェルの壁をブロックした。PBS で 5 回洗浄後, 検体として 10 倍希釈した被検血清 $50 \mu\text{l}$ を加え 22°C で一晚インキュベートした。次に 0.05%

Received: November 20, 1987

Accepted: February 1, 1988

Abbreviations: CD cluster of differentiation;
FACS fluorescence activated cell sorter; PBS
phosphate buffered saline

Tween 20・PBS (PBS・Tw) で10回洗浄した後, alkaline phosphatase (Sigma Chemical Co.) をラベルしたマウスモノクローナル抗ヒト IgG 抗体 (Wako Chemical Co.) を加え, 室温で1時間反応させた. PBS・Tw でさらに10回洗浄後, 基質として P-nitrophenyl phosphate (Sigma) を加えて発色させ, 吸光度計 Microelisa Auto Reader, MR 580 (Dynatech) を用いて OD 405nm を測定した. 被検血清の IgE 結合活性は, プレートに IgE を結合させない場合の値および検体を加えない場合の値を background として差し引いて算出した. なお各実験は triplicate で行い 2 回以上の実験結果の平均値を測定結果とした. 抗 IgE 抗体価としては, IgE 結合活性の高い気管支喘息患者血清を標準血清(原血清濃度を100 unit と設定) とし, その希釈曲線より被検血清の抗体価を算定する半定量法を用いて測定した. なお, 標準血清の抗 IgE 自己抗体は IgG 濃度に換算すると標準血清で100ng/ml であった.

〔リンパ球表面抗原の解析〕リンパ球表面抗原の解析はモノクローナル抗体(抗 CD4 抗体, 抗 CD8 抗体, 抗 Fcε レセプター抗体)を用いて FACS により解析した.

結 果

寄生虫患者群では, 血清総 IgE 値は平均 3151 ± 4620 IU/ml (mean $\pm$ 2SD) と高値であった. 抗 IgE 自己抗体は13例中7例(肺吸虫症の5例中2例, 鉤虫症8例中5例)の53.9%に検出され, その抗体価は 48.4 ± 89.7 unit (mean $\pm$ 2SD) であり正常群(8unit 以下)との間

には著明な有意差($p < 0.001$)が認められた (Fig. 1). また, 血清 IgE 値と抗 IgE 自己抗体価の間には肺吸虫症群と鉤虫症群ともに, 有意な正の相関が認められた ($r = 0.455$, $p < 0.001$). 鉤虫症8例について末梢血リンパ球表面抗原 (CD4, CD8, Fcε レセプター), IgE 値, 好酸球数および抗 IgE 自己抗体価の関係につき検討した. その結果を Table 1 に示した. 抗 IgE 自己抗体価は, No. 4, No. 8 の2例で著明に高く, 血清総 IgE 値と相関が認められたが, 好酸球数, Fcε レセプター, CD4/CD8 比については特別な関連は認められなかつ

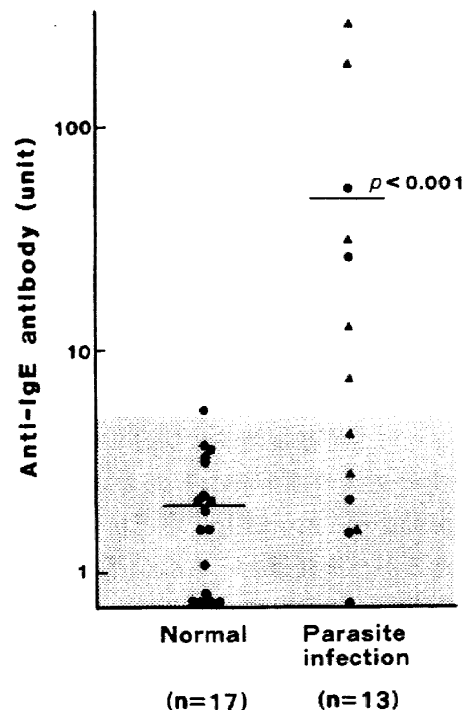


Fig. 1. Levels of anti-IgE autoantibody in sera from 13 patients with parasite infection. Paragonimiasis (●); hookworm (▲)

Table 1 The value of total IgE, anti-IgE autoantibody, numbers of eosinophils, Fcε receptor positive lymphocytes and CD4/CD8 ratio in patients with hookworm infection

Cases	Age	Sex	IgE (IU/ml)	Anti-IgE (Unit)	Eosino (%)	FcεR (%)	CD4/CD8
1	23	F	629	4.2	1	2.2	1.53
2	29	M	4596	12.2	6	6.2	1.63
3	28	F	3390	2.8	10	3.3	1.15
4	25	M	5550	290	9	3.8	1.04
5	22	F	1072	1.6	11	3.0	0.94
6	29	M	3006	31.2	3	4.6	0.45
7	25	F	325	7.5	4	0.6	0.61
8	22	M	18090	195	8	3.1	0.78

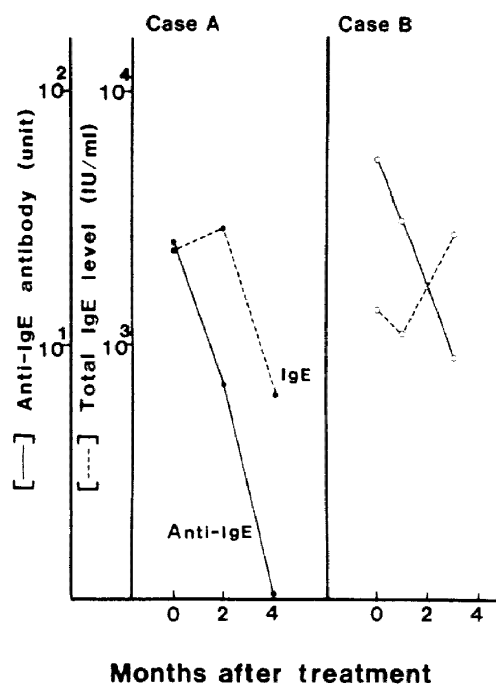


Fig. 2. Changes of the levels of anti-IgE autoantibody and total IgE in sera from two representative patients with paragonimiasis during the course of chemotherapy.

た、Fig. 2 には治療後経時的に採血し得た代表的な 2 例の肺吸虫症患者の血清総 IgE 値および抗 IgE 自己抗体価の変動を示した。抗 IgE 自己抗体価は病初期には高値であるが治療経過とともにしだいに低下し、総 IgE 値の低下にはほぼ平行する傾向がみられた。

考 察

寄生虫感染症（肺吸虫症および鉤虫症）患者血清中に、総 IgE 値の増加にともない、抗 IgE 自己抗体が高率に検出されることを明らかにした。また治療の経過により、特に肺吸虫症においては、血清総 IgE 値の低下にはほぼ平行して抗 IgE 自己抗体価が低下することでも示した。

これまでの著者らの研究から、抗 IgE 自己抗体は IgE isotype 特異的であり、その抗原決定基は易熱性の IgE の C3, C4ドメインの Dε2抗原上に存在すること、また高 IgE 血症を有する患者においては、抗 IgE 自己抗体は免疫複合体を形成して存在することが明らかとなっている^{1)~3)}。

寄生虫感染時の感染抵抗性に関しては、これまで、特異 IgE 抗体、肥満細胞、好酸球などの関与が重要と

考えられていたが、その機序の詳細はいまだ明確ではない⁴⁾。近年、好酸球上には肥満細胞とは異なった Fcε レセプターが存在することも明らかにされており、IgE 抗体を介する障害機序も示唆されている。寄生虫感染症に認められる抗 IgE 自己抗体の生体内における役割は現在のところ不明であるが、このように感染抵抗性に関与している可能性も考えられる。最近の、同系ラットに抗 IgE 自己抗体を誘導することにより、*Nippostrongylus brasiliensis* 感染後に寄生虫の排除が促進されたとの報告⁵⁾や IgE-抗 IgE 抗体複合体がマクロファージを活性化するとの報告⁶⁾、さらには好中球の遊走を阻止するとの報告⁷⁾などは、抗 IgE 自己抗体が感染抵抗性に関与しているということを推察させる。

寄生虫感染個体においては、抗原特異的 IgE のみならず、抗原非特異的 IgE の上昇も認められる⁸⁾。前述したごとく抗 IgE 自己抗体は、isotype 特異的に(イデオタイプ非特異的に)IgE と反応するが、寄生虫感染時に上昇するこれらの抗原特異的もしくは抗原非特異的 IgE と、抗 IgE 自己抗体が免疫複合体を形成し、Fcε を有する各種細胞群を活性し、虫体を排除するのに何らかの役割をはたしている可能性も考えられる。

以上、抗 IgE 自己抗体が寄生虫感染症患者血清中に高率に認められ、病勢の経過とともにその抗体価が推移することを明らかにした。さらにこの抗 IgE 自己抗体が寄生虫の感染抵抗性に関与する可能性についても言及したが、未だ確たる証拠はなく、寄生虫の感染数および感染時期の問題とともに今後検討しなければならない課題と考える。

文 献

- 1) Nawata, Y., Koike, T., Yanagisawa, T., Iwamoto, I., Itaya, T., Yoshida, S. and Tomioka, H.: Anti-IgE autoantibody in patients with bronchial asthma. *Clin. Exp. Immunol.* 58, 348-356, 1984.
- 2) Nawata, Y., Koike, T., Hosokawa, H., Tomioka, H. and Yoshida, S.: Anti-IgE autoantibody in patients with atopic dermatitis. *J. Immunol.* 135, 478-482, 1985.
- 3) Koike, T., Nawata, Y., Tsutsumi, A. and Tomioka, H.: Anti-IgE autoantibody in allergic disorders. *Allergy Today* 2, 4-5, 1987.
- 4) Capron, A., Dessiant, J.P., Capron, M., Ameison,

- J.C. and Tonnel, A.B.: From parasite to allergy: A second receptor for IgE. *Immunol. Today* 7, 15-18, 1986.
- 5) Marshall, J.S., Wells, P.D. and Bell, E.B.: Accelerated elimination of *N. brasiliensis* from the small intestine after auto-anti-IgE induction. *Immunology* 60, 303-308, 1987.
- 6) Rouzer, C.A., Scott, W.A., Hamill, A.L., Liu, F.-T., Katz, D.H. and Cohn, Z.A.: IgE immune complexes stimulate arachidonic acid release by mouse peritoneal macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79, 5656-5660, 1982.
- 7) Ito, S., Shinomiya, K. and Mikawa, H.: Suppressive effect of IgE soluble immune complex on neutrophil chemotaxis. *Clin. Exp. Immunol.* 51, 407-412, 1983.
- 8) Yokogawa, M., Kojima, S., Araki, K., Tomioka, H. and Yoshida, S.: Immunoglobulin E: Raised levels in sera and pleural exudates of patients with paragonimiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 25, 581-586, 1976.

ANTI-IgE AUTOANTIBODY IN PATIENTS WITH PARASITE INFECTION

Yasushi Nawata, Takao Koike, Akito Tsutsumi, Hisao Tomioka and Sho Yoshida
Second Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine

Naohiro Watanabe and Akio Kobayashi
Department of Parasitology, Jikei University School of Medicine

Kosuke Jyo
Department of Pediatrics, Jikei University School of Medicine

Tadanobu Nozaki
Department of Internal Medicine, Kashiwa National Hospital

The anti-IgE autoantibody in the IgG class was detected in 53.9% of 13 patients with parasite infection (2 of 5 paragonimus infection and 5 of 8 hookworm infection), using a solid-phase enzyme immunoassay. The magnitude of the anti-IgE autoantibody is significant between normal controls and patients with parasite infection (48.4 ± 89.7 units, $p < 0.001$). Correlations were noted between the values of anti-IgE autoantibody and the total IgE levels, but no significant relations were observed between the values of anti-IgE autoantibody, and numbers of eosinophils, or Fc ϵ receptor positive lymphocytes or CD4/CD8 ratio.

The levels of anti-IgE autoantibody decreased during the course of disease, particularly evident in the case of paragonimus infection.

The role of anti-IgE autoantibody in the parasite infection was discussed.