

小児期におけるスギ花粉感作の研究

第2編 スギ花粉特異 IgE 抗体と特異 IgG4抗体の臨床的検討

埼玉医科大学小児科学教室

高木 学

スギ花粉抗原による減感作療法を受けていない小児340名におけるスギ花粉特異 IgE 抗体 (IgE 抗体) を RAST 法で、及びスギ花粉特異 IgG4抗体 (IgG4抗体) を ELISA 法で測定し、臨床症状との関連性を検討した。

IgE 抗体が RAST score 2以上を示した児が52名 (15%)、IgG4抗体が101mu/ml 以上の児が44名 (13%) だった。IgE 抗体陽性群では陰性群に比べて IgG4抗体値は有意に高かった。スギ花粉症の症状保有率を比較すると、IgE 抗体陰性で IgG4が100mu/ml 以下群では症状保有率は13.3%と低かったが、IgE 抗体陰性で IgG4抗体高値群、IgE 抗体陽性で IgG4抗体低値群、IgE 抗体陽性で IgG4抗体高値群の3群はいずれも50~62.5%で高かった。特に IgE RAST score 4を示した5名、IgG4 201mu/ml 以上を示した6名では全例に症状を認めた。IgE 抗体が低値で IgG4抗体が高値の症例に比較的高い症状保有率を示したことより IgG4抗体が reagenic に作用している可能性が示唆された。

スギ花粉症の診断には IgG4抗体の測定も有用である。

Key words: Japanese cedar pollinosis — sugi specific IgE antibody — sugi specific IgG4 antibody

はじめに

対象及び方法

近年スギ花粉症患者が急速に増加しており、その予防に関しては、各地でのスギ花粉の飛散情報が公開され種々の分野で注目されている。

当教室の萩沢は第33回日本アレルギー学会総会において、スギ花粉抗原の皮内反応陽性率が急激に増加していると報告した¹⁾²⁾。以来、我々はアンケート等によりスギ花粉抗原への感作や発症状況を調査し³⁾⁴⁾、スギ花粉の飛散数、大気汚染度と臨床症状との比較による感作や発症に関与する因子を検討してきた⁵⁾。今回スギ花粉特異 IgE 抗体 (IgE 抗体と略) 及びスギ花粉特異 IgG4抗体 (IgG4抗体と略) と臨床症状とを比較検討して、スギ花粉症における特異抗体、特に IgG4抗体の臨床的意義とその解釈について報告する。

対象は埼玉医科大学小児科およびその関連病院7施設を受診した小児340名 (男児186名、女児154名) である。特異 IgE 抗体は radioallergosorbent test (RAST) で、特異 IgG4抗体は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で測定した。

IgE 抗体が0.34PRU/ml 以上、もしくは IgG4抗体が25mu/ml 以上を示した158名 (男児88名、女児70名) に対しスギ花粉症症状に関するアンケート調査を実施した。アンケートは、①眼の痒みや充血等の眼症状の有無、②くしゃみ、鼻づまり、鼻水等の鼻症状の有無、③それらの症状のみられる季節 (何月~何月)、④症状は何年前から繰り返しているか、⑤今までアレルギー性鼻炎もしくはスギ花粉症と診断されたことがあるか、⑥家族におけるスギ花粉症または他のアレルギー疾患の有無といった項目を含んでいる。

回答は77名 (48.7%) から得られ、スギ花粉飛散時期に一致して眼、鼻症状の認められる児をスギ花粉症の症状保有者とした。また通年性に症状をもつ児に関しては、さらに電話などでスギ花粉飛散時期における詳細な症状の推移を調べ判断した。

年齢は男児が1歳3ヵ月から15歳、女児が8ヵ月か

Received: April 20, 1992

Accepted: June 24, 1992

Abbreviations: ELISA enzyme-linked immunosorbent assay; RAST radioallergosorbent test

ら13歳6カ月で、そのうち91名(男児49名, 女児42名)が気管支喘息と診断されている。

158名中2名は家塵による減感作療法を受けていたが、スギ花粉抗原による減感作療法を受けている児はいなかった。

結 果

340名中 IgG4抗体が101mu/ml 以上を示した児は44名(13%), IgE RAST score が2以上の陽性を示した児は52名(15%)だった。

IgE 抗体値と IgG4抗体値との比較を Fig. 1 に示した。IgG4抗体の平均値はそれぞれ RAST score 0群が88mu/ml, score 1群が65mu/ml, score 2群が132mu/ml, score 3群が174mu/ml, score 4群が108mu/ml だった。RAST 陽性群 (score 2~4) は陰性群 (score 0~1) に比べて有意に高かった ($p < 0.01$, Fig. 2)。

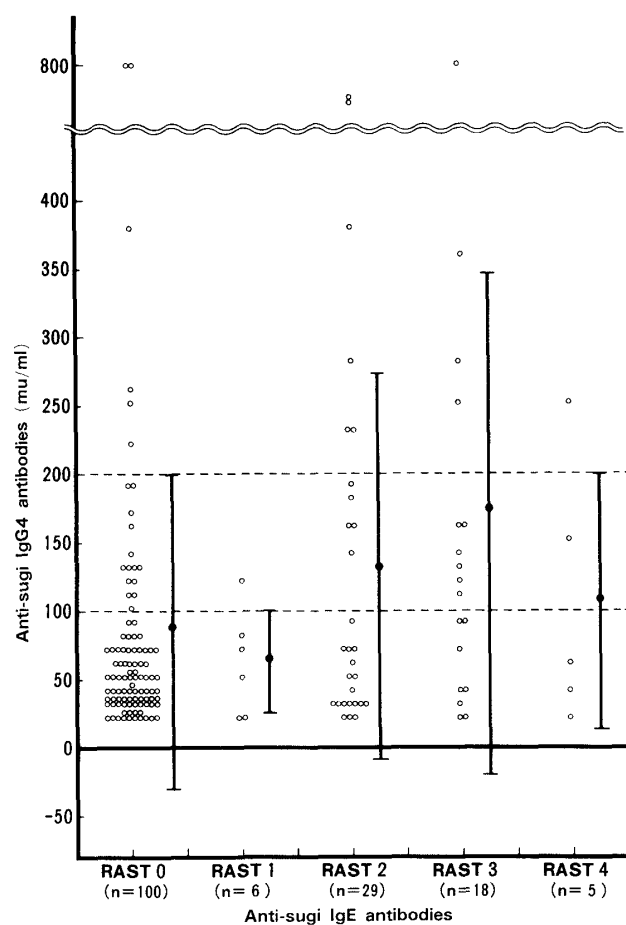


Fig. 1. Correlation between sugi-specific IgE and IgG4 antibodies in children.

IgE 抗体と IgG4抗体の相関をスギ花粉症症状の有無でみると、Fig. 3 に示したとおり IgE 抗体、IgG4抗体ともに高値になるに従い症状保有者が多くなる傾向にあった。特に RAST score 4群の5例、IgG4抗体が201mu/ml 以上の6例の全てにスギ花粉の飛散時期に一致して鼻炎・結膜炎症状の出現もしくは増強を認めた。

RAST 陽性群と陰性群、IgG4抗体が100mu/ml 以下の群と101mu/ml 以上の群の4群に分けてスギ花粉症症状の保有率を比較した。RAST 陰性でかつ IgG4抗体が100mu/ml 以下群では、症状保有率は13.3%と低かったが、RAST 陰性で IgG4抗体101以上群、RAST 陽性で IgG4 100以下群、RAST 陽性群で IgG4 101以

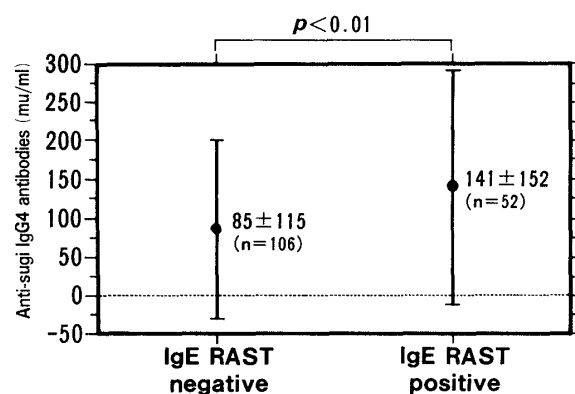


Fig. 2. Sugi-specific IgG4 antibodies values in sugi-specific IgE antibodies positive and negative group in children.

		Sugi pollinosis				
		○ asymptomatic ● symptomatic				
IgG4 value (mu/ml)	IgE RAST score	0	1	2	3	4
		201~	101~200	51~100	25~50	
	0	●●	○●●●●●	○●●●●●	○●●●●●	
	1		○●	○●●●●●	○●	
	2	●●	○●	○●●●●●	○●●●●●	
	3		○●●	○●●●●●	○●●●●●	
	4			○●●●●●	○●●●●●	●●

Fig. 3. Correlation between sugi-specific IgE and IgG4 antibodies among symptomatic and asymptomatic children.

Table 1 Incidence of high and low sugi-specific IgG4 antibodies between sugi-specific IgE positive and negative in children

	IgE RAST negative	IgE RAST positive	Total
IgG4 higher than 101 mu/ml	5/8 (62.5%)	6/10 (60.0%)	11/18 (61.0%)
IgG4 between 25 and 100 mu/ml	6/45 (13.3%)	7/14 (50.0%)	13/59 (22.2%)
Total	11/53 (20.7%)	13/24 (54.2%)	24/77 (31.1%)

上群の3群ではいずれも50~62.5%の高い保有率を示していた (Table 1).

IgE 抗体および IgG4 抗体値を年齢別に検討した. IgE 抗体は年長児になるに従い抗体値が高い児の占める割合が多くなり, 各年齢群の間に $p < 0.005$ で有意差を認めた (Fig. 4). IgG4 値と各年齢群との間には有意差はなかった (Fig. 5).

また総 IgG 値と IgG4 値との関連性を検討した. Fig. 6 に示したとおり両者の間には直接の相関性はなかった. 症状との関連性では, スギ花粉症の症状保有群と非保有群とにおける総 IgG 値には有意差はなかった

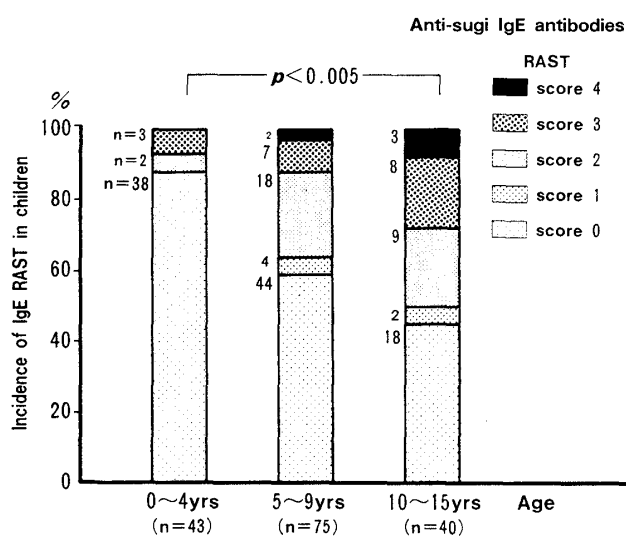


Fig. 4. Age distribution of sugi-specific IgE antibodies in children.

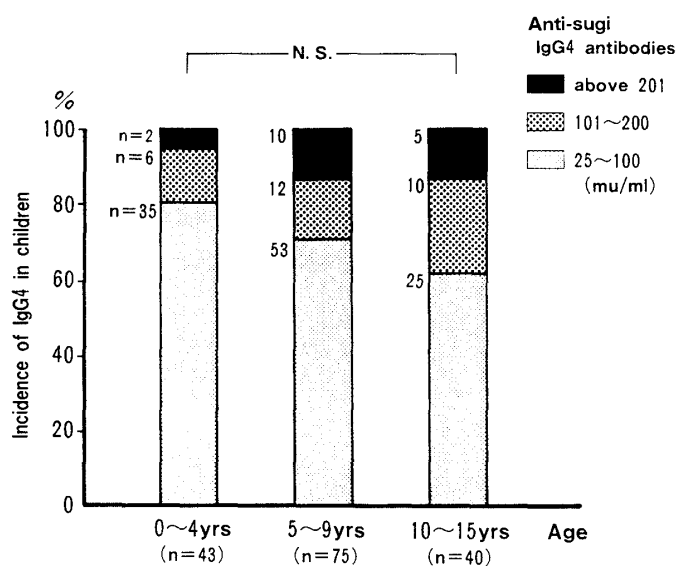


Fig. 5. Age distribution of sugi-specific IgG4 antibodies in children.

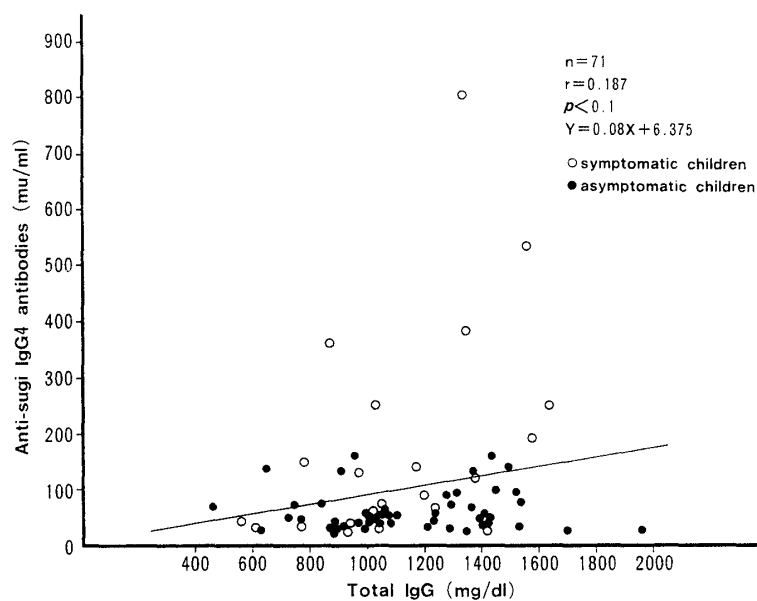


Fig. 6. Correlation between sugi-specific IgG4 antibodies and total IgG in children.

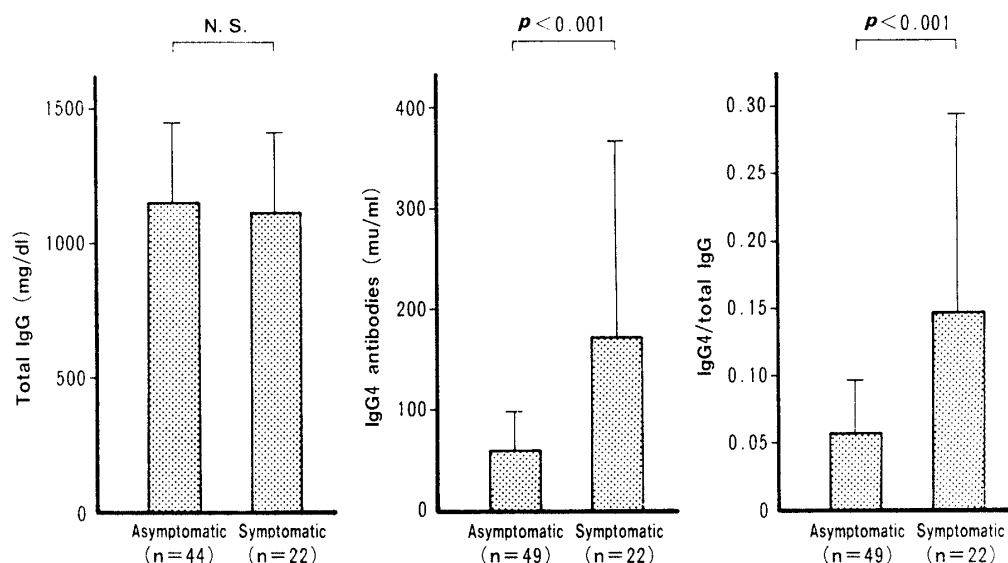


Fig. 7. Comparison of total IgG, sIgG4 antibodies and IgG4/IgG in symptomatic and asymptomatic children.

Table 2 Children with higher sIgG4 antibodies (over 200mu/ml)

Name	Age	Sex	IgG4 (ELISA) mu/ml	Total IgG mg/dl	IgE(RAST) PRU/ml (score)	Total IgE IU/ml	Onset of sugipollinosis	Date of blood drawn	Complication of Bionchial asthma	Other sensitized antigen	Family history
M. S.	7 y 0 m	F	250	1640	<0.34 (0)	770	Spring in 1989	Oct. 1989	(+)	HD, Mite	Brother : B. asthma Mother : A. rhinitis
K. M.	2 y 3 m	M	>800	1304	<0.34 (0)	799	1989	Dec. 1988	(+)	HD, Mite, EW, Milk	Father : A. rhinitis Mother : urticaria
M. Y.	8 y 11m	F	360	1350	2.0 (2)	2530	1989	Nov. 1989	(+)	HD, Mite, Cat, Milk, Soy bean, EW	Mother : urticaria
K. O.	14 y 3 m	M	530	1560	2.1 (2)	1300	1984	Dec. 1988	(+)	HD, Mite, Ragweed, ASP, ALT, Cat, Soy bean	Mother : A. rhinitis
K. K.	5 y 8 m	F	360	870	12.6 (3)	540	1988	Dec. 1988	(-)	HD, Mite, EW	Mother : sugi-pollinosis
M. O.	6 y 7 m	M	250	1030	>17.5 (4)	7400	1987	Jul. 1989	(-)	HD, Mite, Cat, EW, Milk, Soy bean	Father : A. rhinitis Mother : sugi-pollinosis

HD : house dust EW : egg white ASP : *Aspergillus* ALT : *Athermaria* A : Allergic B : Bronchial

Table 3 Children with higher sIgE antibodies

Name	Age	Sex	IgG4 (ELISA) mu/ml	Total IgG mg/dl	IgE(RAST) PRU/ml (score)	Total IgE IU/ml	Onset of sugipollinosis	Date of blood drawn	Complication of Bionchial asthma	Other sensitized antigen	Family history
T. S.	11 y 0 m	M	<25	930	>17.5 (4)	470	Spring in 1990	May 1989	(-)		
T. I.	13 y 7 m	M	42	940	>17.5 (4)	5100	1979	Sep. 1989	(+)	HD, Mite, Ragweed, Soy bean, EW	Father : urticaria
K. M.	11 y 11m	M	69		>17.5 (4)	1100	1989	Oct. 1989	(-)	HD, Mite, EW	Mother : A. rhinitis
T. A.	5 y 7 m	M	150	780	>17.5 (4)	150	1988	Sep. 1989	(-)	EW	Father : sugi-pollinosis urticaria
M. O.	6 y 7 m	M	250	1030	>17.5 (4)	7400	1987	Jul. 1989	(-)	HD, Mite, Cat, EW, Milk, Soy bean	Father : A. rhinitis Mother : sugi-pollinosis

HD : house dust EW : egg white A : Allergic

が、IgG4値及びIgG4/IgG 値はともに高い有意差を示した。t 検定法ではIgG4値、IgG4/IgG 値とも $P=0.0002$ で差はなかったが、Mann-Whitney 法ではIgG4値は $P=0.0112$ 、IgG4/IgG 値は $P=0.0017$ で、IgG4/IgG 値の方がより高い相関性を示していた (Fig. 7)。

Table 2, 3 に IgG4抗体が201mu/ml 以上の高値群及びIgE RAST score 4の強陽性群の症例を提示した。Table 2の6例目(M.O.)とTable 3の5例目(M.O.)は同一症例である。

性別はIgG4高値群が男児3名、女児3名の半数ずつだったが、IgE 強陽性群では5名全例が男児だった。

平均年齢はIgG4高値群が7歳5カ月、IgE 強陽性群が9歳8カ月で、IgE 強陽性群が高く、特にIgE 強陽性群でIgG4抗体が100mu/ml 以下の3例はいずれも10歳以上だった。

罹病年数はIgG4高値群で4年の症例が、IgE 強陽性群で10年の症例が各1名いたが、他の症例は全て2年以内で、特にIgG4高値群の2例目(K.M.)とIgE 強陽性群の1例目(T.S.)はこれらを測定した翌年に発症した。

また気管支喘息の合併はIgG4高値群では6例中4例、IgE 強陽性群では5例中1例でIgG4高値群に明らかに多かった。

他の抗原に対する反応はIgE 強陽性群の1例(T.S.)を除きいずれも複数抗原に陽性を示し、特にhouse dust, mite には10例中8例が、卵白には7例が陽性を示した。IgG4高値群に多数抗原へ陽性を示す例が多かった。

家族歴ではIgG4高値群の6例では全て母親がmajor allergyを有していた。

考 案

IgG4抗体の臨床的意義に関しては、Loveless がブタクサ花粉抗原による減感作療法を受けた患者の血清が、他の患者の皮内反応を抑制することを発見し、これを遮断抗体と名づけた⁹⁾。その後、減感作療法によりIgG4抗体が上昇するとの報告は多く見受けられるが、臨床症状との関連性に関しては必ずしも一定していない⁷⁾⁻¹²⁾。

また宮地らは養蜂家における抗蜂毒IgG抗体を測定し、アレルギー症状とは無関係に前年度にミツバチ

に刺された回数が多いほど抗体価が高いことを報告した¹³⁾。

最近は食物抗原におけるIgG4抗体の意義が注目され、伊藤は卵アレルギーをもつ乳児において除去食開始後にIgG4抗体価が速やかに低下し、抗体価の高低と臨床症状の程度には関連性がないと報告した。これよりIgG、IgG4抗体は疾病の活動性を示したり、遮断抗体としての疾病の活動性を阻止すると考えるよりは、単に抗原刺激の結果であると述べている¹⁴⁾。

今回の我々の調査ではスギ花粉特異IgE抗体が低値でIgG4抗体が高値を示した症例にスギ花粉症状が高率に認められたことより、減感作療法の未施行児においてはIgG4抗体が遮断抗体として働いている可能性は少ないと考えられた。頻回に飛散花粉を吸入することにより自然に得られた減感作療法的効果とも考えられるが、発症初期よりIgG4抗体が高値を示していることや、低年齢にも高値例がいることより、感作後に遮断抗体として徐々に上昇しているとは考え難い。

IgG4抗体は好塩基球や肥満細胞表面に結合することが確認されたが、そのhistamin遊離能に関しての結果は一定していない。

Perelmutter はIgG4合成においてimmunopathwayとpharmacologic pathway (non immunologic)の2つの経路を示唆し、またhistamine遊離能が異なるIgG4 subtypeの存在を推定している¹⁵⁾。今回の我々の調査結果からは減感作療法未施行の小児においてはスギ花粉特異IgG4抗体がreaginicに作用している可能性が強く示唆されたが、減感作療法、特に急速減感作療法においては症状抑制的に働いているとの報告が多くみられ、抗原の生体内への侵入状況(頻度や量)や抗原の種類により合成されるIgG4抗体のmediator遊離能に違いがあるのではないかと考える。

スギ花粉症の診断においては、従来のIgE抗体に加えてIgG4抗体の測定も有用である。

結 語

1) スギ花粉抗原による減感作療法を受けていない小児340名中44名(13%)がスギ花粉特異IgG4抗体101mu/ml以上を、また52名(15%)がIgE RAST score 2以上の陽性を示した。

2) IgE抗体とIgG4抗体との比較では、RAST陰性群に比べ陽性群でIgG4抗体が有意に高かった。

3) IgE 抗体と IgG4 抗体値との相関を症状保有率で比較してみると, RAST が陰性で IgG4 抗体が 100mu/ml 以下群では保有率が 13.3% と低く, 他の 3 群ではいずれも 50~62.5% の高い率を示した。

4) IgG4 抗体が 201mu/ml 以上の高値, 及び IgE RAST score 4 の強陽性を示した 10 例の全てにスギ花粉の飛散時期に結膜炎・鼻炎症状の出現もしくは増強を認めた。

5) IgE 抗体は年齢と共に増加する傾向にあったが, IgG4 抗体は年齢群間に有意差はなく, スギ花粉症の発症初期より高値を示している例が多かった。

6) 総 IgG 値とスギ花粉症症状との間には相関性はなかったが, IgG4/IgG 値は強い相関を示した。

7) IgG4 高値群では RAST score 強陽性群に比べ気管支喘息息が多く, 年少児が多かった。また多数抗原に陽性を示す児が多く, 特に house dust, mite, 卵白の陽性が多かった。小児のスギ花粉症では他のアレルギー疾患が先行している例が多いことが示唆される。

稿を終えるにあたり, ご協力戴いた埼玉医科大学小児科 山口博明先生, 岡崎海子先生, 椎貝典子先生, 三ッ林隆志先生, 栃木亮太郎先生, 渡辺和彦先生, 埼玉県立寄居こども病院 女川裕司先生, 岡田文寿先生, 鈴木五男先生(現, 東邦医科大学大橋病院小児科), 九段坂病院小児科 下田恵子先生, 島貫金男先生(現, 戸田中央病院小児科)に深謝致します。またご指導戴きました埼玉医科大学助教授(現, 国立療養所盛岡病院研究検査科長) 赤坂 徹先生, ご校閲戴きました同教授前田和一先生に心より感謝致します。

本論文の要旨は第 28 回日本小児アレルギー学会(1992 年, 大宮市)において発表した。

文 献

- 1) 萩沢 博, 渡辺和彦, 丸木和子, 高木 学, 三ッ林隆志, 他: スギ花粉症の年令と鼻反応, 気管支反応の検討. アレルギー 32, 591-591, 1983.
- 2) 萩沢 博, 丸木和子, 渡辺和彦, 鈴木五男, 三ッ林隆志, 他: 小児スギ花粉喘息の臨床学的観察. 埼玉医大誌 12, 1-9, 1970.
- 3) 鈴木五男, 岡田文寿, 松本 生, 山口博明, 内村公

- 昭, 他: 埼玉県寄居地区におけるスギ花粉症の疫学調査. アレルギー 37, 835-835, 1988.
- 4) 高木 学: 小児期におけるスギ花粉感作の研究 第 1 編 小児気管支喘息におけるスギ花粉感作に影響を及ぼす環境因子の検討. アレルギー 37, 1065-1071, 1988.
- 5) 鈴木五男, 女川裕司, 岡田文寿, 松本 生, 山口博明, 他: 埼玉県におけるスギ花粉症と大気汚染. アレルギー 38, 889-889, 1989.
- 6) Loveless, M.H.: Immunological studies of pollinosis. *J. Immunol.* 38, 25, 1940.
- 7) Etievant, M., Leluc, B., Bouclier, R. and Henocq, E.: Immunoenzymatic study of IgG subclasses specific for allergen in house dust immediate hypersensitivity. *Ann. Allergy* 43, 169-173, 1979.
- 8) Giessen, M. van der., Homan, W.L., Kernebeek, G. van., Aalberse, R.C. and Dieges, P.H.: Subclass typing of IgG antibodies formed by grass pollen-allergic patients during immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 50, 625-640, 1976.
- 9) Nakagawa, T., Takaishi, T., Sakamoto, Y., Ito, K., Miyamoto, T. and Skvaril, F.: IgG4 antibodies in patients with house-dust mite sensitive bronchial asthma: Relationship with antigen specific immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 71, 122-125, 1983.
- 10) 伊藤由起子: スギ花粉症患者における IgG の抗体に関する研究 II. 減感作療法, 花粉の自然暴露による血清および鼻汁中 IgG, IgE 抗体の変動について. アレルギー 32, 985-995, 1983.
- 11) 植草 忠, 永倉俊和, 飯倉洋治: 小児気管支喘息における減感作療法の有効性に関する研究 第 1 編 ダニ特異 IgE, IgG, IgG4 抗体価と OKT3, 4, 8 の減感作療法前後での検討. 日児誌 92, 1906-1912, 1988.
- 12) 佐藤好範, 杉本和夫, 黒木春郎, 藤本七重, 鈴木宏: 急速減感作療法の特異 IgG4 抗体, IgE 抗体による評価. アレルギー 38, 246-253, 1989.
- 13) 宮地純樹, 秋山一男, 宮本昭正: 養蜂家の臨床アレルギー学的検討. アレルギー 30, 138-142, 1981.
- 14) 伊藤節子: 抗体面からみた早期アレルギー除去のアレルギー・マーチの進展に及ぼす影響について. 日小ア誌 1, 3-3, 1987.
- 15) Perelmutter, L.: IgG4: Non-IgE mediated atopic disease. *Ann. Allergy* 52, 64-68, 1984.

ENVIRONMENTAL AND IMMUNOLOGICAL SURVEY OF SENSITIZATION WITH JAPANESE CEDAR (*CRYOTOMERIA JAPONICA*) POLLEN IN CHILDRENPart 2 The Clinical Significance of Japanese Cedar (*Cryptomeria japonica*) Pollen Specific IgE Antibody and IgG4 Antibody

Manabu Takagi.

Department of Pediatrics, Saitama Medical School

The clinical manifestations and Japanese cedar (sugi in Japanese) pollen specific antibodies were studied in 340 children who had not received specific hyposensitization. Specific IgE antibodies were measured by radioallergosorbent test (RAST) and IgG4 antibody by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

There were 52 children (15%) with RAST scores of over 2, and 44 children (13%) with ELISA of over 101 mu/ml. The specific IgG4 level was significantly higher in the RAST positive group than in the negative group. The incidence of pollinosis among children with RAST negative and IgG4 below 100 mu/ml was 13.3%, while combinations of RAST negative and higher ELISA, RAST positive and low ELISA, and RAST positive and higher ELISA were 50.0%~62.5%. There were 5 children with RAST scores of 4, and 6 children with ELISA of over 201 mu/ml. Symptoms of pollinosis manifested in all of them.

Since the children with low IgE and high IgG4 antibodies had comparatively more symptoms, the IgG4 antibodies might be reaginic.

It was concluded that measurement of sugi specific IgG4 antibodies as well as IgE antibodies could provide useful data on pollinosis in children.
