

◎原 著

## 非アトピー型喘息におけるIgE系反応

谷崎 勝朗, 周藤 真康, 貴谷 光, 荒木 洋行

岡山大学三朝分院内科

要旨：気管支喘息の発症にIgE抗体がどの程度関与しているのかを中心に若干の検討を加えた。1.若年発症型喘息（発症；20才以下，現年齢；30才以下）では，非難治例15例の血清IgE値は $947 \pm 656$  IU/mlで，HDのRASTが陽性を示した症例は12例（80%），難治例12例では血清IgE値 $214 \pm 102$  IU/mlで，HDのRAST陽性は6例（50.0%）であった。2.一方，中高年発症型喘息（発症；40才以後）では，非難治例15例の血清IgE値は $388 \pm 324$  IU/mlで，HDのRAST陽性は6例（40%）であったが，難治例15例ではIgE値 $253 \pm 82$  IU/mlで，HDのRASTは全例陰性であった。これらの結果から，いずれの群においても，IgE系反応が弱い場合に喘息が重症化しやすいことが示された。3.アトピー型，健康人，非アトピー型におけるIgE系反応（皮内反応，血清IgE，特異的IgE，ヒスタミン遊離）の陽性率や強度は，それぞれ異なっていたが，非アトピー型においてもIgE系反応が低下ないし抑制された状態で関与している可能性が示唆された。

索引用語：アトピー型喘息，非アトピー型喘息，皮内反応，血清IgE，特異的IgE  
Key words：Atopic asthma, Non-atopic asthma, Skin reaction, Serum IgE, Specific IgE

## 緒 言

気管支喘息の発症機序に関与するアレルギー反応としては，IgE抗体にmediateされるI型アレルギー反応<sup>1) - 4)</sup>が明らかにされている。そして，この反応系では，外界からの原因抗原に対して気管支粘膜下にある肥満細胞上の特異的IgE抗体が反応し，肥満細胞からいろいろの化学伝達物質が遊離されることから，反応が始まる<sup>5) - 7)</sup>。

このような機序によって引き起される喘息はアトピー型喘息と呼ばれているが，その診断には当然IgE抗体が関与していることの証明が必要となる。一方，IgE抗体が関与していないと考えられる喘息は，非アトピー型喘息と呼ばれているが，この場合には，IgE抗体がその発症機序に関与していないことを証明する必要がある。

しかしながら，現在IgE抗体が関与しているかどうかを適確に判断し得る検索法が十分とは言えず，いろいろの検索を行なってもなお判断に迷う症例が少なからず存在することも周知の事実である。

本論文では，アトピー型喘息，非アトピー型喘息とIgE抗体との関連についての前述のごとき理解が，はたして適当であるかどうか，もう少し発想の転換が必要ではないかどうか，を中心に若干の検討を加えた。

## 対象並びに方法

対象は気管支喘息74例（男30例，女44例，年齢16-70才）である。また対照として，アレルギー疾患を有していない健康人9名（男3名，女6名，年齢（44-68才）を選んだ。

アレルギーエキスによる皮内反応：ハウスダスト (HD), カンジダ (Ca) についてのみ行ない、即時型反応のみの陽性率を観察した。

末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離：既報<sup>3), 4), 8)</sup>の法に従い、抗ヒトIgE添加時の好塩基球からのヒスタミン遊離を全血法により観察し、結果は%ヒスタミン遊離として表した。なおヒスタミン量は、テクニコン社のヒスタミン自動分析装置により測定した<sup>9)</sup>。

血清IgE値、特異的IgE抗体価：血清IgE値は、RIST法 (Radio-immuno-sorbent test) により、また特異的IgE抗体価はRAST法 (Radio-allergo-sorbent test) により測定し、score 2+以上を陽性とした。

なお本編におけるアトピー型喘息の診断は、従来通り、特異的IgE抗体陽性、血清IgE値高値、アレルギーエキスによる皮膚反応陽性、末梢血好酸球増多、アレルギー疾患の家族歴あり、の5つの項目のうち3項目以上陽性を示す症例とした。一方、非アトピー型喘息の診断は、皮膚反応が全て陰性である、血清IgE値が低い、抗原ないし抗ヒトIgEによる好塩基球からのヒスタミン遊離が少ない、特異的IgE抗体が見当たらない、家族歴がない、などを考慮して行なった。

成績

1. 若年発症型喘息における血清IgE値、HDのRAST score

若年 (20才以下) に発症し、現年齢が30才以下の症例 (27例) について検討した。27例中ステロイド依存性重症難治性喘息は12例、非難治例 (発作時にもステロイド投与がほとんど不必要な症例) は15例であった。

まず非難治例15例の血清IgE値は  $947 \pm 656$  IU/ml であった。またHDのRAST scoreが陽性を示した症例は15例中12例 (80.0%) (血清IgE値:  $1056 \pm 679$  IU/ml), 陰性例は3例 (20.0%) (血清IgE値:  $507 \pm 340$  IU/ml) であった。一方、難治例の血清IgE値は  $214 \pm 102$  IU/ml であり、対象12例中11例で血清IgE値が300IU/ml以下であった。またHDのRAST score陽性例は12例中6例 (50.0%) (血清IgE値:  $205 \pm 75$  IU/ml), 陰性例6例 (50.0%) (血清IgE値:  $224 \pm 130$  IU/ml) であった。すなわち、難治例では、血清IgE値が全般的に低く、またHDのRAST scoreも陰性を示す症例が多くなる傾向が見られた。特に難治例では、12例中11例が血清IgE値300IU/ml以下を示した。これらの成績は、この年齢層では、血清IgE値が低く、またHDのRAST scoreが陰性である症例が、より難治化しやすいことを示している (Fig. 1)。

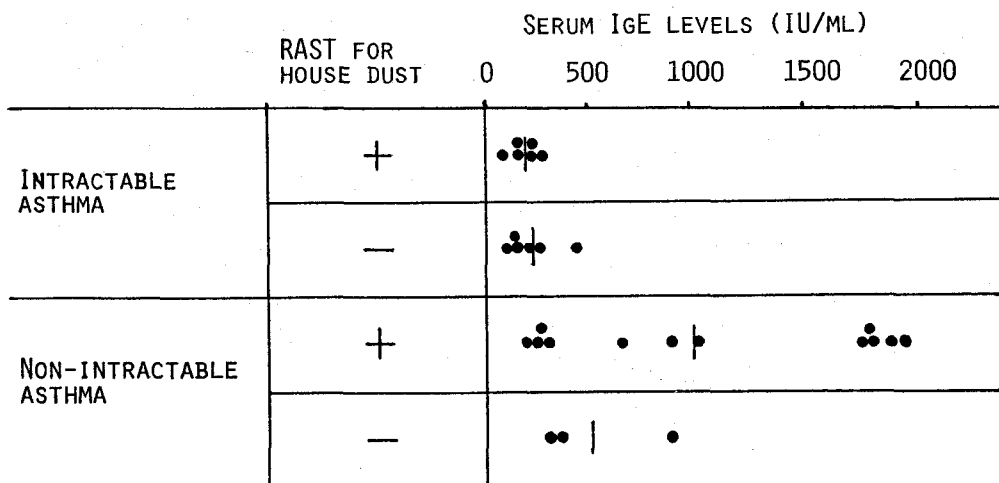


Fig. 1. Serum IgE levels and RAST for house dust in early onset asthma patients

2. 中高年発症型喘息における血清IgE値, HDのRAST score

40才以後に発症した喘息30症例について検討した。30症例中, ステロイド依存性重症難治性喘息は15例, 非難治例は15例であった。

非難治例の血清IgE値は,  $388 \pm 324 \text{ IU/ml}$ であり, HDのRAST score陽性例は6例(40.0%) (血清IgE値:  $658 \pm 371 \text{ IU/ml}$ ), 陰性例は9例(60.0%) (血清IgE値:  $208 \pm 82 \text{ IU/ml}$ )であった。一方, 難治例では, 血清IgE値 $253 \pm 207 \text{ IU/ml}$ であり, またHDのRAST scoreは全例陰性であった。すなわち, 中高年発症型喘息では, 難治例と非難治例との間に, 血清IgE値には有意の差は見られなかったが, HDのRAST score陽性例が難治例では全く見られなかったことが特徴的であった (Fig 2)。

以上のごとく, 若年発症型喘息においても, また中高年発症型喘息においても, 血清IgE値が低いとか, あるいはHDのRAST scoreが陰性を示すことが, 重症難治化となんらかの関連を持っていることが示唆された。

3. アトピー型, 健康人, 非アトピー型喘息におけるIgE系反応

IgE系反応は年齢によってその強弱がかなり異なってくるため, 本項ではいずれの対象例も40才

以上の年齢層に限定して行なった。その結果, 各群の平均年齢は, アトピー型喘息52.5才(41-64才), 健康人54.6才(44-68), 非アトピー型喘息55.3才(43-70)であった。

1) 皮内反応

代表的なアレルゲンエキスであるHDおよびCaによる皮内反応を行ない, その陽性率を比較検討した。その結果, アトピー型喘息ではHDの陽性率80%, Caの陽性率80%であり, 健康人ではHD 11.1%, Ca 33.3%, 非アトピー型喘息ではいずれの陽性率も0%であった。すなわち, 皮内反応の陽性率は, アトピー型喘息が最も高く, 次いで健康人, 非アトピー型喘息の順であった (Fig. 3)。

2) 血清IgE値

各群における平均血清IgE値は, アトピー型喘息では $873 \pm 578 \text{ IU/ml}$  (181-1932), 健康人では $185 \pm 248 \text{ IU/ml}$  (0-712), 非アトピー型喘息では $134 \pm 104 \text{ IU/ml}$  (44-302)であり, アトピー型喘息において最も高く, 次いで健康人, 非アトピー型喘息の順であった (Fig. 4)。

3) RAST陽性率

HDおよびCaに対するRAST陽性率は, アトピー型喘息ではそれぞれ70%, 40%であった。一方, 健康人および非アトピー型喘息ではHDおよびCaに対するRAST陽性例は全く見られなかった (Fig 5)

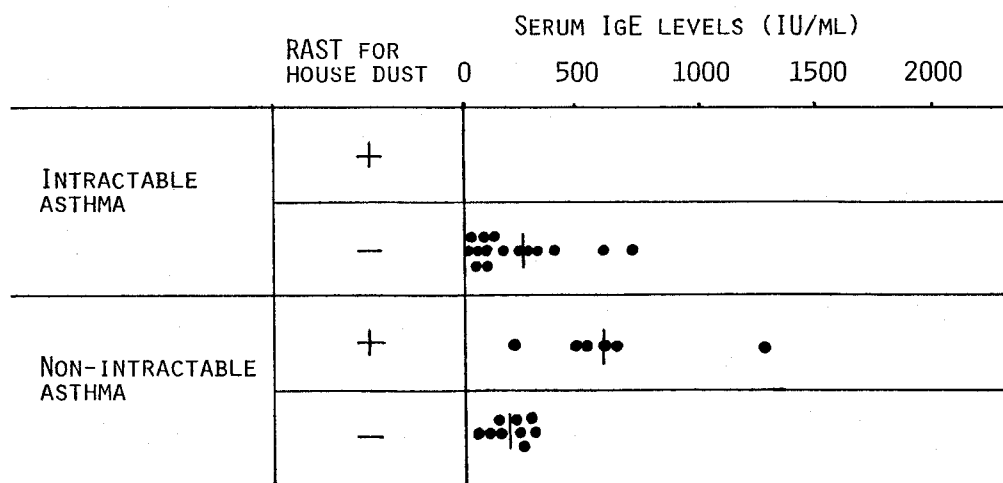


Fig. 2. Serum IgE levels and RAST score for house dust in late onset asthma patients

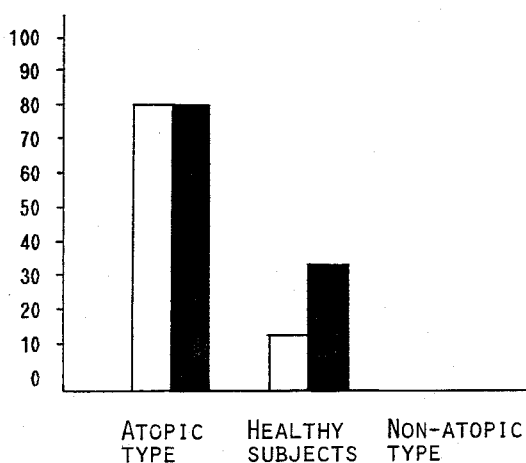


Fig. 3. Frequency of positive skin reactions to house dust (  ) and Candida (  ) in atopic type, healthy subjects and non-atopic type asthmatics

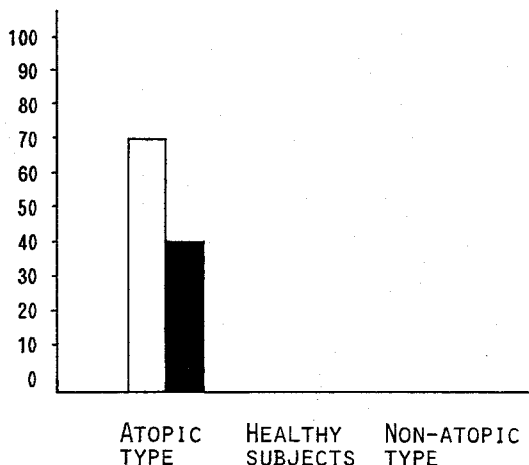


Fig. 5. Frequency of positive RAST for house dust (  ) and Candida (  ) in atopic type, healthy subjects and non-atopic type asthmatics

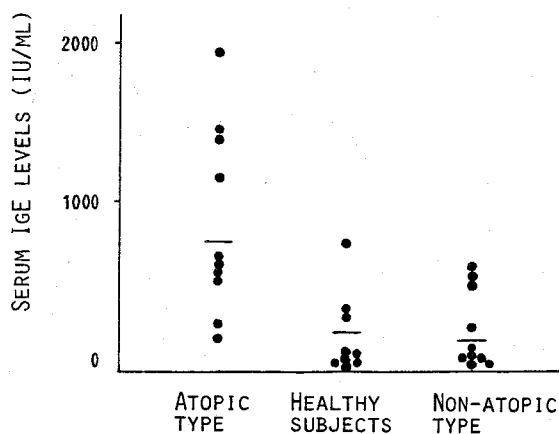


Fig. 4. Serum IgE levels in atopic type, healthy subjects and non-atopic type asthmatics

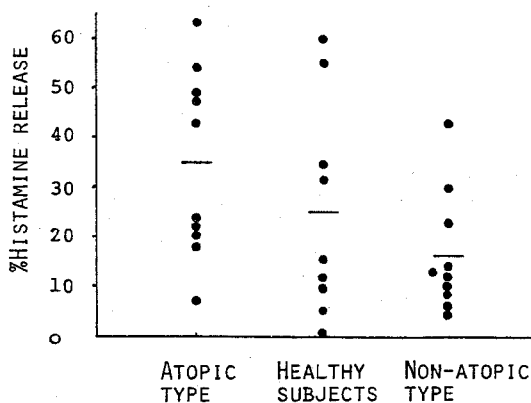


Fig. 6. Histamine release from basophils of healthy subjects, atopic and non-atopic asthmatics, induced by anti-IgE.

#### 4) ヒスタミン遊離

抗ヒトIgE添加時の好塩基球からの平均%ヒスタミン遊離は、アトピー型喘息では $34.8 \pm 18.7\%$ 、健康人では $24.8 \pm 21.7\%$ 、非アトピー型喘息では $16.6 \pm 12.0\%$ であった。すなわち、抗ヒトIgE

刺激による好塩基球からのヒスタミン遊離は、アトピー型喘息において最も多く、次いで健康人、非アトピー型喘息の順であった。そして、20%以上の遊離を有意の遊離とすると、アトピー型喘息

では10例中8例(80%),健康人では9例中3例(33.3),非アトピー型喘息では10例中3例(30%)で有意のヒスタミン遊離が見られたことになる(Fig. 6)。

以上の結果は, IgE系反応は強弱あるいはその陽性率に差があるものの, アトピー型喘息以外にも, 健康人や非アトピー型喘息においても観察されることを示唆している。

### 考 案

気管支喘息の発症機序に關与する抗体として, IgEが見出されて以来<sup>1)-4)</sup>, このIgE抗体にmediateされる即時型アレルギー反応が注目されてきた<sup>5)-7)</sup>。この反応系では, 外界からの侵入抗原と組織肥満細胞上のIgE抗体が反応することにより, 肥満細胞からヒスタミンやロイコトリエンなどの気管支攣縮性化学伝達物質他が遊離され, 喘息発作が出現することが示唆されている。そして, このような反応系により発症する喘息はアトピー型喘息と呼ばれているが, IgE系反応が介在しているかどうかを判断する検索法が十分とは言えないため, 日常臨床では診断に迷うこともしばしばである。その1つの理由は, 現在のIgE系反応の検索法が, 反応が亢進した状態のみを追求しようとする方向に偏っているためと考えられる。このあたりで, 発想を少し変えてみることも必要かと思われる。

現在健康人においてIgEがどのような役割を果たしており, その機能が低下した場合にどのような変化が生体に起り得るかについては, 十分明らかでない。しかし, 健康人におけるIgEの生理的役割を中心に考えた場合, その亢進した状態がアトピー型喘息であるならば, その低下ないし抑制された状態も考慮してみる必要があるように考えられる。すなわち, IgE系反応にも, 亢進, 正常, 低下ないし抑制された状態が存在するにもかかわらず, 従来亢進した状態のみ臨床的に観察されてきたのではないかという疑問が提起される(Fig. 7)。

このIgE系反応が抑制された状態ではないかと考えるに至った動機は, 重症難治性喘息の臨床

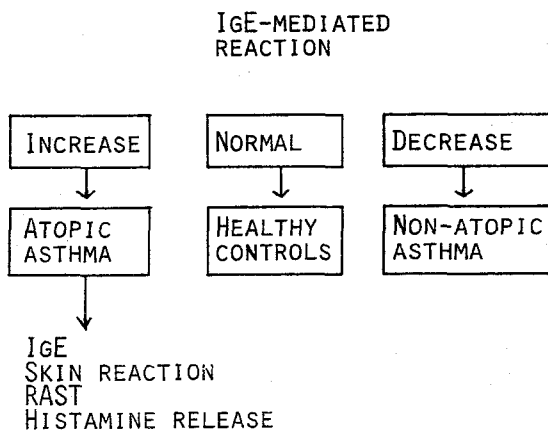


Fig. 7. Atopic and non-atopic asthma and IgE-mediated reactions

的観察を行なっている最中に出現した<sup>10)</sup>。それは, Fig. 1およびFig. 2に示したごとく, 重症難治例では, 若年発症型では血清IgE値が低いことが, また中高年発症型ではHDに対する特異的IgE抗体が見当たらないことが, 難治化傾向と密接な関連を有しているようにみえる。そして, このことから, IgE系反応がどこかで部分的に抑制された結果ではないかという疑問が生じる。すなわち, 血清IgE値が低いか, あるいは, IgE系反応が弱い場合に, 喘息が重症化しやすいこと, つまり, IgE系反応が弱いという現象について検討を加えてみた。

従来, 非アトピー型喘息の診断には, 血清IgE値が低い, 皮内反応が全て陰性である, 抗原ないし抗ヒトIgEによる好塩基球からのヒスタミン遊離が弱い, 特異的IgE抗体が見あたらない, 家族歴がない, などの項目が利用されている。そして, これらの項目はIgE系反応が存在しないことの根拠となっているものの, いずれも推測の域を出ていない。

このことを, 再確認するためには, まず健康人におけるIgE系反応の役割を検討しなおす必要がある。そこで, 従来IgE系反応を代表すると言われている皮内反応, 血清IgE値, RAST score, 好塩基球からのヒスタミン遊離などについて, アトピー型喘息, 健康人, 非アトピー型喘

息の3者で比較検討した。その結果、これらのIgE系反応をチェックする検査法では、いずれもアトピー型喘息において最も高度な反応が見られたものの、しかし、程度は弱いとしても健康人、さらには非アトピー型喘息においても若干ながらその反応は観察された。そして、これらの成績は、アトピー型喘息において健康人や非アトピー型喘息と比べ、IgE系反応が高度であることは示しても、一方健康人や非アトピー型喘息にはIgE系反応が存在しないと言うことを示唆するものではないように思われる。

このような観点からすれば、IgE系反応には、亢進、正常、および低下（あるいは抑制）の3つの状態があり、アトピー型喘息では亢進、健康人では正常、非アトピー型喘息では低下ないし抑制の状態にあるとも考えられる。

もちろん、すべての非アトピー型喘息に対してこのような概念があてはまるのではなく、一部の非アトピー型喘息ではこのようなIgE系反応の低下ないし抑制状態が発症と関連している可能性が考えられる。今後このような観点からも、喘息の発症機序を考えてみることも、必要ではないかと考え、その概念を簡単に報告した。

## 結 語

非アトピー型喘息においても、その発症機序にIgE系反応が介在する可能性のあることを報告した。

## 文 献

- Ishizaka, T., Ishizaka, K., Conrad, D. H. and Froese, A.: A new concept of mechanisms of IgE-mediated histamine release. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 61 : 320-330, 1978.
- Ishizaka, T.: Analysis of triggering events in mast cells for immunoglobulin E-mediated histamine release. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 67 : 90-96, 1981.
- Tanizaki, Y., Komagoe, H., Morinaga, H., Kitani, H., Goda, Y. and Kimura, I.: Allergen- and anti-IgE-induced histamine release from whole blood. *Int. Archs Allergy appl. Immun.*, 73 : 141-145, 1984.
- Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Morinaga, H., Kitani, H., Nakagawa, S., Takahashi, K. and Kimura, I.: Reactivity of sensitized human basophils, as expressed by histamine release. *Jpn J. Allergol.*, 33 : 463-467, 1984.
- Ishizaka, T., Foreman, J. C., Sterk, A. R. and Ishizaka, K.: Induction of calcium flux across the rat cell membrane by bridging IgE receptors. *Proc. natn. Acad. Sci. USA.*, 76 : 5858-5862, 1979.
- Ishizaka, T., Hirata, F., Ishizaka, K. and Axelrod, J.: Stimulation of phospholipid methylation,  $Ca^{2+}$  influx and histamine release by bridging IgE receptors on rat mast cells. *Proc. natn Acad. Sci. USA.*, 77 : 1903-1906, 1980.
- Tanizaki, Y., Akagi, K., Lee, K. N. and Townley, R. G.: Inhibitory effect of nifedipine and cromolyn sodium on skin reactions and  $^{45}Ca$  uptake and histamine release in rat mast cells induced by various stimulating agents. *Int. Archs Allergy appl. Immun.*, 72 : 102-109, 1983.
- Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Kitani, H., Goda, Y., Tada, S., Takahashi, K. and Kimura, I.: IgE-mediated histamine release from whole blood in atopic asthmatics. *Jpn J. Allergol.*, 32 : 1079-1083, 1983.
- Siraganian, R. P.: Automated histamine release. A method for in vitro allergy diagnosis. *Int. Archs Allergy appl. Immun.*, 49 : 108-110, 1975.
- 谷崎勝朗, 周藤眞康, 貴谷 光, 荒木洋行, 沖 和彦, 宗田 良, 多田慎也, 高橋 清, 木

村郁郎, :ステロイド依存性重症難治性喘息の臨床的検討—若年発症型と中高年発症型喘息の比較—アレルギー, 38; 68-73, 1989.

#### IgE-mediated reaction in non-atopic asthma

Yoshiro Tanizaki, Michiyasu Sudo, Hikaru Kitani and Hiroyuki Araki

Division of Medicine, Misasa Hospital, Okayama University Medical School

IgE-mediated reaction was studied in non-atopic asthma in comparison with atopic asthma. 1. In early onset asthma patients (younger than 20 years at onset of the disease), the mean serum IgE level was  $947 \pm 656 \text{ IU/ml}$  in non-intractable asthma cases and  $214 \pm 102 \text{ IU/ml}$  in intractable cases.

A positive RAST score to house dust was observed in 12 cases (80%) out of 15 non-intractable cases, and 6 (50%) out of 15 intractable cases.

2. In late onset asthma patients (older than 40 years at onset), the mean serum IgE level was  $388 \pm 324 \text{ IU/ml}$  in non-intractable cases and  $253 \pm 82 \text{ IU/ml}$  in intractable cases. There were no cases with a positive RAST score to house dust in intractable cases. These results may suggest that there is a correlation between decreased IgE-mediated reaction and a tendency to intractable asthma.

3. There were some differences in IgE-mediated reaction among atopic, non-atopic asthma cases and healthy subjects, suggesting that IgE-mediated reaction may partially participate in the onset of non-atopic asthma in a suppressed condition.