

カンジダ喘息の発症機序に関する研究

第2報 カンジダに対する IgE 抗体とアトピー素質との関連について

新潟大学医学部第二内科学教室

月岡一治*

Key words: atopy — *Candida albicans* — IgE antibody

(受付: 7月10日, 1982)

緒言

Candida albicans (以下カンジダ) は気管支喘息 (以下喘息) の主要な抗原の1つであるが, カンジダにより起る喘息の発症機序は十分に解明されていない。著者は, カンジダ以外に抗原が証明されない喘息と室内塵 (ハウスダスト, 以下 HD) 以外に抗原が証明されない喘息について, カンジダと HD に対する IgE 抗体を検索し, カンジダの陽性率は HD にくらべ明らかに低率であることをすでに報告した¹⁾。生活環境中に存在する HD や花粉など種々のアレルゲンに感作されたとき, 容易に IgE 抗体の産生が誘導される素質をアトピー素質と考えると, 前報¹⁾の HD 以外に抗原が証明されない喘息患者はすべてアトピー素質の保有者であり, カンジダ以外に抗原が証明されない喘息患者は大部分がアトピー素質をもたないものである。前報¹⁾の検討でカンジダの IgE 抗体陽性率が HD にくらべ有意に低率であったのは, おもにアトピー素質をもたない患者を対象にカンジダに対する IgE 抗体を検索したためかもしれない。それとも, カンジダ抗原が, アトピー素質をもつものにも, もたないものにも, 本来 IgE 抗体の産生を誘導しにくい抗原であるためかもしれない。そこで, このたびはアトピー素質をもつ患者だけを対象に, カンジダに対する IgE 抗体を検索した。前報¹⁾の成績と比較し, カン

ジダに対する IgE 抗体の陽性率がアトピー素質をもつ患者ともたない患者とで異なるかどうかを検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象: 新潟大学第二内科外来および白根健生病院内科外来を受診した喘息患者に問診とアレルゲン皮内テストを施行し, 即時型反応陽性抗原について吸入誘発試験 (bronchial provocation test, 以下 BPT) を施行した。即時型反応が陰性で遅発型反応が陽性の抗原もあると思われるが, このたびは検討していない。その結果, HD, 花粉, カンジダ以外の真菌のいずれか1つ以上に対して BPT が陽性であり, Prausnitz-Küstner (以下 PK) 反応と radioallergosorbent test (以下 RAST) のいずれかで IgE 抗体が証明され, さらにカンジダの BPT が陽性である患者31名をえらび対象とした。31名の臨床像は Table 1 に示したが, 全員がカンジダとブロンカスマ・ベルナ以外の何らかの抗原に対して IgE 抗体をもっており, アトピー素質の保有者であると思われる。カンジダの BPT は31名全員 (100%) が陽性で, HD の BPT は24名 (77.4%) が陽性, その他の抗原の BPT は17名 (54.8%) が陽性である。また, 三親等以内のアレルギー性疾患 (喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎) の家族歴は31名中17名 (54.8%) にみられ, 血清総 IgE 値は31名中22名 (71.0%) が500U/ml 以上の高値をしめした。男23名と女8名で, 年齢は15才から65才で, 平均31.5才である。

2. アレルゲン皮内テスト: HD, 花粉 (12種), 食品 (8種), 動物表皮類 (7種), 繊維および雑類 (12種) の1000倍液と, 真菌 (5種: カンジダ, アスペルギル

* 現: 国立療養所西新潟病院内科

Abbreviations: BPT bronchial provocation test; DAR dual asthmatic response; FEV_{1.0} one second forced expiratory volume; FVC forced vital capacity; HD house dust; IAR immediate asthmatic response; IgE immunoglobulin E; LAR late asthmatic response; PK Prausnitz-Küstner; RAST radioallergosorbent test; RIST radioimmunosorbent test

Table 1 Clinical features of 31 patients with bronchial asthma

Case	Age	Sex	Age at onset	Family history of allergy	Immediate skin reaction			IgG (RIST) (U/ml)	RAST score			PK response			Type of response in*** bronchial provocation		
					HD	Cand	Others		HD* (1), (2)	Mite** (2), (1), (2)	Others	HD	Cand	Others	HD	Cand	Others
1	A. A.	m	24	+	+	+	+	151	0, 0, 2, 2	0	0	+	-	ND	IAR	IAR	-
2	T. Y.	m	20	+	+	+	+	850	1, 0, 3, 2	2	0	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
3	Y. F.	m	21	-	+	+	+	2200	3, 2, 4, 4	1	0	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
4	S. T.	m	22	+	+	+	+	500	3, 2, 4, 3	1	0	+	-	ND	IAR	IAR	-
5	A. S.	m	42	+	+	+	+	480	1, 0, 2, 2	0	0	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
6	I. M.	m	34	+	+	+	+	1100	2, 0, 3, 3	2	0	+	+	ND	IAR	IAR	-
7	I. S.	m	4	+	+	+	+	1250	2, 1, 3, 3	1	3	-	-	+	IAR	IAR	-
8	I. S.	f	37	+	+	+	+	1550	ND	ND	ND	+	+	-	IAR	IAR	-
9	T. M.	f	42	+	+	+	+	1120	ND	ND	ND	+	+	+	IAR	IAR	-
10	K. T.	f	22	+	+	+	+	380	ND	ND	ND	+	+	-	IAR	IAR	-
11	N. M.	m	19	+	+	+	+	>4000	ND	ND	ND	+	+	+	IAR	IAR	-
12	U. K.	m	15	+	+	+	+	1420	ND	ND	ND	+	+	+	IAR	IAR	-
13	S. D.	m	34	-	+	+	+	340	ND	ND	ND	+	+	-	IAR	IAR	-
14	Y. T.	m	65	-	+	+	+	2550	1, 0, 2, 2	0	1	-	-	-	IAR	IAR	-
15	Y. K.	m	23	-	+	+	+	1700	ND	ND	ND	+	+	-	IAR	IAR	-
16	S. N.	m	26	+	+	+	+	1500	ND	ND	ND	+	+	-	IAR	IAR	-
17	T. K.	m	26	+	+	+	+	580	2, 1, 3, 3	0	0	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
18	A. O.	m	23	-	+	+	+	360	2, 0, 3, 3	0	0	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
19	K. Y.	m	52	-	+	+	+	2000	2, 2, 3, 3	3	0	+	+	ND	IAR	IAR	-
20	O. M.	m	38	-	+	+	+	800	2, 0, 3, 3	0	0	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
21	S. Y.	m	45	-	+	+	+	670	2, 0, 0, 3	0	0	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
22	K. T.	m	19	+	+	+	+	1335	3, 2, 4, 3	2	2	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
23	O. H.	m	33	+	+	+	+	1200	2, 0, 3, 3	0	1	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
24	M. N.	f	39	+	+	+	+	1740	2, 0, 3, 3	2	0	+	+	ND	IAR	IAR	-
25	I. T.	m	29	+	+	+	+	2000	ND	ND	ND	-	-	+	IAR	IAR	-
26	T. Y.	f	26	+	+	+	+	395	ND	0	ND	-	-	+	IAR	IAR	-
27	N. N.	m	15	-	+	+	+	850	2, 2, 3, 2	0	2	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
28	F. K.	f	29	-	+	+	+	195	ND	ND	ND	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
29	K. E.	f	48	-	+	+	+	355	ND	ND	ND	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
30	S. M.	f	51	-	+	+	+	480	ND	ND	ND	ND	ND	ND	IAR	IAR	-
31	I. T.	m	33	-	+	+	+	>4000	ND	ND	1	ND	ND	ND	IAR	IAR	-

HD : house dust. Cand : *Candida albicans*. * HD(1) : Greer Labs. * HD(2) : Hollister-Stier Labs. ** Mite(1) : *Dermatophagoides pteronyssinus*.** Mite(2) : *Dermatophagoides farinae*. *** IAR : immediate asthmatic response. DAR : dual asthmatic response. LAR : late asthmatic response.

ND : not done.

ス、アルテルナリア、ペニシリウム、クラドスポリウム)の10000倍液(以上いずれも鳥居薬品製)を使用した。ブロンカスマ・ベルナ(スイス血清ワクチン研究所製)は10倍液を使用した。いずれも0.02mlを皮内注射し、15分後に膨疹と発赤の直径を測定した。陽性判定基準は石崎ら²⁾の基準に従い、膨疹が9mm以上、または発赤が20mm以上を陽性とした。

3. BPT (bronchial provocation test): 全員入院し、無発作の日に施行した。気管支拡張剤などを使用していた例では、それらの薬剤を中止後、無発作の日に施行した。検査当日は患者のFVC, FEV_{1.0}がほぼ一定になるよう練習させ、胸部聴診上ラ音がなく自覚症状のないことを確認してから、生理食塩水1mlをネブライザーで2分間吸入させた。その後30分間に自覚症状がなく、FEV_{1.0}が吸入前値より10%以上低下しないことを確認してから、当該アレルゲンを用いてBPTを施行した。吸入アレルゲンは鳥居薬品製のアレルゲンの凍結乾燥末を生理食塩水で溶解して用いた。アレルゲン液1mlをネブライザーで2分間吸入させ、直後、5, 10, 20, 30分後および1, 2, 3, 5, 7時間後にFVC, FEV_{1.0}を測定し、自覚症状と胸部ラ音の有無も同時に調べた。以後24時間後まで、随時同様の検査を行った。判定はFEV_{1.0}の値が吸入前値より15%以上低下した場合は陽性とし、それがBPT開始後1時間以内にみられた場合即時型気管支反応(immediate asthmatic response: 以下IAR)、1時間以上たってみられた場合を遅発型気管支反応(late asthmatic response: 以下LAR)として記録した。IARが自然にまたは治療により回復後再びFEV_{1.0}が前値の15%以上低下するか、IARが回復せず数時間以上持続する場合、2相性気管支反応(dual asthmatic response: 以下DAR)として記録した。吸入アレルゲンの濃度はHDが500倍から10倍希釈までのものを、カンジダが1000倍から100倍希釈までのものを、おのおの最高濃度でFEV_{1.0}が15%以上低下しない場合をBPT陰性と判定した。真菌抗原はカンジダに、その他の抗原はHDに準じた濃度でBPTを行った。

4. 血清IgE値: RIST法により、Phadebas® IgEテストキットを用いて測定した。

5. RAST (radioallergosorbent test): Phadebas® RASTキットで測定した。抗HD抗体はGreer社とHollister-Stier社製のHD抗原カップリングペーパーディスクを用い、抗ダニ抗体は*Dermatophagoides pteronyssinus* (以下D.p.)と*Dermatophagoides farinae* (以下D.f.)抗

原カップリングペーパーディスクを用い、抗カンジダ抗体はPharmacia社製の*Candida albicans*抗原カップリングペーパーディスクを用いて測定した。いずれもRASTスコアが2以上のとき、RAST陽性と判定した。

6. PK反応: 当該アレルゲンによる皮内反応が陰性であるrecipientの前腕内側皮内に患者血清を0.1mlずつ注射し、複数のPK siteを作り、24から48時間後にこの部に当該アレルゲンの0.02mlを皮内注射し、15分後に膨疹と発赤を測定した。皮内反応の陽性判定基準²⁾をみたせば、PK反応陽性と判定した。

7. 有意差の検定: χ^2 検定を用いた。

成績

1. 血清IgE値 (Table 2): 症例の重複はあるが、カンジダを抗原とする31名は1227±980U/ml (mean±SD)で、HDを抗原とする24名は1241±867U/mlであり、有意な差はなかった。

Table 2 Comparison between *Candida albicans* (*Candida*)-induced asthma and house dust-induced asthma

	<i>Candida</i>	house dust	Significance
IgE(U/ml)	1227±980* (n=31)	1241±867* (n=24)	N.S.
PK	7/20 (35.0%)	13/17 (76.5%)	$p<0.05$
RAST	5/19 (26.3%)		
	H-S Labs	4/16 (25.0%)	N.S.
	G Labs	12/16 (75.0%)	$p<0.025$
	D.p.	15/16 (93.8%)	$p<0.005$
	D.f.	16/16 (100%)	$p<0.005$

*: mean±SD. NS: no significance.

H-S: Hollister-Stier Labs. G: Greer Labs.

D.p.: *Dermatophagoides pteronyssinus*.

D.f.: *Dermatophagoides farinae*.

2. PK反応 (Table 2): カンジダについては20名中7名(35.0%)が、HDについては17名中13名(76.5%)がPK反応陽性で、HDにくらべカンジダでは有意に低率であった($p<0.05$).

3. RAST (Table 2): カンジダは19名中5名(26.3%)が陽性であった。HDはHollister-Stier社抗原で16名中4名(25.0%)が、Greer社抗原で16名中12名(75.0%)が、D.p.抗原で16名中15名(93.8%)が、

D.f. 抗原で16名中16名(100%)がおのおの陽性であった。カンジダの RAST 陽性率は, Greer 社抗原, *D.p.* 抗原, *D.f.* 抗原を用いた HD の RAST 陽性率にくらべ, おのおの $p < 0.025$, $p < 0.005$, $p < 0.005$ で有意に低率であった。

4. BPT (Table 3): カンジダを用いた BPT で IAR が5名(16.1%), DAR が10名(32.3%), LAR が16名(51.6%)みられた。一方, HD による BPT では IAR が16名(66.7%), DAR が8名(33.3%)みられ, LAR はみられなかった。IAR と LAR とが全く異なった機序で起きると考えるならば, BPT により HD では IAR が, カンジダでは LAR が, $p < 0.005$ で有意に出現した。DAR と LAR とが全く異なった機序で起きると考えるならば, BPT により HD では DAR が, カンジダでは LAR が, $p < 0.01$ で有意に高率にみられた。

Table 3 Types of response after inhalation challenge with *Candida* and house dust

	<i>Candida</i>	house dust	Significance
IAR	5	16	$p < 0.005$
DAR	10	8	
LAR	16	0	

IAR : immediate asthmatic response.

DAR : dual asthmatic response.

LAR : late asthmatic response.

考 案

カンジダにより起きる喘息の発症機序を検討するために, 前報¹⁾ではカンジダ以外に抗原が証明できない症例と HD 以外に抗原が証明できない症例を対象とし, 臨床像を比較した。その結果, IgE 抗体の検出率は, HD の PK 反応が90.9%, RAST が100%と高率に陽性であるが, カンジダについては PK 反応が27.8%, RAST が13.3%といずれの検出方法を用いても有意に低率であった。生活環境中に存在する種々のアレルゲンに感作されたとき, 容易に IgE 抗体の産生が誘導される素質をアトピー素質と考えると, 前報¹⁾で対象とした HD 以外に抗原が証明されなかった症例は全員がアトピー素質の保有者であり, カンジダ以外に抗原が証明されなかった症例の多くはアトピー素質をもっていなかったということ

ができる。したがって, カンジダに対する IgE 抗体の検索は, おもにアトピー素質をもたない症例を対象に行われたことになる。カンジダがアトピー素質保有者の喘息の原因になったときにも, カンジダに対する IgE 抗体の陽性率が低率であれば, カンジダ抗原はアトピー素質の有無によらずヒトに IgE 抗体を産生させにくい抗原であるということができる。逆に, カンジダがアトピー素質保有者の喘息の原因になると, カンジダに対する IgE 抗体が高率に証明されるのであれば, カンジダによる喘息の発症機序は抗原ではなくアトピー素質の有無により決定されることになる。この点を解明するために, アトピー素質の保有者でカンジダを抗原としてもつ症例を対象にえらび, カンジダに対する IgE 抗体を検索した。

アトピー素質保有者が HD に感作された場合高率に HD に対する IgE 抗体が産生されるので¹⁾, カンジダに対する IgE 抗体が産生されやすいかどうかは HD に対する IgE 抗体陽性率と比較することで検討した。結果は Table 2 に示したが, アトピー患者についてカンジダと HD に対する PK 反応と RAST を施行すると, カンジダの陽性率はいずれも HD のそれにくらべて有意に低率である。前報¹⁾で検討したカンジダ以外に抗原が証明できない喘息患者は, ほとんどが検索した限りでいずれの抗原に対しても IgE 抗体をもたず, アトピー素質をもたないか乏しいと思われる。そこで得られた成績とこのたびのアトピー患者について得られた成績を比較すると Table 4 のようになる。PK 反応と RAST の陽性率には有意の差は認められない。アトピー素質が明らかでない患者にも明らかでない患者にも, カンジダに対する IgE 抗体はおおよそ35%以下にしかみられないようである。そして, カンジダ抗原はアトピー素質の有無によらずヒトに IgE 抗体の産生を起こしにくい抗原であることが考えられる。

また, カンジダによる BPT でみられる IAR, DAR, LAR の頻度は, アトピー素質が明らかでない患者でも明らかでない患者でもほぼ同様である (Table 4)。このことは, 両者においてカンジダに対する IgE 抗体の産生にほとんど差がないという成績を支持しているように思われる。

HD については, 前報¹⁾もこのたびも全てアトピー素質を明らかにもつ患者について検討しており, 2回の検討で総 IgE 値, PK 反応, RAST および BPT の結果に有意の差はみられていない (Table 5)。

Table 4 Comparison between patients with bronchial asthma who are sensitive only to *Candida* and who are sensitive to other allergens as well as *Candida*

	<i>Candida</i> *	<i>Candida</i> **	Significance
IgE	291±281	1227±980	$p<0.001$
PK	5/18(27.8%)	7/20(35.0%)	N.S.
RAST	2/15(13.3%)	5/19(26.3%)	N.S.
BPT			
IAR	5/29(17.3%)	5/31(16.1%)	N.S.
DAR	9/29(31.0%)	10/31(32.3%)	N.S.
LAR	15/29(51.7%)	16/31(51.6%)	N.S.

*Candida** : the bronchial provocation test is positive only for *Candida*.

*Candida*** : the bronchial provocation test is positive for other allergens as well as *Candida*.

BPT : bronchial provocation test.

Table 5 Comparison between patients with bronchial asthma who are sensitive only to house dust and who are sensitive to other allergens as well as house dust

	House dust*	House dust**	Significance
IgE	1455±1243	1241±867	N.S.
PK	10/11(90.9%)	13/17(76.5%)	N.S.
RAST	21/21(100%)	16/16(100%)	N.S.
BPT			
IAR	22/29(75.9%)	16/24(66.7%)	N.S.
DAR	7/29(24.1%)	8/24(33.3%)	N.S.
LAR	0/29(0%)	0/24(0%)	N.S.

House dust* : The bronchial provocation test is positive only for house dust.

House dust** : The bronchial provocation test is positive for other allergens as well as house dust.

カンジダに対する IgE 抗体の産生がアトピー患者と非アトピー患者とで異なるかどうか検討した報告はすくない。Edge ら³⁾は、喘息患者56名(アトピー性33名)とアレルギー性鼻炎患者56名(アトピー性36名)について血清中のカンジダに対する IgE 抗体値を測定し、全体としてアトピー患者と非アトピー患者とで有意の差を認めていない。なお IgE 抗体は、喘息患者とアレルギー性鼻炎患者の1/3が陽性であった。カンジダ抗原は、HD 抗原にくらべ、アトピー素質の有無によらずヒトに IgE

抗体の産生をおこしにくい抗原であると思われるが、アトピーと非アトピーを区別しなければ、PK 反応の陽性率は HD が82.1% (28名中23名, Table 5) であるのにくらべ、カンジダは31.6% (38名中12名, Table 4) である。この違いはさらに多数例を検討した Kurimoto⁴⁾の成績とはほぼ一致している。Kurimoto は、患者をアトピーと非アトピーに区別しない検討で、HD の PK 反応陽性率が78.7% (89名中70名) であるがカンジダのそれは43.9% (66名中29名) であると報告している。

ところで、著者は皮内テストと PK 反応とともに鳥居薬品製の皮内テスト用エキスをを用いたが、BPT は鳥居薬品製の凍結乾燥末を使用し、IgE-RAST は Pharmacia 社など外国製のアレルギーを使用した。いずれも粗アレルギーであり、同一メーカーの製品でも Lot によって major allergen の含有量の差が大きいことが考えられ、おのおのにより得られた成績を比較するには慎重でなければならない。そこで、鳥居薬品製の皮内テスト用エキスをを用いた PK 反応により検出された IgE 抗体と、外国製アレルギーを用いた RAST 法により検出された IgE 抗体とが同じく評価できるかどうか検討した。抗原別にみると、HD は12名に PK 反応と RAST の両方を施行し、9名が一致し、一致率は75.0%であったが、 χ^2 検定では PK 反応陽性者のなかに RAST 陽性者が占める割合が有意に多いとはいえなかった。カンジダは20名に PK 反応と RAST の両方を施行し、16名が一致し、一致率は80.0%であったが、 χ^2 検定では PK 反応陽性者のなかに RAST 陽性者が占める割合が有意に多いとはいえなかった。しかし、HD とカンジダ両抗原の結果を合計すると、PK 反応と RAST の一致率は78.1%で、 χ^2 検定では PK 反応陽性者のなかに RAST 陽性者が占める割合は $p<0.01$ で有意に多いことがわかった。したがって、アレルギーの相違はあるが、本研究での IgE-RAST は PK 反応と同じ効力があるものと思われる。

結 語

カンジダがアトピー素質保有者の喘息の原因になったとき、カンジダに対する IgE 抗体の産生がどうかあるかを検討するために、アトピー素質の保有者でカンジダを抗原としてもつ患者31名をえらんだ。31名のうち24名は HD が重複抗原であった。カンジダと HD に対する

IgE 抗体を検索すると、カンジダは PK 反応と RAST の陽性率が HD のそれにくらべいずれも有意に低率であった。カンジダは、アトピー素質の保有者においても HD にくらべ IgE 抗体が産生されにくい抗原であると考えられた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導をいただきました木下康民名誉教授、荒川正昭教授、近藤有好助教授に深謝します。また、御協力いただきました第2内科呼吸器科各位と白根健生病院広野茂院長に心から感謝します。

本論文の要旨は一部第18回日本胸部疾患学会総会、第28回日本アレルギー学会総会において報告した。

文 献

- 1) 月岡一治：カンジダ喘息の発症機序に関する研究。第1報 臨床像からの検討。アレルギー 30, 919-929, 1981.
- 2) 石崎 達, 荒木英齊, 久津見晴彦：皮内反応の基礎的研究 (1) 即時反応陽性 判定基準及び反応の特質について。アレルギー 10, 307-317, 1961.
- 3) Edge, G. and Pepys, J.: Antibodies in different immunoglobulin classes to *Candida albicans* in allergic respiratory disease. *Clin. Allergy* 10, 47-58, 1980.
- 4) Kurimoto, Y.: Relationship among skin tests, bronchial challenge and serology in house dust and *Candida albicans* allergic asthma. *Ann. Allergy* 35, 131-141, 1975.

STUDIES ON THE MECHANISM DEVELOPING BRONCHIAL ASTHMA DUE TO *CANDIDA ALBICANS*

2. The Production of IgE Antibody Against *Candida albicans* in Atopic Patients with Bronchial Asthma

Kazuharu Tsukioka

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

In order to elucidate the relationship of atopy and the production of IgE antibody against *Candida albicans* (*Candida*), 31 atopic asthmatic patients over 15 year old were studied.

All patients showed positive bronchial provocation test (BPT) with *Candida*. They also had one or more reagins as well as positive BPT against other allergens such as house dust (24 patients), pollens, molds except for *Candida* and so on. In BPT with *Candida*, 51.6% of the patients showed late asthmatic response and only 16.1% immediate asthmatic response. On the other hand, in BPT with house dust, 66.7% of the patients showed immediate asthmatic response, while no one showed late asthmatic response.

IgE antibody was detected by Prausnitz-Küstner (PK) reaction and radioallergosorbent test (RAST). Reactions to both house dust and mite were positive in most of the patients, while considerably fewer patients showed positive reactions with *Candida*.

These results suggest that there is almost no relationship between atopy and the production of IgE antibody against *Candida*, although IgE antibody against house dust is clearly related to atopy.