

〔原 著〕

室内塵ダニ喘息における IgE 濃度, 末梢血白血球からの ヒスタミン遊離及びヒスタミン, アセチルコリンの 組織の反応性に及ぼす加齢の影響

国立相模原病院リウマチ・アレルギー臨床研究部

前田裕二 安枝 浩 油井泰雄 信太隆夫

室内塵喘息について, IgE 濃度, 末梢血白血球からのヒスタミン遊離能及び化学伝達物質への組織の反応性に及ぼす加齢の影響を検討し, 以下の成績を得た. 高齢者群では非特異的 IgE, および室内塵-ダニ特異的 IgE 濃度は若年群に比べより低値を示した. ダニ粗抗原, HD 及び抗 IgE 抗体刺激による白血球からのヒスタミン遊離の反応の程度も低下し, そのうち HD 刺激による変化においては特に高齢者群では若年者群に比べ有意に低下していた. これとは対照的にヒスタミンによる皮内反応, アセチルコリンによる気道の反応性には変化はみられなかった. さらにこれらの変化は喘息の発症年齢にも影響を受けなかった.

ダニに対する特異的 IgE 濃度が低値を示す例は, 特異的 IgE そのものが低いのであって特異的 IgG4 が高いためではなかった. このことから, 高齢者に外因型喘息が少ないという事実は, 加齢により特異的 IgE 濃度が低下するためであり IgG4 が増加するためではないと考えられた.

Key words: aging — histamine release — house-dust-mite asthma — IgE — intra-dermal skin test

はじめに

対象と方法

気管支喘息患者の加齢に伴う総 IgE 値, 特異的 IgE 値, さらにアセチルコリン(Ach)に対する気道の感受性などの変化について, 個別には報告されているが全体をまとめて検討したものは少ない. 著者らは, 外因型喘息の加齢に伴う変貌の全容を把握するために, 室内塵及びダニが主要なアレルゲンである気管支喘息(HD 喘息)を対象とし, IgE 濃度, 末梢白血球からのヒスタミンの遊離能, ケミカルメディエーターに対する組織の反応性について検討した.

検討対象の必須条件は室内塵(HD)に感作されている可能性があり(皮内試験が偽陽性以上), かつ減感作未施行の16歳以上のHD喘息例である. 次ぎの項目A, Bにより異なる条件を付加した例を対象とした.

A. HD が確実なアレルゲンと考えられる患者群についての検討

HD RAST スコア ≥ 2 , もしくは HD による吸入誘発試験が陽性の507名を対象とし, 以下の三点について検討した.

1. 各年齢群における以下のパラメーターの変化の検討

1) IgE 濃度: 総 IgE 値 (PRIST), HD, ダニ (DF あるいは DP, 以下 MT) に対する IgE RAST 値.

2) 他の免疫グロブリン濃度: IgG, IgA, IgM (ネフロメトリー法).

3) ケミカルメディエーターへの組織の反応性:

① ヒスタミン皮内試験: 二塩酸ヒスタミン(和光純薬工業) 5×10^{-6} mg/ml を 0.02 ml 皮内注し15分後に測定. 膨疹, 発赤の平均直径の二乗により求めた相対的

Received: August 7, 1987

Accepted: September 22, 1987

Abbreviations: Ach Acetylcholine; DF *Dermaphagoides farinae*; DP *Dermatophagoides pteronyssinus*; HD house dust; IgA immunoglobulin A; IgG immunoglobulin G; IgM immunoglobulin M; MT mite; PRIST paper radioimmunosorbent test; RAST radioallergosorbent test

面積を指標とした。

② 気道過敏性：Achによる吸入誘発試験は日本アレルギー学会による標準案¹⁾に準拠した。

2. 罹病期間の長短による上記パラメーターの変化の検討

検査時年齢50歳以上を対象とし、その喘息発症年齢により若年発症群(30歳以下に発症)と高年発症群(50歳以上に発症)の2群に分け、1と同様のパラメーターを検討した。若年発症群は男性9名、女性17名の26名、検査時平均年齢は56歳、平均発症年齢は15歳である。従って平均罹病期間は41年間となる。

高年発症群は男性19名、女性19名の38名、検査時年齢は62歳、平均発症年齢は58歳であり、平均罹病期間は4年間であった。

3. ヒト白血球からのヒスタミン遊離へ及ぼす加齢の影響

HDあるいはMT RASTスコアが2以上の例を対象とし、若年群(≤ 30 歳)、高年群(≥ 46 歳)の当該アレルギーに対するヒスタミン最大遊離率(reactivity)、25%の遊離率を示す時の刺激因子濃度(25% sensitivity, ng/ml)を検討した²⁾。

刺激因子はMT粗抗原、HD(トリイ社製)、anti-IgEを用い、最終調整時での最低濃度はそれぞれ100, 10, 0.1ng/mlである。それぞれ10倍系列で5段階のより濃い濃度を設定し各濃度におけるヒスタミン遊離率を測定した。

白血球はヘパリン加末梢血より比重遠心、洗浄してこれを得、 2×10^6 個/mlに調整した。得られたヒスタミン遊離率により5段階濃度の曲線を描いた。この曲線から求められる次の2つを標的細胞の反応性の指標として用いた。

1) 最大遊離率(reactivity)：これは添加因子の5段階濃度から得られた曲線により明瞭に最大遊離率が求められたもののみを対象とした。すなわち最高濃度において最大の遊離率を示したものは除外した。

2) 25% sensitivity：25%遊離率が求められたものは全て対象とした。

B. IgE RAST陰性例の度数分布とIgG, IgG4 RAST値の変動の検討

1. 加齢に伴う特異的IgE濃度の推移をより明らかにするために、皮内試験偽陽性以上の集団(HDに感作されている可能性がある)と仮定)を対象とし男女各200名を無作為に抽出し、各年齢群におけるHD, MTに対する各RASTスコアの度数分布を検討した。

2. 加齢とIgE RAST陰性例のIgG, IgG4 RAST値になんらかの関係があるか否かを検討した。すなわちMTに対するRASTスコア0の例を対象としこれを若年群(≤ 30 歳)、高年群(≥ 46 歳)の2群に分けMTに対する特異的IgG4, IgGをビーズ法により抗ヒトIgG4モノクローナル抗体(シオノギ社製)を用い測定した³⁾。合わせてIgE RAST高値例(スコア4)の群についても測定した。特異的IgGはダニに対し高力価のIgG RASTを示す当施設のプール血清を対照としこれとの比較値により表示した。

成績

A. HDが確実なアレルゲンと考えられる気管支喘息例において以下の成績を得た。

1. 各種パラメーターの変化

1) 発症年齢の度数分布：発症年齢が確認できた407例を対象とし、その度数分布を検討した。Fig. 1に示すように男女共に年齢分布は同様なパターンを示し、2-3, 16-20歳にピークをみる。15歳までに発症した例は男では52%、女では44.5%と内科で扱う喘息例の

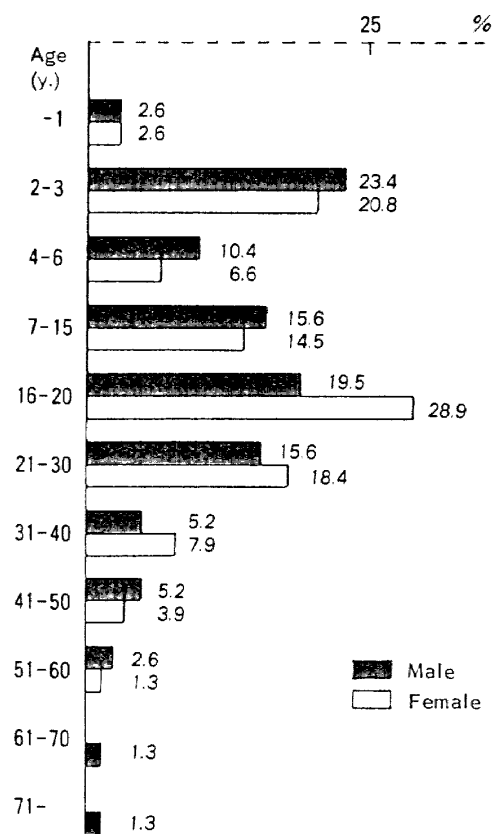


Fig. 1. Frequency distribution of onset age.

約半数例は小児期に発症している（再発，持続例の両方を含む），また15歳以下ではいずれの年代においても女兒に比べ男児の発症率が高く，16-40歳では逆に女性の発症率が高い．すなわち男性は女性に比べ発症年齢が低年齢となる傾向を示した．31歳以後の発症率は男女共に急激に減少していた．この年齢以後に発症する例の割合は男性では全体の13%，女性では15.7%にすぎない．このことから30歳を臨界年齢とし，集団を16-30，31-45，46-60，61歳以上の4群にわけて各パラメーターを検討した．

2) 特異的 IgE 値：(Fig. 2) 男女では異なり，一般的には女性では加齢とともに低下する傾向を示すが，男性では60歳以上の群で再び増加の傾向を示した．HD では女性のみ有意な変化がみられた．すなわち30歳以下の群に比べ31-60歳の群では有意に低下し，61歳以上ではさらに低下していた．しかし MT については HD とは逆の関係，すなわち男性のみに31-60歳の群に有意な低下がみられた．女性は加齢に伴い減少傾向を示したがその差は有意ではなかった．

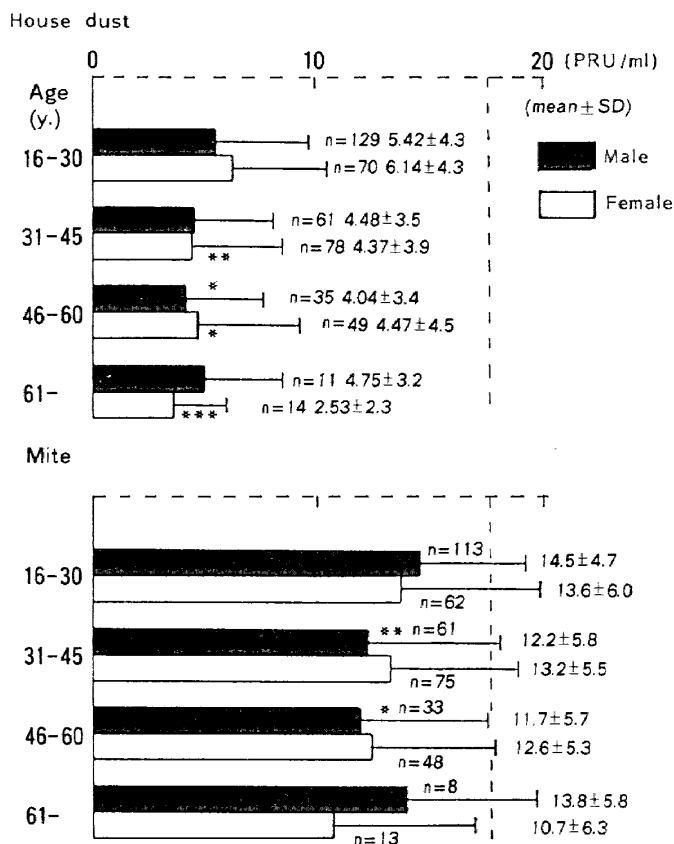


Fig. 2. IgE RAST concentrations to the house dust (upper panel) and the mite (lower panel).

Significance is expressed against 16-30 age group. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

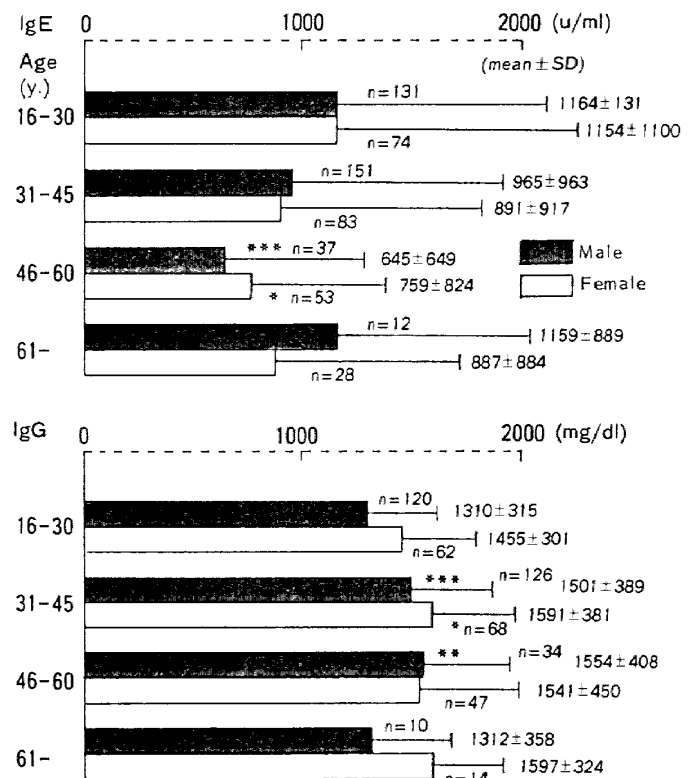


Fig. 3. IgE (upper panel) and IgG (lower panel) concentrations.

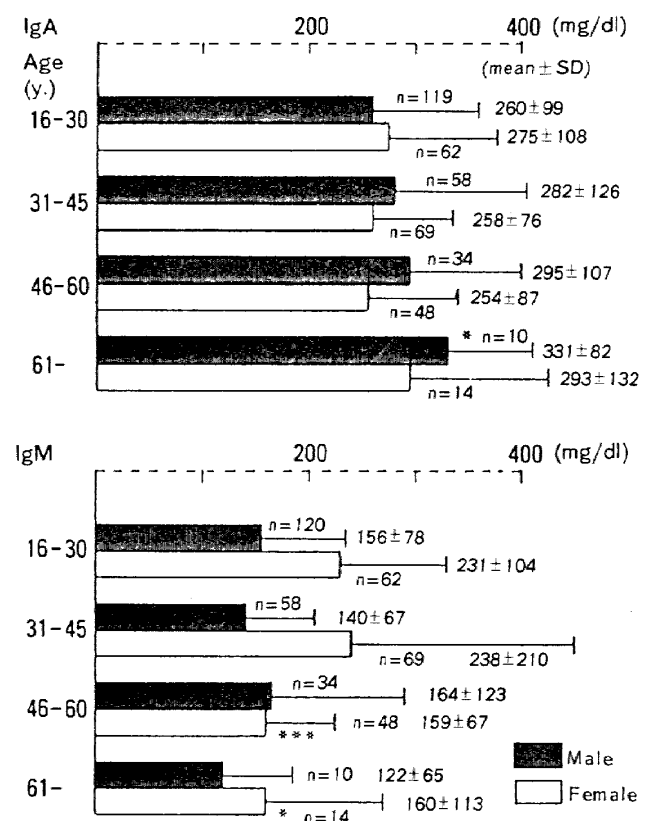


Fig. 4. IgA (upper panel) and IgM (lower panel) concentrations.

3) 総 IgE 値 (Fig. 3 上段): 男女共に46-60歳の群で初めて30歳までの群に比べ有意な低下を示した。特異的 IgE にみられた男性高齢者群の再上昇現象は、総 IgE 値では男女ともにみられた。

4) IgG 値 (Fig. 3 下段): 特に女性では加齢と共に増加する傾向を示したが、30歳までのグループに比べ男性では31-60、女性では31-45歳の群に有意な増加がみられた。

5) IgA 及び IgM 値 (Fig. 4): IgA は加齢と共に上昇する傾向を示したが、女性のみ61歳以上の群ではじめて有意な増加を示した。

IgM (Fig. 4 下段) は女性では46歳以上から低下したが男性にはこのような変化はみられなかった。同一年齢グループにおける男女差を検討すると、16-45歳までの群では有意に女性が男性よりも高値を示した。

6) 組織の反応性の検討:

① ヒスタミンによる皮内反応: Fig. 5 に示すように女性における膨疹反応のみ46-60歳群では31-45歳群に比し反応性が低下した。発赤反応には有意な変化はみられなかった。

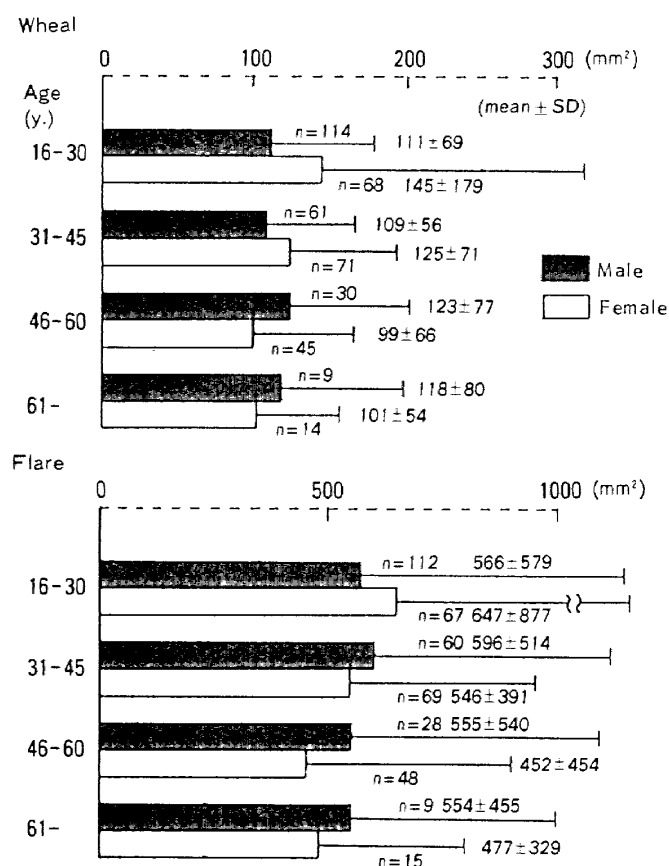


Fig. 5. The area of wheal and flare responses to histamine intradermal test.

② 気道過敏性 (Fig. 6): いずれの年代においても Ach 吸入試験の平均閾値はほぼ同程度であり加齢に伴う変動はみられなかった。

2. 罹病期間の長短が前述のパラメーターに及ぼす影響の検討

1) 特異的 IgE (Fig. 7): HD, MT 共に男性では罹病期間の長さによる差はみられないのに比べ、女性ではいずれも罹病期間が長い群では(発症年齢が若いほど)より高値を示したが、有意な変化ではなかった。

2) IgE 及び IgG 値 (Fig. 8): 総 IgE 値は男性では罹病年数の短い高年発症群では有意に高値を示した。女性では低下の傾向を示したがその変化は有意ではなかった。

IgG 値は罹病年数の長さによっては変化せず、検査時年齢が同じであれば男女とも同レベルであった。

3) ヒスタミン皮内試験による膨疹面積 (Fig. 9 上段) と Ach による吸入誘発試験閾値 (Fig. 9 下段): ヒスタミンに対する反応は男性、高年発症群は若年発症群に比し亢進し、女性では逆に低下していたが有意な

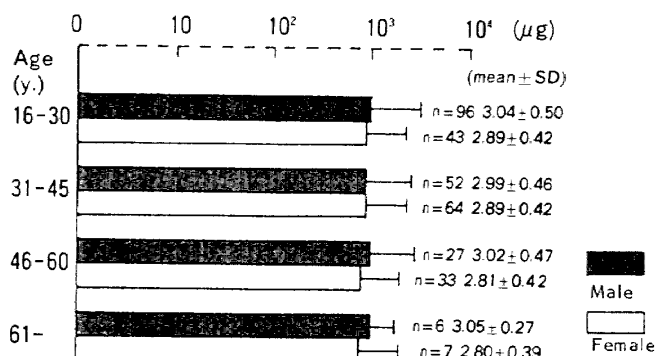


Fig. 6. The threshold of the acetylcholine bronchial provocation test.

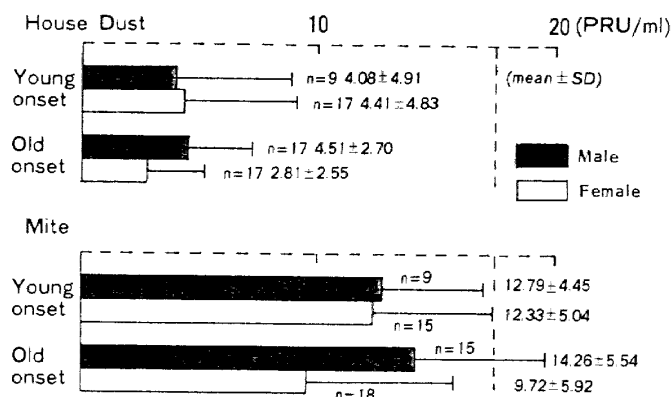


Fig. 7. IgE RAST concentrations to the house dust and the mite in the young onset (under 30 yrs) and the old onset (over 50 yrs) groups.

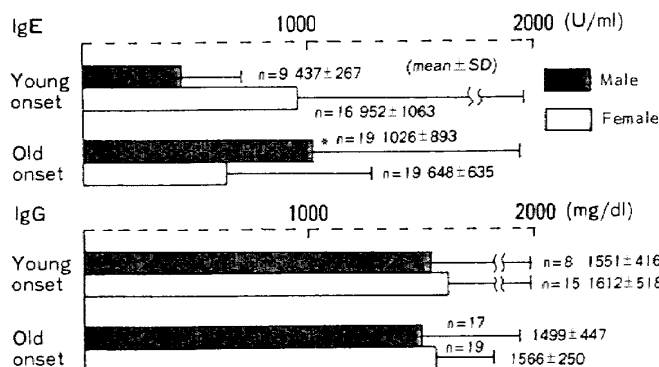


Fig. 8. IgE and IgG levels of the young onset and the old onset groups.

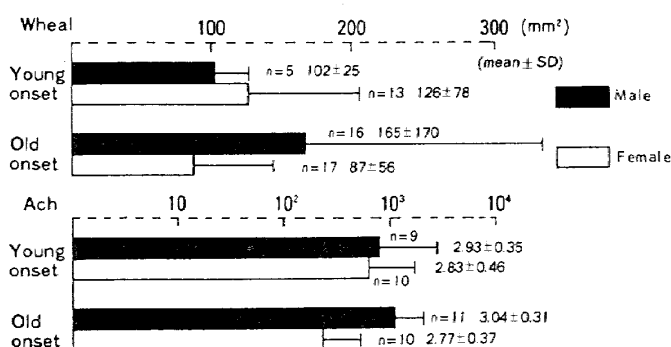


Fig. 9. The area of wheal response to the histamine intradermal test (upper panel) and the threshold of the acetylcholine bronchial provocation test (lower panel) in the young and the old onset groups.

変化ではなかった。Ach 閾値については高年発症群の男性では閾値は上昇し、女性では閾値は低下する傾向を示したがその差は有意ではなかった。以上の1, 2の成績をまとめると、性差と多少の例外はあるものの、加齢に伴いIgEの産生能は特異的、非特異的を問わず一般的には減少するが、ヒスタミンに対する皮内反応及びAchに対する気道の反応などケミカルメディエーターに対する組織の反応性には変化はみられなかった。さらに罹病期間の長さもこのようなパラメーターには影響しないという成績であった。

3. ヒト白血球のヒスタミン遊離へ及ぼす加齢の影響

Fig. 10に示すように reactivity, sensitivity 共に高年群ではその反応性は低下する傾向を示した。この傾向はいずれの刺激因子についても同様に認められた。しかし有意な低下はHDを抗原として用いた時の reactivity にみられたのみであった。また25%の遊離率を示す因子濃度は高年群ではいずれも上昇し、刺激

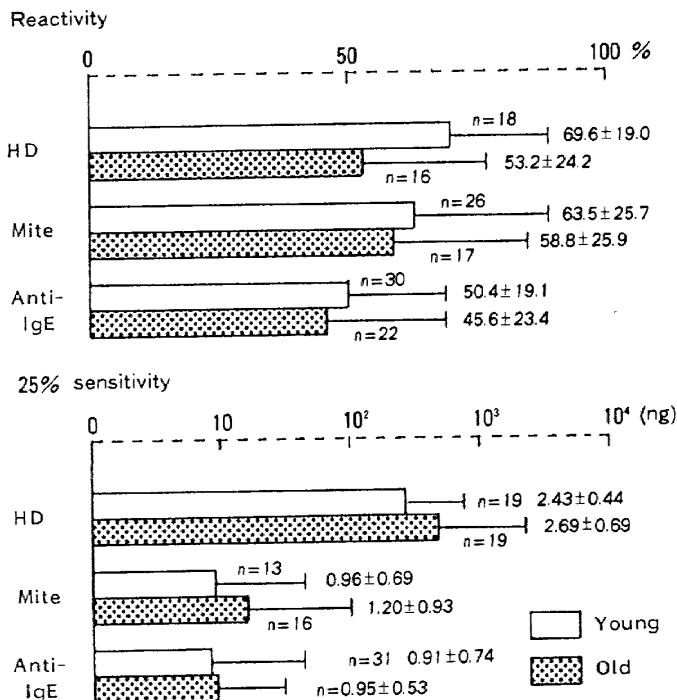


Fig. 10. Histamine release from the human leukocyte in the young (under 30 yrs) and the old (over 46 yrs) age groups.

に対する感受性が低下していたが有意な変化ではなかった。

以上をまとめると、加齢に伴い標的細胞の刺激に対する反応性は一般的には低下すると考えられる。

B. 次に Fig. 1に示すように加齢に伴いHD喘息が減少することが特異的IgGの増加によるためであるか否かについて検討した。

これまで検討してきた対象、すなわちHDがアレルギーであることが確実な例は特異的IgE値が高値であるということを1つの選択条件とした。このため加齢による特異的IgEの低下はこのような集団では正しく反映されていない可能性がある。そこで、HDに感作されていると考えられる集団（皮内試験が偽陽性以上）を母集団として新たに加齢に伴う特異的IgE値の推移を検討した。

Fig. 11は各年齢群における各RASTスコアの度数分布をみたものである。HD, MT共にRASTスコア0を示す例の頻度は31歳以上の群では有意に増加し、実に約半数の例がRASTスコア0を示した。一方RASTスコア高値例（スコア4）の頻度は、30歳以下の群に比べると31歳以上の群では有意に減少していた。

対象とした皮内試験±, RAST陰性例は抗原に反応

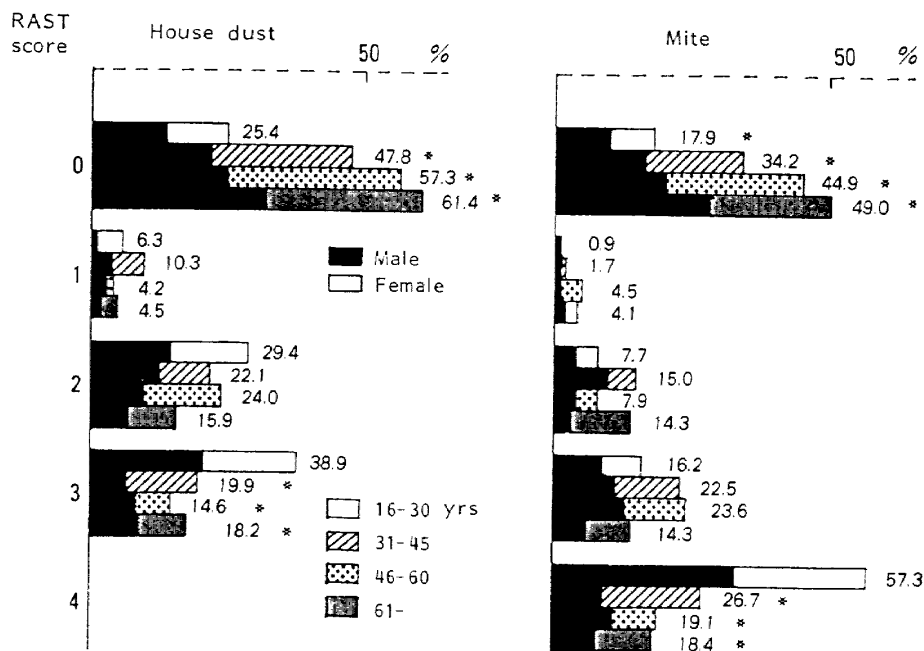


Fig. 11. Frequency distribution of each RAST score in four age groups.

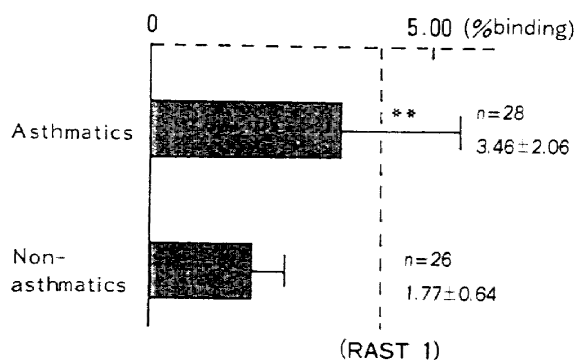


Fig. 12. IgE RAST concentrations to the mite of the asthmatics (mite RAST score 0) and the non-asthmatics.

し得ない集団であり、検討対象としては不適切な可能性がある。この点を確認するためにMTに対するRAST値を非アレルギー者群（健常者群）のそれと比較した。Fig. 12に示すように、RASTスコア0の例でも健常者群と比べ有意に% binding値は高く、この集団はMTに対しアトピー素因を持つと考えられる。その平均値は現在Pharmacia社がRASTスコア1としている対照血清の半分の値に相当していた。

Fig. 13の上段に示すようにRASTスコア0のグループでは高年群（ ≥ 46 歳）と若年群（ ≤ 30 歳）の間には特異的IgG4、G共に有意な差はなかった。すなわち高齢者群に多いRASTスコア0の例は若年者群に比べより特異的IgG4及びIgGが増加するものでは

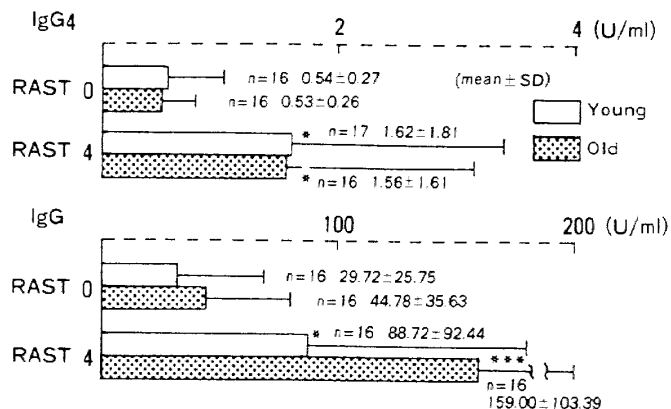


Fig. 13. IgG4 and IgG RAST concentrations to the mite in the young (under 30 yrs) and the old (over 46 yrs) groups.

ない。RAST4の群でもまた年齢による差はみられなかった。しかしIgE RAST高値群と低値群とを比較すると、高年群、若年群共にIgE RAST値が高い群は低い群に比べIgG4、IgG RASTも有意に高かった。

考 察

1. 年齢別発症頻度について

HD喘息の発症年齢度数分布をみると男女ともに好発年齢は二峰性であるが、31歳以降ではその頻度は急激に減少している。日本でもまた欧米でも40歳以後で

は外因型喘息の発症は少なくなるようである⁴⁾。著者らの成績にみられる小児期の発症率は他の内因型も含めた喘息一般についての報告と同じであり⁵⁾⁶⁾、男児では総数の52%、女児では44.5%と男児の発症率が高かった。女性には成人以降にその発症率が高くなるという傾向を示した。女性にはHDに過敏になる性質の発現を遅らせるなんらかの因子があるのか、あるいは男性に小児期に症状発現を促進させる要因などがあるのかもしれない。男児は女児よりもより感染しやすいという報告⁷⁾⁸⁾がある。感染が気管支喘息の発症になんらかの役割を果たしていると考えられている⁹⁾ことを考慮すると、この易感染性が男性がより小児期にHDによる喘息を発症しやすい一因である可能性がある。

前述のように成人喘息の約半数は小児期発症例であった。いかにしてこのような例を成人まで持越さないようにするかが今後の問題であろう。

2. 特異的 IgE, 総 IgE 値について

特異的 IgE 値は HD, MT とともに加齢に伴い低下している。しかしダニについては男性のみ加齢に伴い有意に減少し、女性には有意な変化はみられなかった。Delespesse らは¹⁰⁾ジフテリアトキソイドに対する特異的 IgE の産生量は加齢に伴い低下するとしている。Barbee らも¹¹⁾健常人を対象としたアレルゲンによるプリックテストの報告では20台に陽性率のピークを認め、50歳以上からは低下するとしている。しかし Hanneuse らは¹²⁾ダニについては加齢による低下はみられないとしている。この点は著者らの成績にもみられたように、ダニでは室内塵に比べ測定上限である RAST スコア 4 以上の高値例が多いため差が現れにくかったものと考えられる。しかし彼らも皮膚試験陽性アレルゲン数及び花粉の RAST スコアを指標とすると加齢に伴い前者の減少、後者の低下を認めている。このように加齢に伴い特異的 IgE の産生量は低下すると考えるのが妥当と思われる。しかし著者らの成績で興味深いことに、61歳以上の高齢者群の特異的、非特異的 IgE 値は30歳から60歳までの群にみられた漸減傾向を示さず高値を示している。これら対象例の発症年齢を検討すると高年齢群ほど発症年齢が高かった。このように高年になって初めて発病するような例には IgE 産生の加齢に伴う低下がみられないことから、高年発症群は特異な集団である可能性がある。この点を明らかにするためにはさらに症例を積み重ね検討する必要がある。

総 IgE 値も健常人では加齢に伴い低下するという

報告が多い¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾。しかし Johansson らは¹⁴⁾年齢と総 IgE 値は相関がないとしている。彼の報告は IgE 測定初期のものであるため測定上の精度自体が問題である。アレルギー患者を対象としたものでは Wittig ら¹⁵⁾の報告がある。彼らは健常人では総 IgE のピークが6-15歳にみられ、気管支喘息では同様な年齢に一峰性にみられるが、アレルギー性鼻炎患者ではさらに31-40歳にもみられ二峰性であるという。

総 IgE 値には民族差、性差もある。健常人を対象としたものでは黒人は白人よりも高く¹⁶⁾、女性よりも男性が高いという¹²⁾¹³⁾。しかし外因型の喘息例では総 IgE 値に性差はみられなかったという報告もある¹⁵⁾。

その他、健常人では喫煙により加齢に伴う低下は消失し、禁煙により再び低下し、さらには季節によっても変化するともいわれている¹⁷⁾。これらの報告は、総 IgE 値の変化を検討する際には対象とした集団の背景を充分考慮しなければならないことを示すものである。

3. 他の免疫グロブリン値について

健常人を対象としたものでは IgG は一般に加齢に伴い増加するとされている¹⁸⁾が、著者らの HD 喘息を対象とした成績でも IgG 値は加齢に伴い増加した。親子を対象とした報告¹⁹⁾では気管支喘息群と非アレルギー群では IgG の濃度には年齢による差はないが、その他のアレルギー性疾患（さらにアレルギー性鼻炎も除外したもの）を対象とした場合、非アレルギー群とは差があり有意に低下しているという。しかし検討例数は少なく、年齢別による検討もしていないために結論を出すにはさらに検討が必要である。

IgA 濃度はアレルギーの有無に関係なく加齢と共に増加するという¹⁶⁾。著者らの成績もこの報告とは矛盾しないものであった。IgA は局所免疫に重要な働きをしていることは周知のことでありアレルギー疾患の有無により IgA 濃度に差があるか否かは興味深い。小児期の IgA 濃度はアレルギーの有無による差はなく、唾液中の IgA 濃度もまた有意差はないという¹⁶⁾。しかし IgA 欠損症のように極端に低値な例ではアレルギー疾患を伴うことからアレルギー疾患発症の予防に IgA は重要な役割を果たしていることには疑いがない。

IgM 濃度は健常人と喘息例では差はないが、性差は認められ女性が男性よりも高いという¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾。しかし60歳以後はこのような差は消失するという²⁰⁾。著者らの成績も同様であり、16-45歳までは女性が有意に高いが46歳以上ではその差は消失した。

4. 組織のケミカルメディエーターに対する反応性について

1) ヒスタミンに対する皮内反応: Stoy らによれば ragweed がアレルゲンである喘息, アレルギー性鼻炎の患者では加齢により膨疹反応は低下するが発赤反応は変化しないという²¹⁾. 著者らの測定方法は彼らとは異なるが, 喘息高齢発症群を除きほぼ同様な成績を得た.

2) 吸入誘発試験における Ach の閾値の推移: Hopp らは²²⁾正常例における加齢の変化を検討している. それによると, 15歳以下, 50歳以上ではメサコリンの感受性が高く, 11-15歳では男性が女性より敏感であるという. 著者らの成績では全くそのような変動はみられなかった. 気管支喘息は気道の過敏性を共通した特徴として持つ集団と考えられるため正常例との比較はできないと考えられる.

5. 罹病期間(発症年齢)が及ぼすパラメーターへの影響について

総 IgE 値のみ罹病期間が長い群ほど短い群に比べ有意に低かったが他のパラメーターにはいずれも有意な差は認められなかった. このことは罹病期間に関わらず年齢が同じになれば種々のパラメーターはほぼ一定となるのであろう.

6. 白血球からのヒスタミン遊離へ及ぼす加齢の影響について

著者らは加齢に伴い標的細胞である好塩基球の各種刺激の反応性は低下するという成績を得た. Marone らは²³⁾著者らと同様な方法で健常人について検討し, 加齢により reactivity は亢進するという. しかし動物実験ではヒスタミン遊離能は低下し²⁴⁾²⁵⁾, SRS-A 遊離能も低下すると報告されている²⁵⁾. 加齢に伴い特異的 IgE が低下することに加え標的細胞のケミカルメディエーターの遊離能も低下することは, 喘息発症にとっての攻撃因子の1つがより減弱されるといえる. そして著者らの成績は加齢に伴い外因型喘息が減少するという事実と符号する.

7. 特異的 IgE 値の低下と特異的 IgG4 及び特異的 IgG の関係について

Delespesse らは, 加齢に伴い健常人のジフテリアトキシノイドに対する特異的 IgE 産生能が低下することを報告している. 彼らはこの結果に対し, 減感作療法における同様に IgG の増加が自然に生じているためではないかと考えた¹⁰⁾. この仮説は著者らの成績からは否定的である. すなわち特異的 IgE 値の低下は特

異的 IgG4 の増加を伴わず, さらに特異的 IgG の総量も低値であることから, おそらく IgG3 も増加していないと思われる. すなわち特異的 IgE の低下は特異的 IgG の増加によるものではなく IgE 産生自体が低下していることによる. そしてこの特異的 IgE 産生は特異的 IgG 産生と強く関連していると考えられる. このような特異的 IgG の濃度が特異的 IgE の濃度と強く関連しているという報告はアトピー性皮膚炎の例にもみられる²⁶⁾. Hill らは²⁷⁾小児の外因型喘息例を5年間の経過観察を行い, 臨床経過と特異的 IgE, IgG の推移をみている. 通年性に暴露されるダニの特異的 IgE, IgG は経過良好群ではともに低下し, 経過不良群は増加するという. 彼らの対象は16歳までの子供であり, それ以上の年齢についても同様なことが起こるか否かは不明であるが, この成績は著者らの皮膚試験偽陽性例にみられた特異的 IgE, IgG の結果と一致する. 彼らの報告は特異的 IgE 産生が減感作などのような特別な治療によらずともなんらかの機序により自然に抑制され得るものであることを示している. そして発症年齢の頻度分布のパターンからそのような機序は4-6歳, 30歳以後に生じ易いとも考えられる. 彼らはこのような IgG, IgE 両者の低下は季節性に暴露される rye-grass 喘息には経過良好例でもみられないという. これは, 彼が言うように暴露様式の違いのみによるのか或いは個々のアレルゲンにより反応が異なるのかは検討の必要があろう.

まとめると, 加齢は I 型反応を減弱させる. そしてこのことが加齢に伴い外因型気管支喘息が減少してくるという事実の主因と考えられる. 小児期にみられる“outgrow”と呼ばれる現象の機序はより高年齢時にみられる変化と極めて似ている可能性があり, 全く同じ機序か否かは今後の課題である.

本論文の要旨は第36回日本アレルギー学会総会のシンポジウム, Allergy March にて述べたものである. 発表の機会を与えていただいた江田昭英会長並びに座長の労をとっていただいた岸本 進, 吉田彦太郎, 馬場 実の諸先生にあらためて感謝いたします.

文 献

- 1) 牧野荘平, 小林節雄, 宮本昭正, 信太隆夫, 可部順三郎, 中島重徳: 気管支喘息および過敏性肺臓

- 炎における吸入試験の標準法. *アレルギー* 31, 1074-1076, 1982.
- 2) Siraganian, R.P.: Automated continuous flow system for the the extract and fluometric analysis of histamine. *Ann. Biochem.* 57, 383-394, 1974.
- 3) 安枝 浩, 油井泰雄, 三田晴久, 清水章二, 信太郎夫: 抗原特異的IgG抗体の測定. *アレルギー* 31, 18-28, 1982.
- 4) 堀内淑彦: 分類. "内科シリーズ12. 気管支喘息のすべて"(堀内淑彦編), 南江堂, 東京, pp.60-63, 1973.
- 5) 石崎 達: 疫学. "内科シリーズ. 気管支喘息のすべて"(堀内淑彦編), 南江堂, 東京, pp.14-16, 1973.
- 6) Speizer, F.E.: Epidemiology, prevalence and mortality in asthma. In "Bronchial Asthma, Mechanism and Therapeutics" 1st ed., (Ed. by E.B. Weiss and S.S. Maurice), Little Brown and Company, Boston, pp.44-45, 1976.
- 7) Washburn, T.C., Medearis, D.N. and Childs, B.: Sex differences in susceptibility to infections. *Pediatrics* 35, 57-64, 1965.
- 8) Goble, F.C. and Konopka, E.A.: Sex as a factor in infectious disease. *Trans N.Y. Acad. Sci.* 35, 325-346, 1973.
- 9) 井出宏嗣, 高橋昭三: 感染が大きく関与する喘息. "臨床気管支喘息"第1版(光井庄太郎, 小林節雄, 中村 普編), 金原出版, 東京, pp.66-71, 1985.
- 10) Delespesse, G., Maubeuge, J., Kennes, B., Nicaise, R. and Goverts, A.: IgE mediated hypersensitivity in aging. *Clin. Allergy* 7, 155-160, 1977.
- 11) Barbee, R.A., Lebowitz, M.D., Thompson, H.C. and Burrows, B.: Immediate skin-test reactivity in a general population sample. *Ann. Intern. Med.* 84, 129-133, 1976.
- 12) Hanneuse, Y., Delespesse, G., Hudson, D., Halleux, F. and Jacques, J.M.: Influence of aging on IgE-mediated reactions in allergic patients. *Clin. Allergy* 8, 165-174, 1978.
- 13) Orren, A. and Dowdle, E.B.: The effects of sex and age on serum IgE concentrations in three ethnic groups. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 48, 824-835, 1975.
- 14) Johansson, S.G.O.: Serum IgND levels in healthy children and adults. *Int. Arch. Allergy* 34, 1-8, 1968.
- 15) Wittig, H.J., Berroitt, J., Fillipi, I.D. and Royal, G.: Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 66, 305-313, 1980.
- 16) Grundbacher, F. and Massie, F.: Levels of immunoglobulin G, M, A and at various ages in allergic and nonallergic black and white individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75, 651-658, 1985.
- 17) Burrows, B. and Halonen, M., Barbee, R.A. and Lebowitz, M.D.: The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *Am. Rev. Respir. Dis.* 124, 523-525, 1981.
- 18) Immunological features of asthma (Part II). A report to the Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association 5, 403-416, 1975.
- 19) Grundbacher, F.J.: Human X-chromosome carries quantitative genes for immunoglobulin M levels. *Science* 176, 311-312, 1972.
- 20) Grundbacher, F.J.: High IgM levels in women coincide with reproductive phase. *Experientia* 36, 1360-1361, 1980.
- 21) Stoy, P.J., Johnson, B.R., Wash, G., Gleich, G.J., Mendell, N., Yunis, E. and Blumenthal, M.N.: Aging and serum immunoglobulin E levels, immediate skin test, and RAST. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68, 421-426, 1981.
- 22) Hopp, R.J., Bewtra, D.O.A., Nair, M.M. and Townley, R.G.: The effect of age on methacholine response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76, 609-613, 1985.
- 23) Marone, G., Poto, S., Martio, L.D. and Condorelli, M.: Human basophil releasability. I. Age-related change in basophil releasability. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77, 377-383, 1986.
- 24) Austen, K.F., Bloch, K.J., Baker, A.R. and Amason, B.G.: Immunological histamine release from rat mast cell in vitro; effect of age of cell donor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120, 542-546, 1965.
- 25) Fleisch, J.H., Calkins, P.J. and Hooker, C.S.: Reduction in antigen-induced release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from guinea pig lung with increasing age. *Biochem. Pharmacol.* 27, 2119-2122, 1978.
- 26) Chapman, M.D., Rowntree, S., Mitchell, E.B., Fuenmajor, D.P.D. and Platts-Mills, T.A.: Quantitative assessments of IgG and IgE antibodies to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 72, 27-33, 1983.
- 27) Hill, D.J., Hosking, C.S., Shelton, M.J. and Turner, M.W.: Growing out of asthma: Clinical immunological changes over 5 years. *Lancet* 2, 1359-1362, 1981.

STUDIES ABOUT AGING EFFECTS ON IgE CONCENTRATION, HISTAMINE
RELEASABILITY FROM PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES, TISSUES,
RESPONSES TO HISTAMINE AND ACETYLCHOLINE IN
HOUSE-DUST-MITE ASTHMATICS

Yuji Maeda, Hiroshi Yasueda, Yasuo Yui and Takao Shida

Clinical Research Center for Rheumato-Allergology, National Sagamihara Hospital

We studied the effects of aging on IgE concentration, histamine releasability from peripheral blood leukocytes and the responses of tissues to chemical mediators in the house-dust-mite asthmatics. Our results were as follows:

The concentrations of non-specific and specific IgE to house-dust-mite allergens were lower in the old age group than in the young age group. The grades of histamine releasability from leukocytes stimulated by crude mite, house-dust allergens and anti-IgE antibody were lower in the old age group and significantly lower in the case of house-dust-mite allergens. In contrast to this, we did not find any effects of aging on responses to chemical mediators, namely, skin response to histamine or bronchial response to acethylcholine. Moreover, these parameters were not affected by the onset age of asthma.

The low concentration of specific IgE to mite was due to the low concentration of specific IgE itself and not to the high concentration of specific IgG4. From these results, we have come to the conclusion that the fact that there are fewer extrinsic asthmatics in the old age group than in the young age group is because the concentration of specific IgE decreases and not because the concentration of specific IgG4 increases.
