

アレルギー性疾患及び膠原病に おける Ig E に関する臨床的研究

第 1 編

アレルギー性疾患及び膠原病における 血中、滑液中、尿中の IgE レベルとその意義

岡山大学第3内科（主任大藤真教授）

大 口 義 人

（昭和51年5月26日受稿）

緒 言

1966年に、石坂により発見された第5の免疫グロブリンである Ig E に関しては、近年急速に、かつ膨大な知見が集積されつつある。なかでもアトピー性疾患の発症機転に Ig E が果たす役割についての石坂、富岡ら^{1)~3)}の業績は、目をみはるものがある。即ち、Ig E 分子は、Target cell である好塩基球表面に多くの場合10,000~40,000個の割合で結合しており、これらは一たび抗原の challenge を受けると数個の Ig E 分子が相互に interaction を起こし、その結果、Target cell より Histamine, slow reacting substance-A などの chemical mediator が遊離し、アレルギー症状を惹起する。更には、これらの chemical mediator の遊離機構に、cyclic AMP 系の酵素が関与していることが明らかにされた。

一方、多田ら^{4)~7)}は、動物実験を通して Ig E 産生及びその調節機構に関して興味ある詳細な報告をしている。

臨床的には、気管支喘息を中心としたアトピー性疾患の血清 Ig E レベルをはじめとして、更にはその季節的変動、治療による影響なども種々検討されている。

尚、最近ではアトピー性疾患においてよりも、その研究がやや遅れた感はあるが、膠原病を中心とした各種免疫反応の関与が考えられる疾患についても Ig E に関する研究が行なわれ報告されている。

著者は、気管支喘息を中心としたアトピー性疾患

と慢性関節リウマチ、SLE などの免疫疾患について、その血中、滑液中及び尿中の Ig E レベルを測定し、これらの疾患の中で Ig E の果たす役割について若干の検討を加えたので報告する。

I. 対象並びに方法

対象は、岡山大学大藤内科に通院又は入院中の患者192例であり、その内訳は、気管支喘息を中心としたアレルギー性疾患76例、慢性関節リウマチ(RA)、SLE を中心とした膠原病並びにその周辺疾患106例と対照として用いたネフローゼ症候群、変形性関節症(OA)の10例である。尚、正常人対照としては、自覚的に異常がないと考えられた当科教室員34例について検討を加えた。

気管支喘息の調査に際しては、その病型分類は

表1 皮内テストに使用したアレルゲン

ハウスダスト	ハウスダスト	雑 類	ア サ 布 キ ヌ 綿 タ タ ミ ソ バ ガ ラ
花粉類	アカマツ クロマツ ス ギ ブタクサ		
食品類	ソ バ 粉 エ ビ カ ニ	真菌類	アスペルギルス カンジダ ペニシリウム
表皮類	犬 毛 猫 毛 羽 毛 猫毛皮屑		

Swineford の分類¹²⁾に従って行ない、アレルギー検査のための皮内テストには鳥井薬品の各種アレルギーを使用した。使用したアレルギーは表1の如くである。

一方、RA は、アメリカリウマチ協会診断基準に基づく definite 及び classical な症例であり、SLE は、大藤の診断基準¹³⁾を満たしたものである。また、RA に関しては金療法を施行した症例について金塩による副作用、即ち、皮膚炎、痒痒感、口内炎、蛋白尿、肝障害などの有無についても検討した。

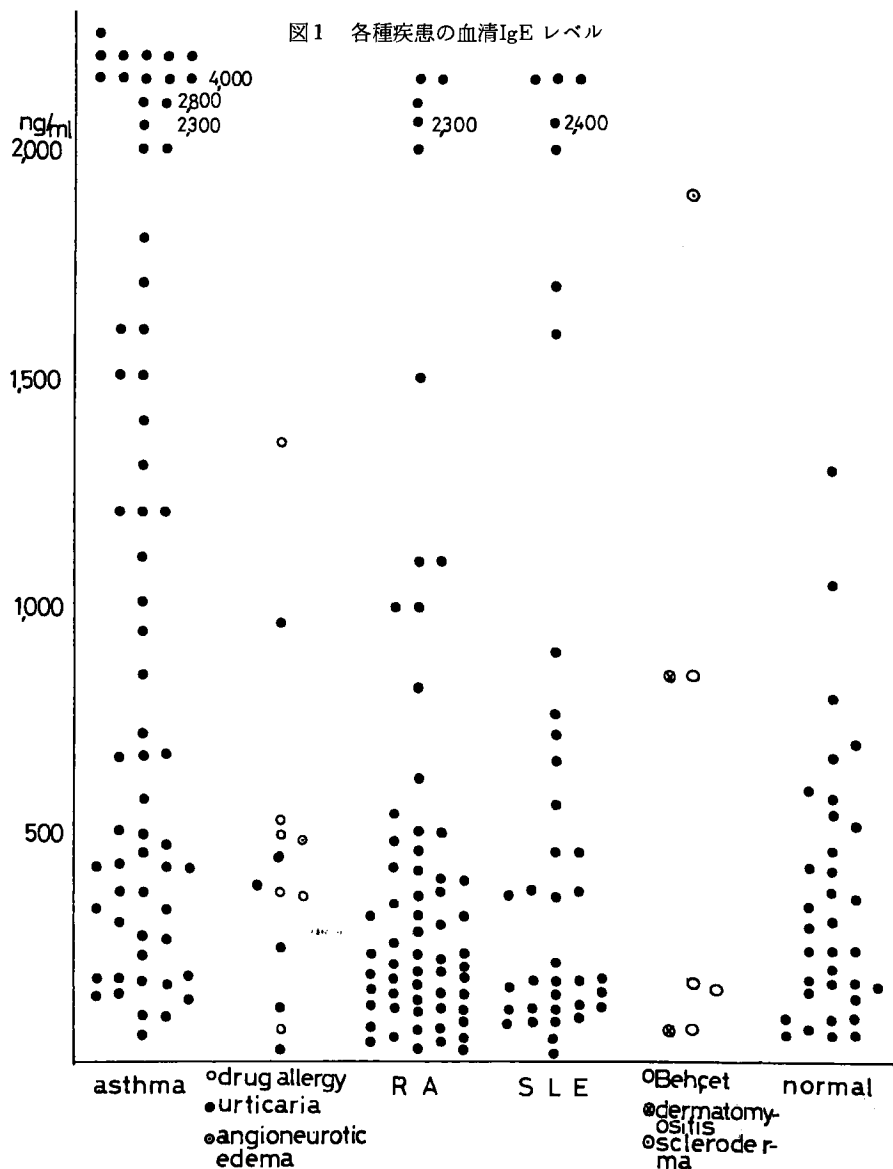
さて、免疫学的検査には血液、滑液、尿を次の如

く処置し測定時まで保存した。

血清は、肘静脈より採取した静脈血を血清に分離し、検査直前まで -20°C のストッカーにて保存した。

滑液の採取は、主として膝関節より行い、穿刺後直ちにスプレーゼを加えよく混和し約1時間室温で放置した後に2000r. p. m. で遠沈し、その上清を -20°C のストッカーで保存した。

尿は、Turner の方法¹⁴⁾に従い24時間尿の100ml を採取し、防腐剤として窒化ナトリウムを0.1%の割合に加え、濾過したものを22/32mm visking tube で



透折した後、凍結乾燥して保存し、使用時は 2 ml の再蒸留水で溶解して使用した。従って 50 倍の濃縮となる。

さて、上記の如き処理をした検体について、免疫グロブリン A, G, M は Hyland 社の Immunoplate を用いて single immunodiffusion 法で測定し、E は Pharmacia 社の phadebas Ig E test 用 kit を用いて

Radioimmunosorbent technique (RIST) により測定した。尚、RIST の原理、方法等^{15) 16)} に関しては、最近詳細な文献がみられるので省細する。

II. 成績

1) 血清中 Ig E レベルについて

① 正常値

表 2 アレルギー性疾患及び膠原病における血清 Ig E レベル

	No of cases	Mean \pm S. D (ng/ml)	Range
Bronchial asthma	63	1373.9 \pm 1967.3	70~4000
Urticaria	6	352.0 \pm 304.0	30~960
Drug allergy	6	518.6 \pm 385.1	160~1350
Angioneurotic edema	1	490	
RA	62	544.2 \pm 839.9	28~4000
SLE	37	763.3 \pm 1126.2	32~4000
Behçet disease	4	317.5 \pm 357.6	80~850
Dermatomyositis	2	460	70~850
Scleroderma	1	1900	

まず、対照として調査した自他覚的に異常のないと考えられる当科職員 34 例の血清 Ig E レベル測定値についてみると、図 1 に示す如く 60~1,300 ng/ml の範囲にみられ平均 362.6 \pm 291.2 ng/ml であった。また、34 例中 31 例、即ち 91% は 700 ng/ml 以内であった。

② 気管支喘息

気管支喘息患者 63 例の血清 Ig E レベルは、70~4,000 ng/ml と非常に広範に分布しており、その平均値は 1,374.0 \pm 1,375.7 ng/ml と正常に比し有意に高く、また 49% の症例が 700 ng/ml 以上であった。

(図 1, 表 2)

これらをアトピー型、混合型、感染型の各病型に分け各々の血清 Ig E レベルを比較すると、それぞれ 1,970 \pm 1,517.5 ng/ml, 1,550 \pm 1,401.0 ng/ml, 593.0 \pm 692.6 ng/ml の平均値で示され、アトピー型、混合型両者ともに感染型に比し有意 (P < 0.001, P < 0.01) の高値をみた。(図 2) 更に、各群において 700 ng/ml より高値を示す症例の頻度をみてもアトピー型、混合型で各々 65.4%, 64.3% であり、感染型では 21.7% であった。これを four fold table で検討すると X² = 7.6, 5.3 となりアトピー型、混合型に有意に感染型より高い症例が多いことが示された。

更に、各年代別に分けて調査したところ、10 才以下の群に平均値で 2,121.5 \pm 1,732.9 ng/ml と最も高い値をみ、次いで 11~20 才、30~40 才にも著しい高

図 2 気管支喘息の Type と血清 Ig E レベル

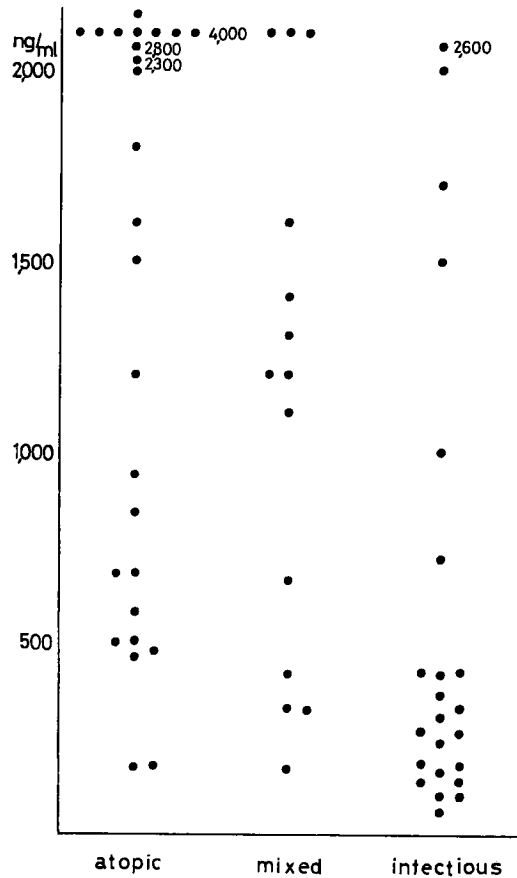


図3 気管支喘息の年齢別血清IgE レベル

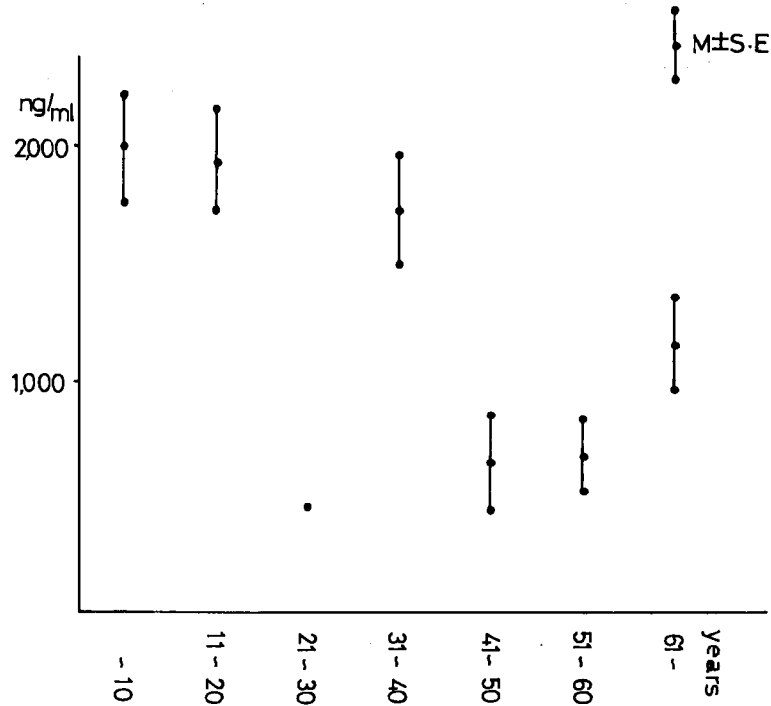


表3 気管支喘息における血清IgEレベルと発病年齢の関係

		serum Ig E level		
		700 ng/ml ≤	700 ng/ml >	total
onset age	20years ≥	19	8	27
	20years <	13	23	36
	total	32	31	63

$$X^2=10.7$$

値をみた。しかし、21~30才の間には対象が2例しかなかったため平均値は445ng/mlと低値であった。また、41才以上についてみると41~50才と51才~60才とでは、651.1ng/ml、694.5ng/mlとほぼ同様の値を示したが、61才以上では1,165±1,270.2ng/mlとやや高値を呈した。(図3)

次に、発病年齢で20才前後に分けて比較してみると、20才以下の若年発病群の平均値は2,035.6±1,537.6ng/mlと著しい高値であり、21才以後発病群平均877.8±1,002.7ng/mlに比し有意($P<0.001$)に高かった。しかも、four fold tableによる検定でも $X^2=10.7$ となり若年発病群に高値を呈す例が有意に多いことが示された。(表3)

ついで、各種アレルギーによる皮内テストの成績

とIgEレベルの関連について述べる。皮内テストとIgEレベル測定の内訳を行ない得たなかで、皮内テスト陽性者は33例であった。それらの内訳をみると、真菌に対する陽性率が著しく高率であり、真菌単独で陽性を示したものが20例(60.6%)、真菌と他のアレルギーによるものが6例(18.2%)と、これら両者を合わせると26例(78.8%)にも達した。そこで、真菌単独の群、真菌以外の花粉、ハウスダスト、獣毛などの群と両者に陽性を示す群の三群に分けて各々の血清IgEレベルを比較すると、平均値では真菌以外の群が2,394.3±1,708.2ng/mlと最も高く、真菌群は1,156.5±1,226.0ng/mlと低値を示し、真菌と他のアレルギー群は両者の中間であった。しかし、三者の間には有意差はみられなかった。一方、各群における700ng/ml以上の高値例は真菌群に45%、真菌と他のアレルギー群に33.3%、真菌以外のアレルギー群に71.4%であった。また、これら三群の平均年齢、平均発病年齢を比較すると、図4のように真菌群が最も高年齢であった。

③薬物疹

6例の薬物アレルギー患者の内訳は、4例がピリン、1例がペニシリン、1例がヒデルギンによるも

図4 気管支喘息の発病年齢, アレルゲン及び血清 Ig E レベル

症 例	年 令	発病 年令	アレルゲン	Ig E (ng/ml)
S. T	67	40	カ ン シ ダ	1600
I. S	71	30	カ ン シ ダ	1200
T. Y	50	40	カ ン シ ダ	370
S. M	56	16	カ ン シ ダ	1400
H. T	64	54	アスペルギルス カンジダ	270
K. G	62	52	アスペルギルス カンジダ	4000
K. S	45	33	アスペルギルス カンジダ	270
Y. O	62	54	カ ン シ ダ	2600
T. O	54	53	カ ン シ ダ	230
H. T	44	42	カ ン シ ダ	420
U. T	49	28	カ ン シ ダ	330
H. O	49	47	カ ン シ ダ	140
U. K	55	54	カ ン シ ダ	70
T. K	53	49	カ ン シ ダ	190
K. Y	48	44	カ ン シ ダ	2000
T. M	56	15	カ ン シ ダ	1200
T. M	43	16	カ ン シ ダ	660
E. N	34	29	カンジダ アスペルギルス	180
Y. K	36	25	カ ン シ ダ	2000
K. I	38	25	カンジダ アスペルギルス	4000
平 均	51.8	37.8		1156.5± 1226.0

症 例	年 令	発病 年令	アレルゲン	Ig E (ng/ml)
S. K	56	54	ハウスダスト カンジダ	420
T. K	46	43	ハウスダスト カンジダ	320
K. I	32	7	ハウスダスト カンジダ	4000
K. O	46	46	ハウスダスト カンジダ	1300
K. M	36	29	ハウスダスト カンジダ	680
N. T	36	32	ハウスダスト カンジダ	680
平 均	42	35.2		1233.3± 1397.6

症 例	年 令	発病 年令	アレルゲン	Ig E (ng/ml)
Y. M	31	23	ハウスダスト	180
S. K	38	8	ブ タ ク サ	4000
T. T	36	18	ブタクサ	580
K. O	12	8	ハウスダスト	1200
K. S	9	5	猫 皮 屑	2800
S. K	12	9	ハウスダスト	4000
K. K	9	6	ス ギ 花 粉	4000
平 均	21	11		2394.28± 1708.82

のであり、全例薬物疹を呈したものであった。これらの中で、ペニシリンによる1例のみが1,350ng/mlと高値を呈したが、他の5症例はいずれも正常域であった。(図1, 表2)

④ 蕁麻疹

蕁麻疹患者6例では、その平均血清 Ig E レベルは350ng/mlであった。これの中で1例のみが960ng/mlと軽度上昇を示したが他は正常域であった。他にカニが抗原と考えられた血管運動神経性浮腫の1例についても測定したが490ng/mlと正常域であった。(図1, 表2)

⑤ 慢性関節リウマチ

62例の血清 Ig E レベルは28~4,000ng/mlまでの範囲に分布しており、その平均値は544.2±839.9ng/mlであった。しかし、700ng/mlより高値を呈した症例はわずか11例(17.7%)にすぎなかった。(図1, 表2)

今回対象とした RA 患者の約2/3(41例)は金療法を受けており、しかもその約2/3(28例)は金塩によると考えられる副作用を発症している。そこで、これらを金療法を施行してない群と施行した群に分け、更に、施行した群を副作用出現群とそうでない

群に分け血清 Ig E レベルを比較した。金療法を施行してない群は全例28~540ng/mlの正常範囲にあり、平均213.0±168.8ng/mlと平均値では正常人より低値を示した。しかし、金塩による副作用を発症した28例中には9例(32.1%)に、副作用のなかった13例中2例(15.4%)には異常高値をみた。(図5)

⑥ SLE

SLEは、平均値で763.3±1,126.2ng/mlと正常に比し高値を呈し、かつ32~4,000ng/mlの範囲に広い分布を示した。尚、700ng/ml以上の高値は27%の症例にみられた。しかし、SLEの活動性の示標の一つである抗核抗体の染色 pattern とは一定の相関を示さなかった。(図1, 6, 表2)

⑦ ベーチェット病, 多発性筋炎, 硬皮症

ベーチェット病4例, 多発性筋炎2例, 硬皮症1例についてみると、ベーチェット病, 多発性筋炎の各1例が850ng/mlとやや高値を、硬皮症が1,900ng/mlと著しい高値を呈した。(図1, 表2)

2) 滑液中 Ig E レベルについて

血清及び滑液が同時に採取可能であった RA 患者12例と OA 患者7例の血中及び滑液中免疫グロブリン、総蛋白量は表4に示す通りである。

まず、両疾患における血清中の各蛋白量を比較してみると、各免疫グロブリン、総蛋白量ともに平均

図5 慢性関節リウマチの血清IgE レベル

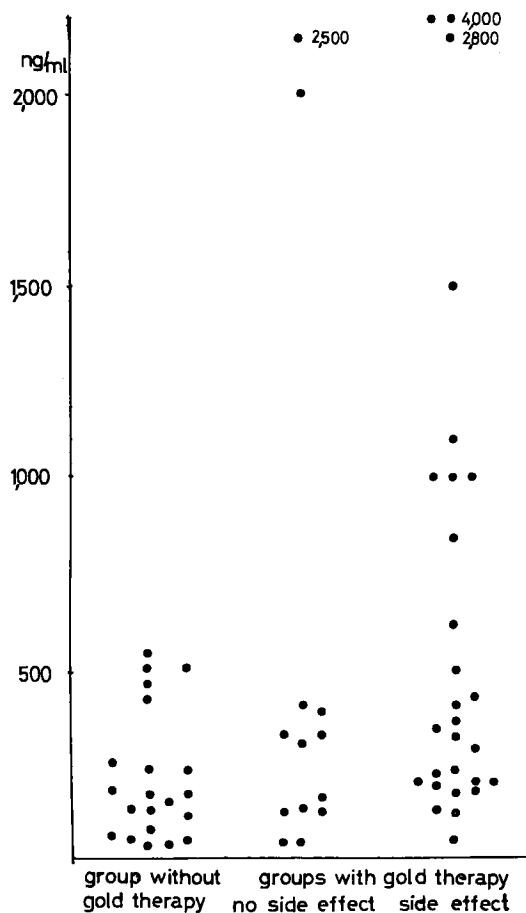
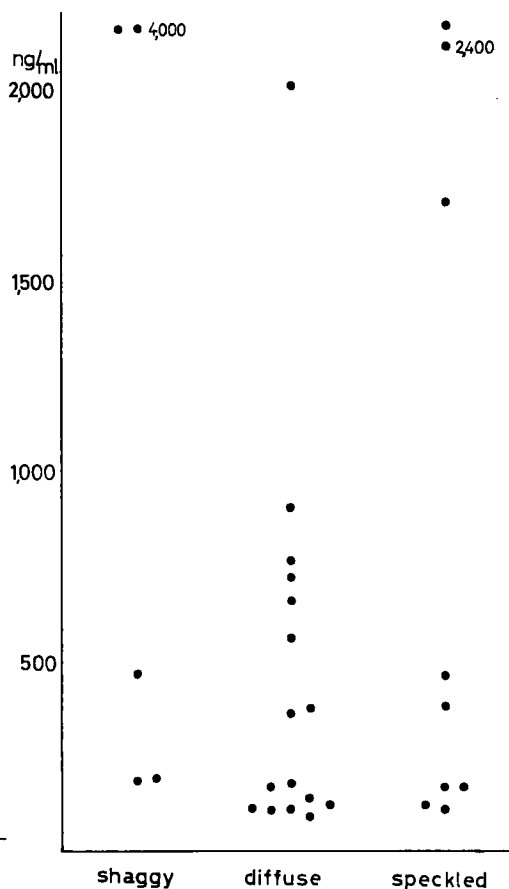


図6 SLE における ANF 染色 pattern と血清IgE レベル



値で類似しており差をみなかった。尚、個々の症例について Ig E レベルをみるに、RA の症例No.10のみが1,000ng/ml とやや高値を呈した。

滑液中レベルの比較では、Ig G と総蛋白量が RA で有意に ($P < 0.02$, $P < 0.005$) 高値であった。しかし、Ig A, Ig M, Ig E の各免疫グロブリンも平均値では RA に高い傾向をみた。

また、RA, OA とともに血中と滑液中の各蛋白量には相関はみられなかった。

次に、各免疫グロブリン、総蛋白量について滑液中濃度と血清中濃度の比で両疾患を比較してみると、Ig G, Ig A, Ig E, 総蛋白量の各蛋白に RA で有意に高値をみた。Ig M でも RA に高い傾向をみた。

分子量の異なる各免疫グロブリン間で滑液と血清

中の濃度の比を比較すると、RA では Ig G, Ig A, 総蛋白, Ig M, Ig E の順に、OA では Ig G, 総蛋白, Ig M, Ig A, Ig E の順に高値を呈した。(図7)

3) 尿中レベルについて

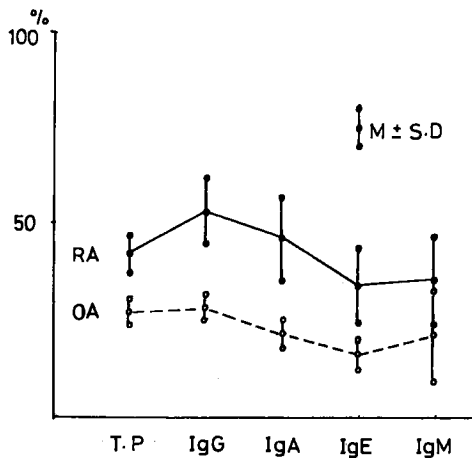
測定値は表5に示した。尿中に Ig M がみられたのは SLE の1例(症例No.1)とネフローゼ症候群の2例(症例No.1, 2)で、Ig G, Ig A のみられなかったのは SLE の1例(症例No.1)と RA の1例のみであり、Ig G, Ig A の尿中濃度は0~27mg/dl, 0~7.8mg/dl の範囲にみられた。しかし、Ig E は全例に0.45~3.8ng/ml の範囲にみられた。これら免疫グロブリンの値は、Turner¹⁴⁾による正常人のそれに比較すると Ig G, Ig A では著明に高値であったが、Ig E では差をみなかった。また、血中濃度との間にも何ら相関を認めなかった。

表 4 慢性関節リウマチ, 変形性関節症の血清中及び滑液中免疫グロブリン

Case No (R A)	Ig G mg/dl		Ig A mg/dl		Ig M mg/dl		Ig E ng/ml		T. P g/dl	
	S	S. F	S	S. F	S	S. F	S	S. F	S	S. F
1	1500	870	620	320	250	160	130	64	8.6	3.8
2	1200	640	260	120	210	75	28	8.8	7.2	3.2
3	2000	280	500	70	260	36	76	9.2	7.8	1.8
4	1600	450	480	250	160	65	170	120	6.0	2.8
5	1050	250	550	110	160	28	46	13	6.8	2.0
6	1350	900	300	95	155	56	130	36	6.4	2.8
7	650	610	50	36	230	35	48	27	6.8	3.2
8	950	620	310	100	50	17	46	15	7.4	2.8
9	1350	800	250	110	75	12	150	10	7.4	3.8
10	1150	800	205	200	37	36	1000	120	8.4	4.0
11	1100	650	205	92	145	42	180	90	7.2	4.2
12	2300	1150	700	340	150	36	170	50	6.8	2.6
M±S. D	1350 ± 454.8	668.3 ± 259.6	369.2 ± 196.5	153.6 ± 99.9	156.8 ± 74.0	49.8 ± 39.2	181.2 ± 263.8	46.9 ± 42.4	7.2 ± 0.8	3.1 ± 0.8

Case No (O A)	Ig G mg/dl		Ig A mg/dl		Ig M mg/dl		Ig E ng/ml		T. P g/dl	
	S	S. F	S	S. F	S	S. F	S	S. F	S	S. F
1	1000	340	460	130	200	16	130	12	7.6	2.2
2	750	270	73	21.5	17	15	620	84	6.2	2.0
3	1400	330	250	55	250	35	180	26	7.8	2.0
4	1100	290	250	55	50	10	60	14	6.8	1.8
5	1700	420	460	60	145	10	160	31	7.4	1.4
6	1900	430	240	37	85	10	50	10	6.8	1.8
7	1800	620	700	135	250	30	310	31	7.6	2.4
M±S. D	1378.6 ± 441.5	385.7 ± 119.6	347.6 ± 206.4	70.5 ± 44.3	142.4 ± 94.9	18 ± 10.3	215.7 ± 198.2	29.7 ± 25.5	7.2 ± 0.6	1.9 ± 0.3

図 7 慢性関節リウマチ並びに変形性関節症における蛋白量の滑液/血清比



Ⅲ. 考 按

1) 血清中 Ig E レベルについて

正常人血清の Ig E レベルは, Johansson^{17) 18)} によれば, Ig G の 1/40,000~1/50,000, Wide に¹⁹⁾ によれば, 総免疫グロブリンの 0.002% といわれるほどきわめて微量である. そのため, 本免疫グロブリンの測定はきわめて困難であったが, 近年, radial immunodiffusion method を種々 modify したものや, Radioimmunosorbent technique を用いる方法などが開発され臨床的応用をみるにいたっている.

これらの方法で測定された正常人血清 Ig E レベルは, 測定法により若干の差はあるが, 内外の報告よりみて平均値は 100~400 ng/ml であり, 700 ng/ml 以上は高値と考えてよいようである. 著者の成績でも正常人 34 例の平均値は 362.6 ng/ml で, その 91% が 700 ng/ml 以内であった. この結果は, 本調査に使用したと同様 RIST で測定した Johansson ら^{17) 20)} の成績とよく一致するものであった.

表5 血清中並びに尿中免疫グロブリン量

Case No. SLE	Ig G mg/dl		Ig A mg/dl		Ig M mg/dl		Ig E mg/dl	
	serum	urine	serum	urine	serum	urine	serum	urine
1	1500	7.00	450	1.60	100	0.34	100	0.86
2	1100	4.40	330	0.90	50	0	360	0.76
3	720	4.20	330	0.76	140	0	210	0.64
4	3000	0	450	0	350	0	60	0.48
5	2200	3.60	320	1.90	100	0	32	0.62
6	1100	3.20	190	0.62	115	0	80	1.60
7	1100	7.60	150	0.84	100	0	1600	1.08
Mean	1531	4.30	313	0.95	136		349	0.84
Nephrotic syndrome								
1	200	18.00	28	2.60	60	3.00	110	0.45
2	330	27.00	140	7.80	75	0.42	26	0.45
3	630	4.00	140	0.60	72	0	50	3.80
Mean	387	16.33	103	3.67	69	1.14	62	1.60
RA								
1	3000	5.80	400	0	90	0	1600	0.26
Normal								
Mean	1165	0.29	152		69		147	0.81

さて、気管支喘息患者では血清 Ig E レベルは平均値で $1,374.0 \pm 1,375.7$ ng/ml と正常人に比し著しい高値をみ、また32例 (50.8%) が700 ng/ml 以上を示した。

これらを Swineford の分類による病型で比較すると、アトピー型、混合型、感染型でそれぞれ65.4%、64.3%、21.7%の症例に700 ng/ml 以上の高値をみ、従来の報告にみられる^{17) 22)}と同様二者が感染型に比し有意に高値を示す結果を得た。

Johansson の¹⁷⁾報告においても、non allergic asthma の5%に比し allergic asthma には63%と多数の症例に高 Ig E レベルを認めている。更に、allergic asthma においては、平均 Ig E レベルでも non allergic asthma に比し6倍の高濃度をみたというが、著者の成績でも約3倍前後の高値であった。

しかしながら、アトピー型といえども全例に高 Ig E レベルをみたわけではなく、約2/3の症例にのみ高値を認めた。Yunginger²³⁾Berg²⁴⁾らは、花粉症患者の血清 Ig E レベルを経時的に測定したところ、花粉 season 前に最も低値をみ、season 中には Ig E レベルの上昇をみることを報告している。Henderson は²⁵⁾このような季節的変動に対し steroid 療法を行ない、その Ig E に対する影響をみたところ、たとえ臨床症状が改善しても Ig E の変動には影響がないことを示している。ところが、Kumer ら

²⁶⁾は、steroid 療法により血中 Ig E レベルが減少すると述べており、治療の及ぼす影響については意見の一致をみていない。さて、本調査に際しては検体の採取時に季節的因子、治療の有無について考慮していないため、前述の如き1/3の症例に正常 Ig E レベルをみる結果を得た可能性は十分に考えられる。

一方、多田ら²⁷⁾は扁桃、アデノイド、気管及び気管支リンパ節などの上気道リンパ節や胃腸管粘膜リンパ節に Ig E forming Plasma cell が多数分布していることを示し、これらの場所において Ig E が局所産生されることを推測している。更に、石坂をはじめとして多数の報告者が^{28) 29) 30)}sputa, nasal washing など分泌物中の免疫グロブリンを測定し、これらの中の Ig E/Ig G 比と血清中のそれを比較し、分泌物中に Ig E が高率に含まれていることより、一層 Ig E が局所で産生されている可能性を示唆している。また、石坂ら²⁾によると、皮膚反応のような生物学的反応を引き起こすに必要な Ig E はきわめて微量でよいとされている。かかる面より考えると、Ig E は局所に少量存在するのみでも十分に臨床症状を惹起する可能性があり、必ずしも高い血中濃度を必要としないと考えられる。

次に、年代別で検討してみると10才以下の群が最も著明な高値を示し、40才までは年令とともに順次低下の傾向をみ、41~60才まではほぼ等しい値を示

したが、60才以上は41~60才に比しやや高い傾向をみた。尚、10才以下の群は大部分が8~10才の学童であった。

さて、年齢による生理的な Ig E の推移についてもいくつかの報告が散見される。それらのうちから本調査で対象とした年齢層に関するものに若干ふれてみると、Johansson ら³⁰⁾は5才で成人平均値の75%に達し、7才までには成人値になり、成人に達すると以後は年齢とともにきわめてゆっくりと減少すると述べている。Berg ら³¹⁾は幼少時にはゆっくりと増加するが、思春期にはまだ最高値に達しないという。また、奥田ら³²⁾の成績では3才で成人の60%になり、5才ではほぼ成人値に等しくなるとしている。従って、これらの報告を考慮すると10才以下の群に対する年齢的配慮は不要と考えられた。

ついで発病年齢で検討したところ、20才以下の若年で発病した者に有意に高 Ig E 値を認めた。これは、若年発病層にアトピー型喘息が多いためと考えられる。

皮内テストの結果と Ig E レベルについてみると、何らかのアレルゲンに対して陽性であった33例中16例(48.5%)に高 Ig E レベルをみた。これらを真菌によるもの、真菌と他のアレルゲンによるもの、真菌以外のアレルゲンによるものに分けてみると各々において、45%、33.3%、71.4%の症例に高 Ig E レベルをみた。従って、最も Ig E レベルと良い相関を有するのは花粉、ハウスダスト、獣毛などの真菌以外のアレルゲンのようである。

Berg ら³¹⁾は、アトピー性疾患を有する小児に皮内テストを試み、その結果と血清 Ig E レベルに関して検討を加え、dust, mould にはのみ過敏症を呈す群より animal dandruff, pollen にも過敏症を有す群に有意に高い Ig E レベルをみたという。本調査では、真菌単独陽性群と他のアレルゲン群で比較したところ有意差はなかったが、後者に高い傾向がみられた。しかし、candida 陽性例中、高 Ig E レベルを呈さない例では、Ig E の関与を否定することはできない。青木ら³³⁾によれば、カンジダ菌体成分は即時型、遅延型の両反応を惹起するという。即ち、多糖体は即時型反応を、蛋白は弱い即時型と強い遅延型反応を惹起するという。従って、カンジダの関与する反応には必ずしも全例に高 Ig E 値を必要としないと考えられる。

薬物疹、蕁麻疹ではペニシリンによる薬物疹の1例が1,350ng/ml と高値を呈したが、他には取り上

げるべき異常をみなかった。萩原ら³⁴⁾も蕁麻疹には Ig E の異常をみておらず、Henderson ら³⁵⁾も9例中8例は正常であったとしている。Juhlin ら³⁶⁾は薬物性、食餌性などの蕁麻疹34例について測定を行なったところ、ペニシリン注射後に発症して以後持続している2例にのみ高値を認めたが、他には異常高値を認めてない。

RA についてみると700ng/ml 以上の高値を呈したのは全体のわずかに17.7%にすぎず、しかも、それらは全例金療法を施行された症例であった。そこで、高 Ig E レベルと金療法との間に何らかの関連をみだすべく調査したところ、金療法を受けてない RA の Ig E レベルは全例正常域内にあり、平均値ではむしろ正常人対照よりも低値をみたが、しかし、金療法を受けた RA 患者の中には、特に金塩によると考えられる副作用を呈した患者の中には高率に高 Ig E レベルの者がみられ、金塩の副作用と Ig E レベルの間に強い関連性が疑われた。

RA 血中 Ig E レベルに関しては、Hunder ら³⁷⁾が正常に比し有意に高値、伊藤³⁸⁾が有意に低値を示すと報告しているが、Johansson ら³⁹⁾は正常であるとしている。著者の成績でも金療法を受けてない対象では、即ち、Ig E に影響を与えると考えられる因子を除外した対象では、平均値では正常より低値をみたが有意差はみられなかった。また、金療法との関連においては、Davis ら^{39) 40)}も著者と同様に金塩の副作用と高 Ig E レベルの間に深い関連があることを示している。

SLE は32~4,000ng/ml と広い範囲に分布を示し、平均値で763.3±1,126.2ng/ml とやや高値を示した。しかし、抗核抗体の染色 pattern とは一定の相関をみなかった。伊藤ら³⁸⁾は正常に比し平均値、分布ともに差をみなかったが、各々の症例で経時的にみると急性期に増加し、血中抗核抗体の変動と一致するとしている。

他に、ベエーチェック病、多発性筋炎、硬皮症につき測定したところ、硬皮症の一例が1,900ng/ml と高値を呈した他は特に異常をみなかった。

2) 滑液中 Ig E レベルについて

まず、RA、OA 患者の血中の蛋白量について比較してみると、各免疫グロブリン、総蛋白量ともに差をみなかった。また、RA 患者の1例に1,000ng/ml と高 Ig E 値をみたが、これは前述の如く金塩による副作用を有したためと考えられた。しかし、滑液中では RA 患者に各蛋白が高値であり、特に Ig G と

総蛋白にはその傾向が強く有意差がみられた。

ところで、滑液中の蛋白は大部分が血中より移行したものであり、その移行を規制する因子としては蛋白の分子量と、それを透過させる滑膜の透過性が最も重要であることは多数の報告者により示された事実^{41)~44)}である。即ち、蛋白の分子量が小さい程、また滑膜の炎症が強い程、滑膜の透過性は高くなり血中より滑液中への移行は容易となる。従って、滑膜の炎症がより強いRAの方にOAより滑液中の蛋白量が多くなるはずである。

また、Kushnerら⁴⁴⁾は滑膜の炎症の程度が一様と仮定すれば、分子量の異なる蛋白はその分子量の大きさに従って一定の透過性を示すとしている。即ち、各蛋白の滑液中濃度/血中濃度は分子量により一定の法則を示すという。これを利用したならば、分子量のみわかればその蛋白の滑液中濃度/血中濃度が推測でき、この推測値と実測値を比較すればその差より関節腔内の蛋白の産生又は消費を知ることが可能としている。このようにして、Kushner⁴⁴⁾Hunderら³⁷⁾は関節腔内でIg G, Ig Mが局所産生されることを証明している。また、Sliwinskiら⁴⁵⁾も、アイソトープを利用して同様に関節腔内の12~26%のIg Gが関節腔内で産生されることを証明している。今回の研究で各蛋白の滑液中濃度/血中濃度比をみると、RAではIg Gが最も大きくIg A, 総蛋白量, Ig M, Ig Eの順であった。一方、OAではIg G, 総蛋白, Ig M, Ig A, Ig Eの順であった。そこで、各蛋白の分子量をみてみると、Ig G, Ig A, Ig Eはほぼ同等であり、Ig Mはこれらの約5倍である。従って、滑液中濃度/血中濃度比はIg G, Ig A, Ig Eはほぼ同様になり、Ig Mはこれより小さくなるはずである。ところが、RAではIg Gが53.4±22.1%と最も大きく、Ig Eが33.9±19.4%と最も小さく、Ig A, Ig Mはその中間であった。以上より、RAでは、Ig G及びIg Mが関節腔内で局所産生されている可能性が示唆された。また逆に、分子量の大きなIg Mより比が小さかったIg Eは関節腔内で消費されている可能性も否定できない。OAでもIg Eの比が最も小さかったのは興味ある事実である。この事実と、Cochranの⁴⁶⁾報告、即ち、homocytotropic antibody (Ig E)が血管透過性亢進を引き起こす重要な因子であることを合せ考えれば、Ig EがRA, OAなどの関節水腫の成因に重要な役割を果たし消費された可能性も考えられ、将来さらにこの面での検討が必要であろう。

3) 尿中Ig Eレベルについて

蛋白尿を有するSLE, RA及びネフローゼ症候群患者の尿中免疫グロブリンを測定したところ、Ig G, Ig Aは正常人に比し著明に高値であったが、Ig Eのみは正常と差をみなかった。また、血中濃度とも何ら相関をみなかった。Turner¹⁴⁾Barrotら⁴⁶⁾は血中に高いIg Eレベルを有すatopic eczema患児、高度の蛋白尿を有す腎疾患患児について尿中Ig Eレベルを測定したところ、両群ともに正常と変わらぬ値をみ、尿中Ig Eレベルは血中Ig Eレベルにも、糸球体濾過能にも関係がないことを示している。即ち、尿中Ig Eの90~98%は尿細管から膀胱までの尿路系で局所産生されていると述べている。著者もこの説を示すべき成績を得た。

結 語

アレルギー疾患及び膠原病患者の血中、滑液中、尿中Ig Eレベルを測定して次の結果を得た。

- 1) 気管支喘息患者63例の血清Ig Eレベルは70~4,000ng/mlの範囲にあり、平均値は1,374.0±1,375.7ng/mlと正常人対照に比し有意の高値をみた。また、アトピー型、混合型、感染型の病型で比較すると前二者に平均値でも、700ng/ml以上の高値例出現頻度でも有意に高値を示した。発病年齢による検討では、20才以下の若年発病群が21才以上の群に比し有意に高い血清Ig Eレベルを有した。
- 2) 薬物疹、蕁麻疹患者では、ペニシリンによる薬物疹患者の1例が1,350ng/mlと高値を呈した他は特に異常をみなかった。
- 3) 慢性関節リウマチ患者の血清Ig Eレベルは正常人対照より低い傾向にあったが、金療法を受け、特に金塩による副作用を発症した例の中には異常高値を呈す者が高率にみられた。
- 4) SLEは763.3±1,126.2ng/mlと平均値では高い傾向を示したが抗核抗体の染色patternとは相関をみなかった。
- 5) ベーチェット病、多発性筋炎、硬皮症では硬皮症の1例が1,900ng/mlと高値を呈した以外著変をみなかった。
- 6) 慢性関節リウマチ患者の滑液中免疫グロブリンについて検討を加えたところ、Ig G, Ig Mが関節腔内で局所産生され、Ig Eが消費されていることを疑わせる所見を得た。
- 7) 蛋白尿を有するSLE, ネフローゼ症候群などの患者について尿中免疫グロブリンを測定したところ、

Ig E のみが Ig G, Ig A などと異なった動態を示し、尿路系にて局所産生されていることがうかがわれた。

を捧げます。また、直接の御指導、御鞭撻を頂いた江沢英光講師に感謝の意を表します。

稿を終わるに臨み、終始御懇切な御指導ならびに御校閲を賜りました恩師大藤真教授に深甚な感謝

本論文の要旨は、第22回日本アレルギー総会、第17回日本リウマチ学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Ishizaka, K., Tomioka, H., and Ishizaka, T.: Mechanisms of passive sensitization: I. presence of Ig E and Ig G molecules on human leukocytes. *J. Immunol.*, **105**, 1459, 1970.
- 2) Ishizaka, K. and Ishizaka, T.: Mechanisms of reaginic hypersensitivity. a review. *Clinical Allergy*, **1**, 9, 1971.
- 3) Ishizaka, T., Ishizak, K., Orange, R. P. and Austen, K. F.: pharmacologic inhibition of the antigen-induced release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) from monkey lung tissue mediated by human Ig E. *J. Immunol.*, **106**, 1267, 1971.
- 4) 富岡政夫: 好塩基球の機能: アレルギー反応における好塩基球の役割. *臨床化学*, **10**, 194, 1974.
- 5) Ishizaka, K.: 第8回国際アレルギー学会, 特別講演, 東京, 1973.
- 6) Tada, T. and Okumura, K.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat: I. feed-back regulation by passively administered antibody. *J. Immunol.*, **106**, 1002, 1971.
- 7) Tada, T., Taniguchi, M. and Okumura, K.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat: II. effect of x-irradiation, *J. Immunol.*, **106**, 1012, 1971.
- 8) Okumura, K. and Tada, T.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat: III. effect of thymectomy and splenectomy. *J. Immunol.*, **106**, 1019, 1971.
- 9) Taniguchi, M. and Tada, T.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat: IV. effect of various immunosuppressive drugs, *J. Immunol.*, **107**, 579, 1971.
- 10) Tada, T. and Okumura, K.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat: V. cell cooperation in the anti-hapten homocytotropic antibody response. *J. Immunol.*, **107**, 1137, 1971.
- 11) Okumura, K. and Tada, T.: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat: VI. inhibitory effect of thymocytes on the homocytotropic antibody response. *J. Immunol.*, **107**, 1682, 1971.
- 12) Swineford, O.: Asthma: classification of causes: a recommended classification on a critical review. *J. Allergy*, **25**, 151, 1954.
- 13) 大藤真: 全身性エリテマトーデス: 診断基準と病態生理を中心に. *臨床科学*, **7**, 437, 1971.
- 14) Turner, M. W., Johansson, S. G. O., Barratt, T. M. and Bennich, H.: Studies on the levels of immunoglobulin in normal human. *Int. Arch. Allergy*, **37**, 409, 1970.
- 15) Phadebas R Ig E テストキット添付説明書: 第1ラジオアイソトープ研究所. 1972.
- 16) 八倉隆保, 志水正敏: Ig E の測定法. *最新医学*, **27**, 1493, 1972.
- 17) Johansson, S. G. O.: Raised levels of a new immunoglobulin class (Ig ND) in asthma. *Lancet*, **2**, 951, 1967.
- 18) Johansson, S. G. O.: Serum Ig ND levels in healthy children and adults. *Int. Arch. Allergy*, **34**, 1, 1968.
- 19) Wide, L., Bennich, H. and Johansson, S. G. O.: Diagnosis of allergy by an in-vitro test for

- allergen antibodies. *Lancet*, **2**, 1105, 1967.
- 20) 伊藤幸治：各種疾患における Ig E レベル. *最新医学*, **27**, 1472, 1972.
 - 21) Johansson, S. G. O., Benich, H. and Wide, L.: a new class of immunoglobulin in human serum. *Immunology*, **14**, 265, 1968.
 - 22) 萩原忠文, 中島重徳：気管支喘息と Ig E について. *臨床と研究*, **49**, 426, 1972.
 - 23) Yunginger, J. W. and Gleich, G. J.: Seasonal changes in serum and nasal Ig E concentrations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **51**, 174, 1973.
 - 24) Berg, T. and Johansson, S. G. O.: Ig E concentration in children with atopic diseases. *Int. Arch. Allergy*, **36**, 219, 1969.
 - 25) Henderson, L. L., Larson, J. B. and Gleich, G. L.: Effect of corticosteroids on seasonal increases in Ig E antibody. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **52**, 352, 1973.
 - 26) Kumar, L.: Ig E levels in sera of children with asthma. *Pediatrics*, **48**, 848, 1971.
 - 27) Tada, T. and Ishizaka, K.: Distribution of rE-forming cells in lymphoid tissue of the human and monkey. *J. Immunol.*, **104**, 377, 1970.
 - 28) Ishizaka, K. and Newcomb, R. W.: Presence of rE in nasal washings and sputum from asthmatic patient. *J. Allergy*, **46**, 197, 1970.
 - 29) Tse, K. S., Wicher, K. and Arbesman, C. E.: Ig E antibodies in nasal secretions of ragweed allergic subjects. *J. Allergy*, **46**, 352, 1970.
 - 30) Waldman, R. H., Virchow, C. and Rowe, D. S.: Ig E levels in external secretions. *Int. Arch. Allergy*, **44**, 242, 1973.
 - 31) Berg, T. and Johansson, S. G. O.: Immunoglobulin Levels during childhood with special regard to Ig E. *Acta paediat Scand.*, **58**, 513, 1969.
 - 32) 奥田則彦, 岡本力, 谷口昂：正常小児及び2, 3の疾患における血清 Ig E. *小児科臨床*, **26**, 843, 1973.
 - 33) 可部順三郎, 青木良雄, 石崎達, 中沢浩亮, 都丸昌明：Candida 菌体成分による即時及び遅延型反応. *アレルギー*, **19**, 91, 1970.
 - 34) 萩原忠文, 中島重徳, 山口道也：アトピー疾患と Ig E. *最新医学*, **27**, 1484, 1971.
 - 35) Henderson, L. L., Swedlund, H. A., Dellen, R. G. V., Marconx, J. P., carryer, H. M., Peter, G. A., and Gleich, G. L.: Evaluation of Ig E tests in an allergy practice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **48**, 361, 1971.
 - 36) Juhlin, L., Johansson, S. G. O., Bennich, H., Hägman, C. and Thyresson, N.: Immunoglobulin E. in dermatoses. *Arch. Derm.*, **100**, 12, 1969.
 - 37) Hunder, G. G. and Gleich, G. J.: Immunoglobulin E (Ig E) Levels in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **17**, 955, 1974.
 - 38) 20) より引用
 - 39) Davis, P., Ezeoka, A., Munro, J., Hobbs, J. R. and Hughens, G. R. V.: Immunological studies on the mechanism of gold hypersensitivity reactions. *Brit. Med. J.*, **29**, 676, 1973.
 - 40) Davis, P. and Hughes, G. R. V.: Significance of eosinophilia during gold therapy. *Arthritis Rheum.*, **17**, 964, 1974.
 - 41) Schure, P. H. and Sandson, J.: Immunologic studies of the proteins of human synovial fluid. *Arthritis Rheum.*, **6**, 115, 1963.
 - 42) Brown, D. L., Cooper, A. G. and Bluestone, R.: Exchange of Ig M and albumin between plasma and synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, **29**, 644, 1969.
 - 43) Sliwinski, A. J. and Zvaifler, N. J.: In vivo synthesis of Ig G by rheumatoid synovium. *J. Lab. Clin. Med.*, **76**, 304, 1970.
 - 44) Kushner, I. and Somerville, J. A.: Permeability of human synovial membrane to plasma pr-

- oteins: relationship to molecular size and inflammation. *Arthritis Rheum.*, **14**, 560, 1971.
- 45) Cochran, C. G.: Mechanisms involved in the deposition of immune complexes in tissues. *J. Exp. Med., Supplement.* **134**, 75, 1971.
- 46) Barratt, T.M., Turner, M.W. and Johansson, S.G.O.: Urinary excretion of immunoglobulin E in the nephrotic syndrome and atopic eczema. *Lancet*, **2**, 21, 1971.

Clinical studies of the role of IgE in allergic and collagen diseases

Part I

Determination and pathogenic significance of IgE in sera, synovial fluid and urine

by

Yoshito OOGUCHI

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Tadashi Ofuji)

IgE concentrations in sera, synovial fluid and urine were measured from patients with allergic and collagen diseases. The following results were obtained.

- 1) Significantly high serum IgE levels were found in asthma patients compared to normal controls. Furthermore, serum IgE levels were significantly higher in groups with atopic or mixed asthma than in the group with infectious asthma.
- 2) Serum IgE levels of urticaria patients were normal. One case of penicillin-induced urticaria had 1350ng/ml.
- 3) The mean serum IgE level of RA patients not treated by gold therapy tended to be low. RA patients who showed side effects to gold therapy frequently indicated high serum IgE levels.
- 4) The mean serum IgE level of SLE patients was slightly higher than normal controls. No relationships were found between the IgE levels and ANF staining patterns in SLE patients.
- 5) Serum IgE levels were similar in patients with Behcet disease, Polymyositis and in normal controls. One PSS patient had a remarkably elevated serum IgE level.
- 6) Studies of IgG, IgA and IgE levels in synovial fluid of RA patients indicated the possibility that IgG and IgM were synthesized in the local joint cavity and that IgE was consumed locally in the joint cavity.
- 7) In studies of levels of immunoglobulins in urine of proteinuria patients, most urinary IgE was estimated to be locally produced in the urinary tract between the collecting tubes and bladder.