

〔原 著〕

鼻アレルギー患者のダニ (*Dermatophagoides farinae*)

特異的血清 IgG および IgG4抗体

熊本大学医学部耳鼻咽喉科教室

北尾友幸

Key words: *Dermatophagoides farinae* (DF) — enzyme-linked immunosorbent assay
— IgG short-time sensitizing anaphylactic antibody — serum IgG antibody specific to
DF — serum IgG4 antibody specific to DF

(受付: 5月22日, 1985)

緒 言

I型アレルギーにおいて検出される抗原特異的血清IgG抗体の意義に関してはragweed(以下RW)における諸外国の報告^{1)~3)}, ホヤにおける城の報告⁴⁾, スギにおける油井⁵⁾, 伊藤⁶⁾らの報告, honey bee venom(以下HBV)におけるUrbanek⁷⁾, Golden⁸⁾らの報告, ダニにおける阿南⁹⁾, Hanneus¹⁰⁾らの報告がみられる。そして, RW, ホヤ, HBVにおいては, それらの抗原による減感作治療により抗原特異的IgG抗体の上昇がみられ, そのIgG抗体の上昇に伴い症状が軽快することからIgG抗体をいわゆる遮断抗体としている。しかし, スギ, ダニにおいては必ずしも抗原特異的IgG抗体を遮断抗体とする証明はなされていない。IgG4抗体に関してはParish¹¹⁾¹²⁾のshort-term sensitizing anaphylactic antibody(以下IgG S-TS)としての働きが報告されてきたが, 最近ではHBVにおけるように, IgG4抗体は特に遮断抗体活性をもつsubclass抗体として注目されている¹³⁾¹⁴⁾。しかしながら, 他の抗原あるいは疾患では, どちらかといえばanaphylactic antibodyあるいは疾患の発症および重症化因子とする報告^{9)15)~19)}も多い。中川ら²⁰⁾は, hayfever患者やbee keeperの血清抗原特異的IgG4抗体により好塩基球脱顆粒がおこることを報告している。一方Van Toorenbergen²¹⁾は, 非アレルギー個体の血清にも,

抗原特異的IgG4抗体は検出されるがIgE抗体は検出されない者がみられ, それらの人の好塩基球に抗原をchallengeしてもhistamine遊離はおこらないとしており, I型アレルギーにおいて検出されるIgG4抗体の役割は未だ解明されていない。今回我々は, 鼻アレルギー患者において, 抗原特異的IgGおよびIgG4抗体がどのような意義をもつのか, 特に減感作治療に伴って上昇するのかどうか, さらに両抗体をいわゆる遮断抗体と考えることができるのかどうかを調べるために, indirect enzyme-linked immunosorbent assay(以下ELISA)によりダニを発症抗原とする鼻アレルギー患者の*Dermatophagoides farinae*(以下DF)特異的血清IgGおよびIgG4抗体を測定した。その結果, 1. IgG4抗体は, 減感作治療前症例でも, ダニアレルギー症例にのみその約30%に検出され, 2. 特異的減感作治療によりIgGおよびIgG4抗体の上昇がみられる, 3. しかし両抗体の変動と臨床効果は必ずしも一致しない, という結果を得たので報告する。

対象および方法

1. 対象症例: DFアレルギー患者として, 1981年から1983年の間に当科アレルギー外来を受診しDFアレルギーと診断された症例から, (1) DFによる減感作治療をこれまでに受けていない228例(年齢5歳-64歳, 平均20.4歳, 男122例・女106例), (2) 平均1年8カ月の減感作治療を受けている長期減感作症例122例(年齢6歳-57歳, 平均19.6歳, 男63例・女59例, 減感作期間: 6カ月-1年: 38例, 1-2年: 46例, 2年-3年: 20例,

Abbreviations: DF *Dermatophagoides farinae*;
ELISA enzyme-linked immunosorbent assay;
HBV honey bee venom; IgG S-TS IgG short-term sensitizing anaphylactic antibody; RAST radioallergosorbent test; RW ragweed

3年以上:18例), (3) さらに, ほぼ同時期に DF による減感作治療を開始し他の薬物治療を全く受けずに24週経過した46例(年齢6歳-47歳, 平均21.4歳, 男23例・女23例)を対象とした。(1), (2), (3)群は全く別の症例より成っている。DFアレルギーの診断は, 鼻アレルギー症状をもち, 鼻汁好酸球・DFによる皮内テスト・DFディスクによる鼻粘膜誘発試験全てに陽性のものとし, IgE radioallergosorbent test (以下 RAST) の結果は参考にした。減感作治療方法としては, DF(トリイ) 100万倍0.05ml より開始して週2回の半量増量法で行い, 12週の1万倍0.5ml を維持量として間隔を延ばし, 最終的には月1回の維持注射を続ける方法で行った。(3)群では, 治療前, 12週, 24週の3点で抗体の測定を行い, 減感作治療効果判定は24週の時点でアレルギー日記を用い奥田の判定基準²²⁾により有効, 無効の判定を行った。対照として鼻アレルギー症状がなく鼻内所見より鼻アレルギーが否定された人から, DFの RAST score が0であることが確認できた非アレルギー群87名(年齢6歳-49歳, 平均24.4歳, 男44名・女43名), スギ, カモガヤ, RW などによる花粉症症例34例(年齢9歳-55歳, 平均33歳, 男16例・女18例), 血管運動性鼻炎9例(年齢13歳-62歳, 平均27.3歳, 男5例・女4例)を選んだ。

2. 方法: 被験血清は分離ののち-20℃に凍結保存し測定時に溶解して, 阿南らの indirect ELISA 法に準じて測定した⁹⁾²³⁾。以下方法を簡記する。

(1) polystyrene microtiter plate (Nunc) の各 well に, 0.05M carbonate buffer, pH 9.5で10 μ g/ml の濃度に溶解した DF (トリイ, Lot No. 4551) 抗原液を100 μ l ずつ注入し4℃でovernight 静置後0.05% Tween 20-PBS で5分間, 3回 plate mixer で洗浄する(以下洗浄操作は同じ)。

(2) 2% BSA-PBS を100 μ l ずつ各 well に注入し60分室温静置後洗浄する。

(3) incubation buffer (2% BSA, 0.05% Tween 20-PBS) で20倍希釈した被験血清を各 well に100 μ l ずつ注入し37℃, 60分 incubate したのち洗浄する。

(4) a. IgG 抗体測定には, つぎに peroxidase 標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体 (Cappel Lab. Lot No. 3201-0121) を0.05% Tween 20-PBS で200倍に希釈し, 100 μ l ずつ各 well に注入し37℃, 60分 incubate する。

b. 洗浄の後, substrate として2,2'-azino-di (3-ethyl-benzothiazolin sulfonic acid) diamino salt 75mg を

蒸留水10ml に溶解し, 30% H₂O₂ を10 μ l 加えたものを100 μ l ずつ各 well に注入し10分間室温静置する。最後に2mM Na₂S₂O₃ 溶液100 μ l を各 well に注入し反応を停止し, microplate photometer (Multiscan, Titertec) で405nm における吸光度を測定する。

5) a. IgG4抗体測定では, (3) までの操作について, モノクローナルマウス抗ヒト IgG4抗体 (Bethesda Research Lab. Lot No. 30106) を0.05% Tween 20-PBS で200倍希釈し, 100 μ l ずつ各 well に注入し37℃, 60分 incubate する。洗浄ののち peroxidase 標識ヤギ抗マウス IgG 抗体 (Tago INC, Lot No. 6450) を0.05% Tween 20-PBS で1000倍希釈し100 μ l ずつ各 well に注入し37℃, 60分 incubate する。

b. 洗浄ののち substrate として orthophenylene-diamine を5mM の濃度に0.1M citrate buffer, pH 5.0で調整し, 0.03%に H₂O₂ を加えたものを100 μ l ずつ各 well に注入し, 室温で30分静置する。最後に4 MH₂SO₄ を100 μ l ずつ各 well に注入し, 反応を停止し microplate photometer で495nm における吸光度を測定する。

(6) 抗体価の設定: 予備実験により吸光度 (OD) の高い血清を選び, それらを各抗体の陽性標準血清とした。各被験血清は, duplicate で測定し, 同時に同一プレートで陽性標準血清および back ground (BG: incubation buffer のみ) の OD を求め, 次の式から抗体価を求めた。

$$\text{抗体価} = \frac{\text{被験血清の OD} \cdot \text{BG の OD}}{\text{陽性標準血清の OD} \cdot \text{BG の OD}} \times 100$$

すなわち, 20倍希釈標準血清の抗体価は100となる。Fig. 1にその dilution curve を示す。なお, 今回の実験では, 陽性標準血清は, それぞれ大量にプールした1症例のものをを用い, また同一人の採血日時の異なる血清を測定する場合には必ず同一プレート内で測定した。

結 果

1. 対照症例の DF 特異的血清 IgG, IgG4抗体 (Fig. 2, Fig. 3): 非アレルギー群, 花粉症症例, 血管運動性鼻炎症例では, DF を重複抗原としてもつ花粉症の3例をのぞき全例 IgG 抗体価20未満であり, IgG4抗体でも前記花粉症患者3例中2例をのぞき全例検出されなかった。

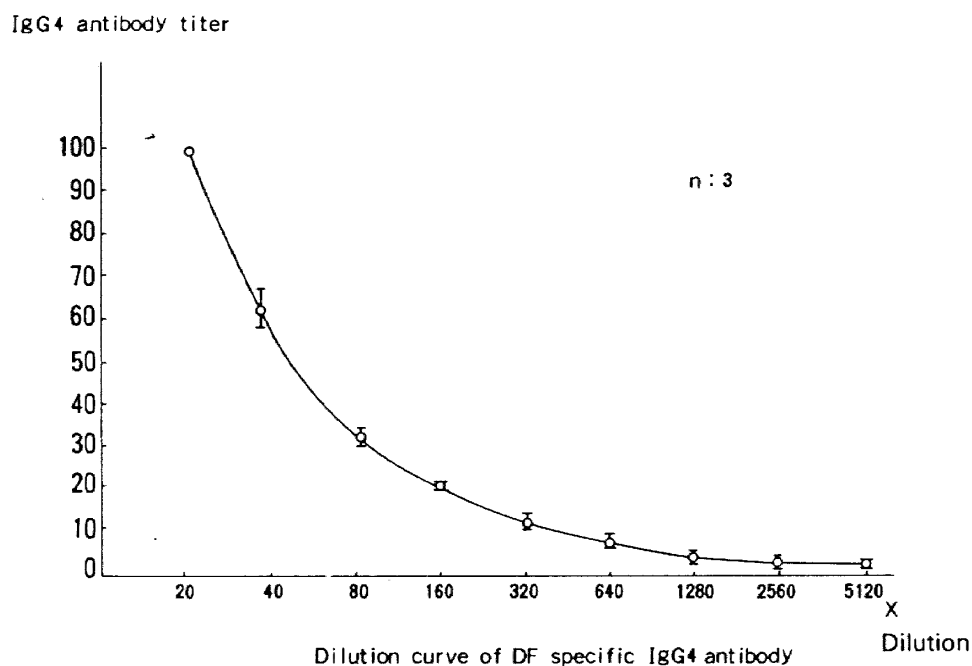
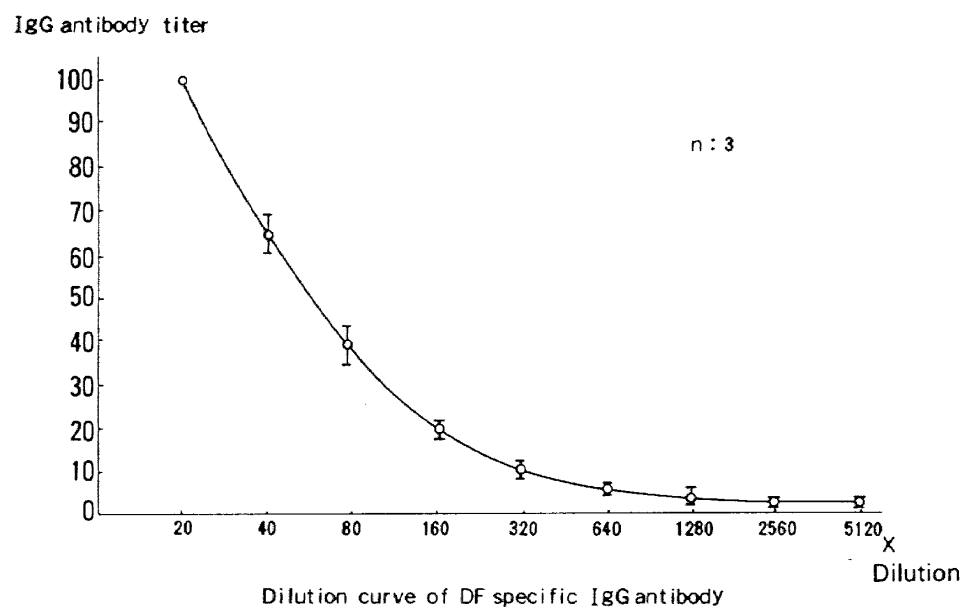


Fig. 1. Dilution curve of DF specific IgG and IgG4 antibodies

2. DF アレルギー症例の DF 特異的血清 IgG, IgG4 抗体

(1) 減感作治療前の228例の結果 (Fig. 2, Fig. 3): DF アレルギー症例の39.5%に IgG 抗体価20以上症例がみられ, DF アレルギー症例の31.6%に IgG4抗体が検出された. 以下 IgG 抗体価20以上症例を IgG 抗体陽性症例, IgG4抗体が検出される症例を IgG4抗体陽性症例とした.

(2) 性差, 加齢の影響について (Fig. 4): 前記228例を対象としたが, IgG 抗体および IgG4抗体ともに性

別, 加齢に伴う大きな変動はみられなかった. (性別: t 検定, 年齢: 分散分析, t 検定による). この結果から, 以後両抗体の変動に関する分析は性, 年齢にかかわらず行った.

(3) DF 特異的血清 IgE 抗体との関係 (Fig. 5): 前記228例中で DF 特異的 IgE 抗体を測定できた221例を対象に IgE 抗体を RAST score で表し, IgG および IgG4抗体価との関係をみた. IgG 抗体で RAST score 1未満症例と RAST score 3 症例の間で, IgG4抗体で RAST score 2症例と RAST score 3症例の間で有意

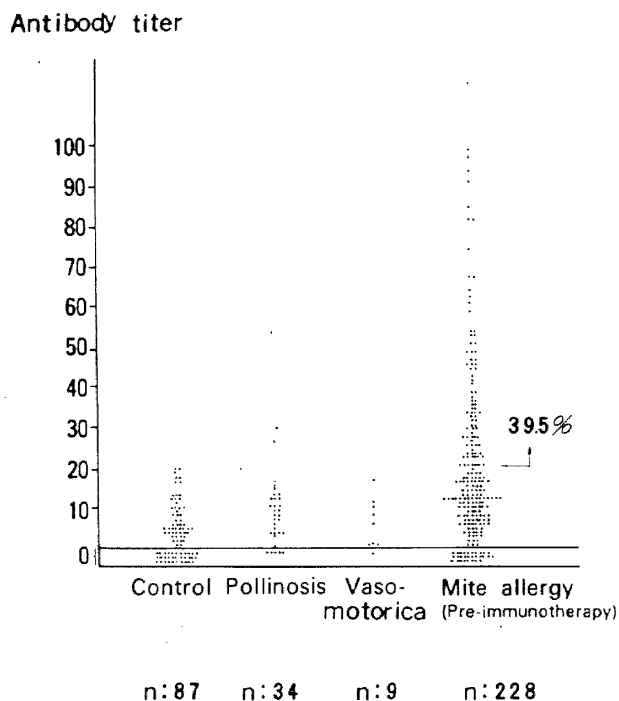


Fig. 2. DF specific IgG antibody titer.

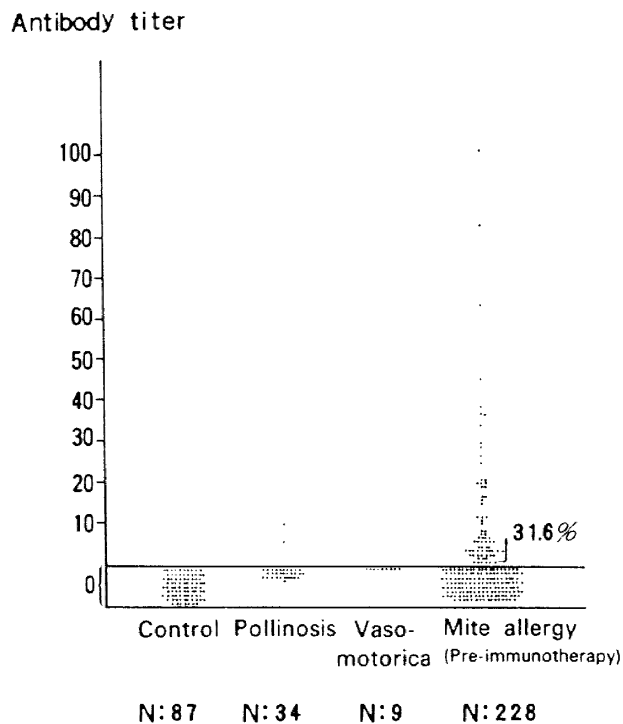


Fig. 3. DF specific IgG4 antibody titer.

差がみられたが、両抗体ともに他の組合せでは有意差はなく、全体としては有意の変動ではなかった（分散分析およびt検定による）。なお、RAST score 1未満

症例にも IgG 抗体陽性例がその34.7% (17/49) に、IgG4抗体陽性例がその30.6% (15/49) にみられた。

(4) 喘息合併症例について (Table 1)：喘息の既往

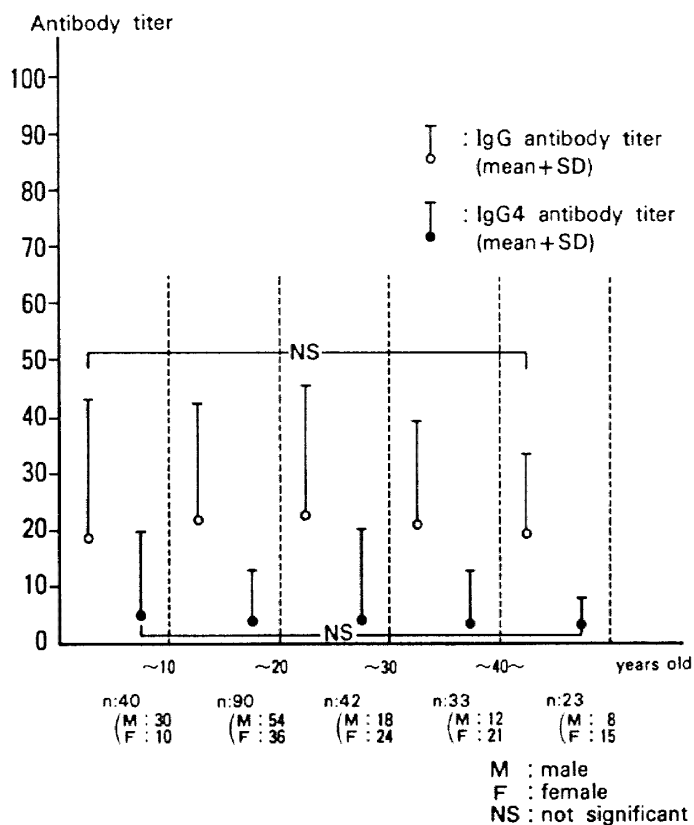
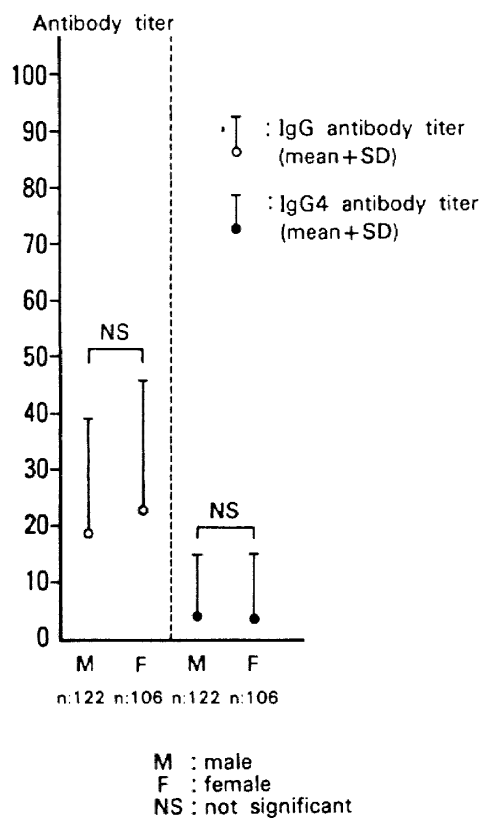


Fig. 4. Influence of sex and age to IgG and IgG4 antibody titer against DF.

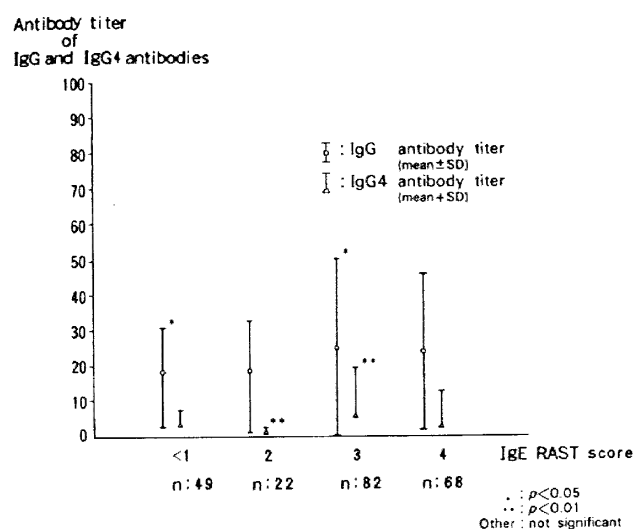


Fig. 5. Relationship between IgG and IgG4 antibodies titer and IgE RAST score in patients with DF nasal allergy before immunotherapy.

あるいは現病歴の有無と、IgG および IgG4抗体の関係を、前記228例中の問診により確認できた211例で、各抗体陽性症例数の割合をもって比較検討したところ、喘息合併症例に両抗体陽性例が多い傾向があり、特に

Table 1 IgG and IgG4 antibodies of patients with bronchial asthma complications

IgG antibody	Asthma	
	(+)	(-)
Antibody titer higher than 20	35*	57
Antibody titer lower than 19	32	87

*not significant.

IgG4 antibody	Asthma	
	(+)	(-)
Detectable	33**	31
Undetectable	34	113

** $\chi^2 = 16.6$.

$p < 0.005$.

IgG4抗体では統計学的にも有意であった(χ^2 検定による)。

(5) DFによる長期減感作治療を受けた122症例のDF特異的血清IgG, IgG4抗体 (Fig. 6): IgG抗体で

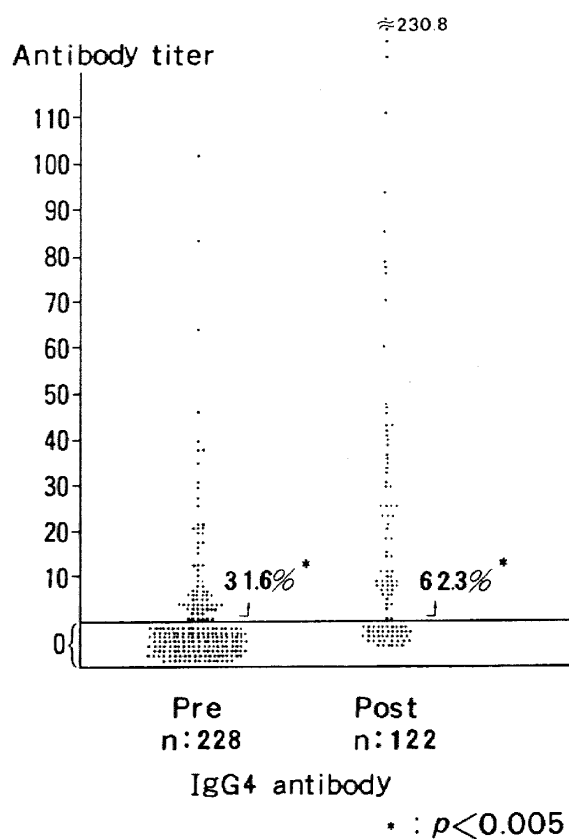
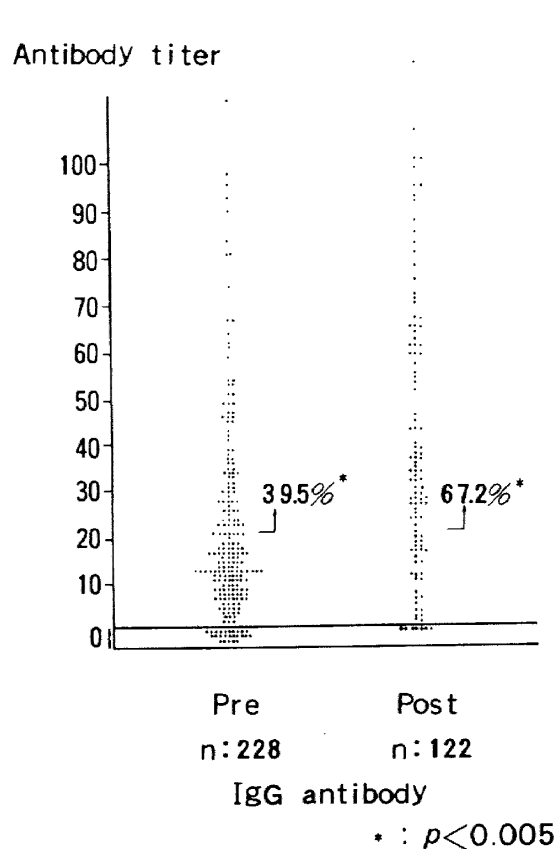


Fig. 6. IgG and IgG4 antibodies of patients allergic to DF.

Pre: patients who had not received DF immunotherapy.

Post: patients who had received DF immunotherapy.

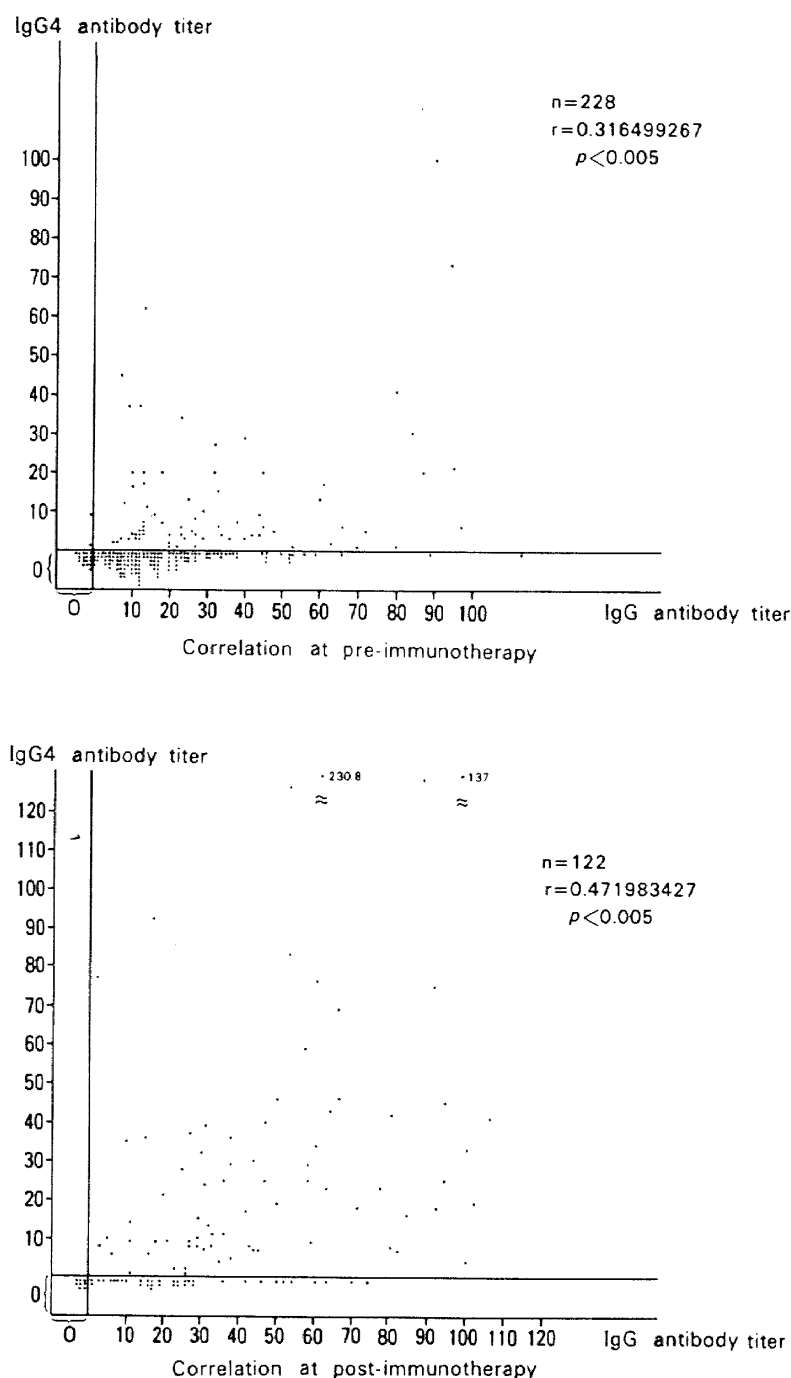


Fig. 7. Correlation of IgG4 antibody titer and IgG antibody titer.

は陽性例がその67.2% (82/122) に、IgG4抗体では陽性例がその62.3% (76/122) にみられた。減感作前症例 (228例) と比較すると両抗体ともに減感作後症例で有意に陽性例が多いことがわかった (χ^2 検定による)。

(6) IgG, IgG4抗体の相関について (Fig. 7): 縦軸にIgG4抗体価, 横軸にIgG抗体価をとり両抗体間の相関をみた。減感作前 (228例) では $r=0.3165$, 減感作後 (122例) では $r=0.4720$ (ともに $p<0.005$) の相関関係がみられ減感作治療後の患者群で、両抗体の相関

関係がより強い傾向があった。このことからDF減感作治療では、特にIgG4抗体の上昇が顕著であることが考えられた。

(7) 同時期にDFによる減感作治療を開始した46症例の減感作によるIgGおよびIgG4抗体の変動 (Fig. 8, Table 2): IgGおよびIgG4抗体ともに減感作治療開始12週で有意ではないが上昇する傾向がみられ、24週では両抗体ともに有意の上昇を示した (分散分析, t 検定による)。また8週で測定できた10症例では、

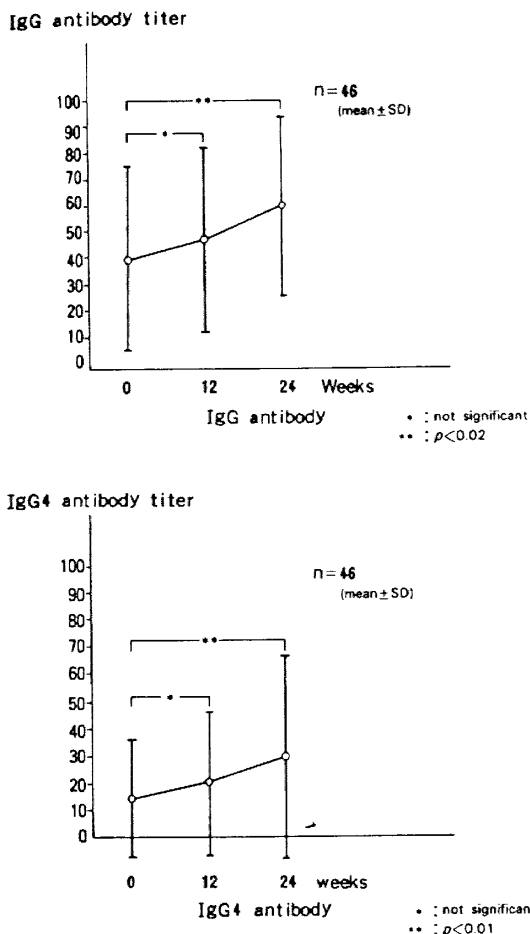


Fig. 8. Changes of IgG and IgG4 antibodies titer by DF immunotherapy.

IgG 抗体では6/10で、IgG4抗体でも6/10で上昇がみられていた。つぎに IgG および IgG4抗体価の 0 以上25未満を score 0, 25以上50未満を score 1, 50以上75未満を score 2, 75以上100未満を score 3, 100以上を score 4とスコアに分類して、減感作24週後の両抗体の score と臨床効果 (Table 2-a), および減感作前後の score の変動と臨床効果 (Table 2-b)を比較した。両抗体の抗体価および抗体価の上昇と臨床効果の間に有意な関係はみられず、IgG および IgG4抗体価が高値であること、および両抗体の上昇と臨床症状の改善が必ずしも並行しないことがわかった (Mann-Whitney の U 検定による)

考 察

今回我々は DF 特異的血清 IgG, IgG4抗体の測定に ELISA を用いた。予備実験により Fig. 1に示すごとく

Table 2 Relationship between clinical effectiveness of immunotherapy and DF specific antibody titer of IgG and IgG4

a. Relation of IgG and IgG4 antibody titer 24 weeks after immunotherapy to clinical effects

Clinical response	IgG antibody score* after immunotherapy				
	4	3	2	1	0
Effective	2	7	6	8	6
Not effective	3	3	3	5	3

Not significant.

Clinical response	IgG4 antibody score* after immunotherapy				
	4	3	2	1	0
Effective	1	2	5	5	16
Not effective	0	3	1	3	10

Not significant.

*Antibody score

score 0 = antibody titer : 0-24

score 1 = antibody titer : 25-49

score 2 = antibody titer : 50-74

score 3 = antibody titer : 75-99

score 4 = antibody titer : 100-

b. Relationship between the changes of IgG and IgG4 antibody titer and clinical effects of immunotherapy

Clinical response	Increase of IgG antibody scores after immunotherapy for 24 weeks		
	+ 2	+ 1	0
Effective	8	9	12
Not effective	4	4	9

Not significant.

Clinical response	Increase of IgG4 antibody scores after immunotherapy for 24 weeks		
	+ 2	+ 1	0
Effective	5	6	18
Not effective	2	1	14

Not significant.

標準陽性血清の dilution curve が得られ、再現性も良好であった。また DF 特異的 IgG, IgG4抗体と DF 特異的 IgE 抗体の関係をみたところ、IgE 抗体高値例 (RAST score 3, 4) で IgG, IgG4抗体がやや高い傾向があったが、IgE 抗体検出不能例 (RAST score 1未満) にも IgG, IgG4抗体陽性例がみられ、統計的に有意な正の相関はみられなかった。さらに、IgG 抗体と IgG4 抗体間の相関をみたところ、 $r=0.3165$ とその相関は弱く、IgG4抗体も含まれる total の IgG 抗体測定結果

が、そのまま IgG4 抗体を反映しているのではないと考えられた。以上のことから、今回 ELISA に用いた抗血清は特異性が高いと考えた。

IgG, IgG4 抗体の測定結果は Fig. 2, Fig. 3 から明らかなように、IgG 抗体では DF アレルギー症例にのみその 39.5% に陽性例がみられ、IgG4 抗体でも DF アレルギー症例にのみその 31.6% に検出され本疾患での特異性が示された。

Fig. 4 から明らかなように、IgG, IgG4 両抗体とも DF アレルギー患者において、性別、また年齢別にみても 5 歳から 64 歳においてみる限り殆んど差はなかった。この事実を説明する 1 つの因子として、抗体産生能が遺伝的に支配され、我々の対象とした年齢層ではすでに小児においても高い抗体産生がみられているためと考えられる²³⁾。Gwynn¹⁷⁾ らも喘息患者の血清 IgG4 レベル、IgE レベルを測定し、IgE および IgG4 レベルが同じ polygenic factor により支配されている可能性を示している。

DF 特異的減感作治療による IgG, IgG4 抗体の変動については、治療前の群 (228 例) と治療後の群 (122 例) との比較で治療後症例に有意に陽性症例が多くみられた (ともに $p < 0.005$) ことから、減感作治療によって IgG 抗体、IgG4 抗体ともに上昇すると考えられた。しかしこの 2 群間の比較は、同一人の前後の比較ではないこと、その症状に季節的変動があること、薬物治療の併用による影響が考えられることなどから、ほぼ同時期に同じ Lot Number のダニ抗原を用いて減感作による治療のみを行った 46 症例で再検討した。その結果、DF 特異的減感作治療により IgG および IgG4 抗体が上昇すると結論することができた。つぎにこの抗体上昇が症状の改善と関係するかどうかを検討した。島田²⁴⁾、江浦²⁵⁾ らの報告では大部分の症例は 24 週以内に減感作による臨床効果の発現をみているので、治療開始前、12 週後、24 週後に各抗体の測定を行い 24 週の時点で臨床効果と IgG, IgG4 抗体の変動を対比した。しかし両抗体の上昇は必ずしも臨床症状の改善に結びつかなかった。減感作療法による IgG 抗体の変動については、RW での Wagner²⁾、Creticos²⁶⁾、HBV での Urbanek⁷⁾、Golden⁸⁾、ホヤでの城⁴⁾、スギでの油井⁵⁾、伊藤⁶⁾、ダニ (*Dermatophagoides preronysinus*) での Hanneus¹⁰⁾ らの報告がみられ、全ての報告において減感作治療により抗原特異的 IgG 抗体が上昇することが示されている。そのなかで Urbanek は RAST score が 3-4 でも IgG 抗体が 400 $\mu\text{g/ml}$ あれば severe

reaction がおきないことを、Golden は IgG 抗体が 5 $\mu\text{g/ml}$ あれば protective な働きをすることを、城は IgG 抗体上昇により喘息症状の軽快がみられることを示し、彼らは抗原特異的 IgG 抗体をいわゆる遮断抗体であるとしている。Hanneus らは、上昇した IgG 抗体と臨床症状の関係については述べていないが、油井、伊藤らはスギ花粉症において、IgG 抗体の上昇と臨床症状の改善は必ずしも並行せず、IgG 抗体をそのまま遮断抗体とは考えにくいとしている。我々の今回の結果もスギ抗原におけるこれらの考えと全く同様の結果といえる。このように RW, HBV, ホヤとスギ、DF での IgG 抗体の評価に違いがあることは非常に興味深いことと考えられるが、単に抗原の違いだけの問題であるのかを含めて現在のところその原因は全く不明である。一方 IgG4 抗体に関しては、DF での中川²⁷⁾、HBV での Aalberse¹³⁾、Cheung¹⁴⁾ らの報告があり、そのなかで Aalberse は減感作による IgG 抗体の上昇が IgG4 dominant な上昇になること、Cheung は減感作により IgG 抗体は 1.6 倍、IgG4 抗体は 7.3 倍にも上昇するとし、3 者とも抗原特異的 IgG4 抗体をいわゆる遮断抗体であろうとしている。我々の今回結果でも長期減感作症例において IgG4 抗体と IgG 抗体の相関係数が大きく、中川、Aalberse、Cheung らの説を支持するものと考えられるが、我々の 46 例の結果では減感作による IgG4 抗体の上昇が臨床効果と関係がないことが示された。IgG4 抗体の他の機能として IgG S-TS としての働きが考えられている¹¹⁾¹²⁾。Gwynn¹⁸⁾、阿南⁹⁾ らのアトピー性疾患の重症例に IgG4 抗体が高いこと、Shakib¹⁵⁾ らによれば haemophiliac 患者において Total および specific IgG4 antibody の急激な上昇があること、Bruynzeel ら¹⁶⁾ のモルモット毛アレルギーでは IgE RAST (-)、IgG4 RAST (+) のことが多いということなどの報告もみられる。我々の結果でも RAST score 1 未満症例の 30.6% に IgG4 抗体が検出され Bruynzeel の報告と類似した観察結果が得られている。また治療前症例の検討で、喘息合併例に IgG4 抗体が多く検出されたことは、阿南、Gwynn らの報告と一致する。これらのことから DF に関しては IgG4 抗体は、遮断抗体というよりは IgG S-TS としての意義が大であると考えられる。しかしその直接的証明は現在のところ行っていない。

結 語

都)にて発表した。

文 献

indirect ELISA により鼻アレルギー患者の DF 特異的血清 IgG および IgG4 抗体を測定し以下の結果を得た。

1. IgG 抗体は、健常対照者、花粉症症例、血管運動性鼻炎症例では DF を重複抗原としてもつ花粉症の 3 例をのぞき全例抗体価 20 未満であった。

2. DF 鼻アレルギー患者では、減感作治療前症例 228 例中 90 例 (39.5%) に IgG 抗体価 20 以上症例 (陽性例) がみられた。

3. IgG4 抗体は、健常対照者、花粉症症例、血管運動性鼻炎症例では DF を重複抗原としてもつ花粉症の 2 例をのぞき全例検出されなかった。

4. DF 鼻アレルギー患者では、減感作治療前症例 228 例中 72 例 (31.6%) で IgG4 抗体が検出された。

5. 治療前 228 例の性差、年齢による IgG, IgG4 抗体の大きな変動はみられなかった。

6. IgG 抗体, IgG4 抗体は, IgE RAST score 1 未満症例にもそれぞれ 34.7%, 30.6% に陽性例 (IgG4 抗体では検出例) がみられた。

7. IgG4 抗体は喘息合併症例に有意に多く検出された。

8. 減感作未施行例 (228 例) と長期減感作例 (122 例) の比較検討により、減感作により両抗体が上昇することが考えられた。また IgG4 抗体と IgG 抗体の相関係数が減感作後症例で $r=0.4720$ と高く、特に IgG4 抗体の上昇が大きいことが考えられた。

9. 46 症例を同時期に DF 減感作治療を開始し 24 週まで経過をみたところ、治療開始 8-12 週で IgG および IgG4 抗体の上昇傾向がみられ、24 週では有意に上昇した。しかし両抗体の上昇と臨床効果の間には全く相関がなかった。

以上の結果より、特に IgG4 抗体が IgG S-TS とする直接的証拠はないが、DF 特異的血清 IgG および IgG4 抗体は、少なくとも DF 鼻アレルギーにおいては、いわゆる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。

稿を終るにあたり、実験法に御助言をいただいた阿南貞雄先生、実験を手伝って下さった研究助手の正代千春さんに厚く感謝いたします。

この論文の要旨は、第 34 回日本アレルギー学会総会 (京

- 1) Norman, P.S., Lichtenstein, L.M., Kagey-Sobotka, A. and Marsh, D.G.: Controlled evaluation of allergoid in the immunotherapy of ragweed hayfever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 70, 248-260, 1982.
- 2) Wagner, C.J., Taylor, R.J. and Nelson, H.S.: Lability of blocking antibody during ragweed immunotherapy. *Ann. Allergy* 50, 19-22, 1983.
- 3) Ali, M., Ramanarayanan, M.P. and Nalebuff, D. J.: Serum concentrations of allergen-specific IgG antibodies in inhalant allergy effect of specific immunotherapy. *Am. J. Clin. Pathol.* 80, 290-299, 1983.
- 4) 城 智彦: 特殊アレルギーによる減感作, ホヤ喘息を中心として, “減感作療法の基礎と臨床”(小林節雄, 中島重徳, 長野 準編), 初版, 中外医学社, 東京, pp. 207-225, 1982.
- 5) 油井泰雄: 免疫学的アプローチ, “図説スギ花粉症”(信太隆夫, 清水章治編), 初版, 金原出版, 東京, pp. 111-127, 1983.
- 6) 伊藤由紀子: スギ花粉症患者における IgG 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.
- 7) Urbanek, R., Krauss, U., Ziupă, J. and Smedegard, G.: Venom-specific IgE and IgG antibodies as a measure of the degree of protection in insect-sting-sensitive patients. *Clin. Allergy* 13, 229-234, 1983.
- 8) Golden, D.B., Meyers, D.A., Kagey-Sobotka, A., Valentine, M.D. and Lichtenstein, L.M.: Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69, 489-493, 1982.
- 9) 阿南貞雄, 赤星吉徳, 吉村正子, 牛島信雄, 吉田彦太郎, 松山俊文, 神田源太: アトピー性皮膚炎における enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いた抗ダニ (*Dermatophagoides farinae*) 抗体の測定—とくに IgG, IgG subclass および IgE 抗体について—, *アレルギー* 31, 244-251, 1982.
- 10) Hanneus, Y., Pintens, H. and Delespesse, G.: Cellular and humoral responses following one year hyposensitization with aqueous and tyrosine adsorbed *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *Allergol. Immunopathol.* 10,

- 289-294, 1982.
- 11) Parish, W.E.: Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* 2, 591-592, 1970.
 - 12) Parish, W.E.: The clinical relevance of heat-stable, short-term sensitizing IgG antibodies (IgG S-TS) and of related activities of IgG 4 and IgG 2. *Br. J. Dermatol.* 105, 223-231, 1981.
 - 13) Aalberse, R.C., Van der Gaas, R. and Van Leeuwen, J.: Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG 4-restricted response. *J. Immunol.* 130, 722-726, 1983.
 - 14) Cheung, N.K., Blessing-Moore, J., Reid, M.J. and Yang, G.: Honey bee venom specific immunoglobulin G4 in honey bee sting allergic patients and bee keepers. *Ann. Allergy* 50, 155-160, 1983.
 - 15) Shakib, F. and Stanworth, D.R.: IgG4: A possible mediator of anaphylaxis in a hemophilic patient. *Clin. Allergy* 9, 597-603, 1979.
 - 16) Bruynzeel, P.L. and Berrens, L.: IgE and IgG4 antibodies in specific human allergens. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 58, 344-350, 1979.
 - 17) Gwynn, C.M., Smith, J.M., Leon, G.L. and Stanworth, D.R.: IgE and IgG4 subclass in atopic families. *Clin. Allergy* 9, 119-123, 1979.
 - 18) Gwynn, C.M., Ingram, J., Almousawi, T. and Stanworth, D.R.: Bronchial provocation tests in atopic patients with allergen-specific IgG4 antibodies. *Lancet* 1, 254-256, 1982.
 - 19) Gwynn, C.M., Almousawi, T. and Stanworth, D.R.: Clinical associations with serum allergen-specific IgG4 antibodies. *Clin. Allergy* 12, 459-464, 1982.
 - 20) Nakagawa, T., Moyseyenko, O., de Weck, A. L.: Flow-cytometric analysis of human basophile degranulation. III. Degranulation induced by allergens and antibodies in hay fever and bee venom allergic patients. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 64, 201-209, 1981.
 - 21) Van Toorenbergen, A.W. and Aalberse, R.C.: IgG 4 and release of histamine from human peripheral blood leukocytes. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 67, 117-122, 1982.
 - 22) 奥田 稔: 鼻アレルギー診療の実際. 改訂 4 版, 金原出版, 東京, pp.183-188, 1979.
 - 23) 北尾友幸, 増山敬祐, 登坂 薫, 石川 哮: ダニ (*Dermatophagoides farinae*) による鼻アレルギー患者の遺伝的研究—その症状発現, 血清 IgE レベル, 抗原特異的抗体産生と human leukocyte antigen (HLA) の関係について. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー研究会誌 3, 21-35, 1985.
 - 24) 島田哲男, 石川 哮, 宮下久夫, 藤田洋祐: 鼻アレルギーに関する最近の研究 (第 4 報) mite (*Dermatophagoides farinae*) 抽出抗原液による鼻アレルギー患者の特異的減感作療法の検討. 日耳鼻 76, 1405-1413, 1973.
 - 25) Eura, M., Tosaka, K., Kitao, Y. and Ishikawa, T.: The clinical statistical studies of nasal allergy in Department of Otolaryngology of Kumamoto University Medical School. *J. Kumamoto Med. Soc.* 55, 101-112, 1981.
 - 26) Creticos, P.S., Van Metre, T.E., Mardiney, M. R., Rosenberg, G.L., Norman, P.S. and Adkinson, N.F. Jr.: Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 73, 94-104, 1984.
 - 27) 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.

SERUM IgG AND IgG4 ANTIBODY PRODUCTION SPECIFIC TO
DERMATOPHAGOIDES FARINAE IN PATIENTS
WITH NASAL ALLERGY

Yukoo Kitao

Department of Otolaryngology, Kumamoto University, School of Medicine

Levels of serum IgG and IgG4 antibodies specific to mite (*Dermatophagoides farinae*) were estimated by an indirect enzyme-linked immunosorbent assay in patients with nasal allergy. A high IgG antibody titer (antibody titer higher than 20) was observed in 39.5% (90/228) of patients with nasal allergy to mite, and IgG4 antibody was detectable in 31.6% (78/228).

There were no differences from the point of view of sex or age in the quantity of IgG and IgG4 antibodies. In patients with a low IgE antibody titer to mite (RAST score lower than 1), a high IgG antibody titer was observed among 34.7% (17/49), and IgG4 antibody was detectable in 30.6% (15/49). In the patients with bronchial asthma complications, a high incidence in the number of individuals with detectable IgG4 antibody was observed ($p<0.005$). In the patients who had received long term immunotherapy by mite (n:122, for an average of 20 months), a high IgG antibody titer was observed in 67.2% (82/122), and IgG4 antibody was detectable in 62.3% (76/122).

Therefore, we assumed IgG and IgG4 antibodies were increased by immunotherapy. Furthermore a correlation coefficient in the ratio of IgG4 antibody titer to IgG antibody titer was higher in patients who had received immunotherapy (n: 122, $r=0.4720$, $p<0.005$) than in patients who had not received immunotherapy (n=228, $r=0.3165$, $p<0.005$). From these data, we assumed that an increase in IgG antibodies might be caused mainly by an increase in the IgG4 antibody.

In order to test whether these antibodies act as blocking antibodies, we selected another 46 patients who had started mite immunotherapy at the same time. IgG and IgG4 antibodies in their serum were measured at 3 points: the beginning of therapy, 12 weeks later, and 24 weeks later. IgG and IgG4 antibodies in their serum began to rise at 12 weeks, and kept increasing to the 24th week (IgG: $p<0.02$, IgG4: $p<0.01$). Although both antibodies were increased by immunotherapy, the increase had no influence on the clinical improvement of the allergic symptoms. From this study, it was shown that serum IgG and IgG4 antibodies specific to mite did not act as "blocking antibodies" in patients with nasal allergy to mite.
