

呼吸器疾患における血清 IgE に関する研究

第 2 篇 各種呼吸器疾患における血清 IgE 値の検討

京都大学結核胸部疾患研究所内科第 2 部門

今 井 弘 行

(昭和53年1月10日受付)

I. 緒 言

呼吸器は絶えず外界に向かって暴露されているため頻繁に細菌やその他種々の抗原が気道内に侵入して来る。この外来性の抗原に対して呼吸器は自己の保有する抗体との間に反応の場を提供する¹⁾。いわゆる吸入アレルゲンによって刺戟された B-cell 系細胞が IgE を産生し、これが抗原と反応した結果、Mast cell などの target cell からヒスタミンなどの chemical mediator を遊離させることによって気管支喘息が発生するという過程が、気管支喘息の発生機序として現在一般に承認されている^{2),3)}。その反面、気管支喘息についてもその臨床経過と IgE との関係については現在尚不明の点が少ない。また気管支喘息以外の呼吸器疾患については IgE に関する報告は少ない。著者は気管支喘息を含む各種肺疾患、特に免疫学的な異常が指摘されているような肺疾患、すなわち気管支喘息、肺結核、非結核性呼吸器感染症、肺気腫、自然気胸、塵肺、サルコイドーシス、ベリリウム肺、肺癌などについて患者血清中の IgE レベルを測定し、その成績について若干の考察を加えた。

II. 研究方法

1. 研究対象

i. 健康者群 (H群) : 採血時自覚的にも他覚的にも健康であった群を H 群とした。

ii. 呼吸器疾患群

1) 気管支・肺感染症 : 急性気管支炎 5 例、

慢性気管支炎 8 例、急性肺炎 4 例、肺化膿症 11 例、気管支拡張症 12 例の計 40 例の患者。

2) 肺結核症 : 新しく発見された結核患者 135 例 (NTA 分類では moderately advanced)。

3) サルコイドーシス : 活動性サルコイドーシス患者 43 例 (ステロイド使用前)。

4) 塵肺 : 塵肺患者 80 例。管理区分 M の症例、肺結核の合併例は除外した。

5) 肺気腫 : 肺気腫患者 16 例 (感染症を合併していないもの)。

6) 自然気胸 : 自然気胸患者 12 例。

7) ベリリウム肺 : ベリリウム肺患者 5 例。

8) 気管支喘息 : アトピー性喘息 (AAS) 89 例、非アトピー性喘息 (NAS) 32 例 (感染性喘息 30 例、心因性喘息 2 例)。AAS, NAS 両群についてそれぞれ血清 IgE 平均値と分布域を求めた。さらに AAS のうち 1 年以上にわたって特異的減感作療法を行なった 18 例については経時的に血清 IgE を測定し得たので、その変動と減感作療法の効果との関係について研究した。

9) 肺癌 : 原発性肺癌患者 72 例。日本肺癌学会臨床病期分類⁴⁾ では I 期 15 例、II 期 20 例、III 期 29 例、IV 期 8 例で、組織型の分類では類表皮癌 36 例、腺癌 16 例、未分化癌 20 例であった。

2. 測定方法

i. 検体の保存 : 検体は血清分離後直ちに -20°C に凍結保存し、測定時に室温で融解して使用した。

ii. 血清 IgE 濃度測定法 : Phadebas[®] IgE Test kit を使用し、RIST (Radio Immuno

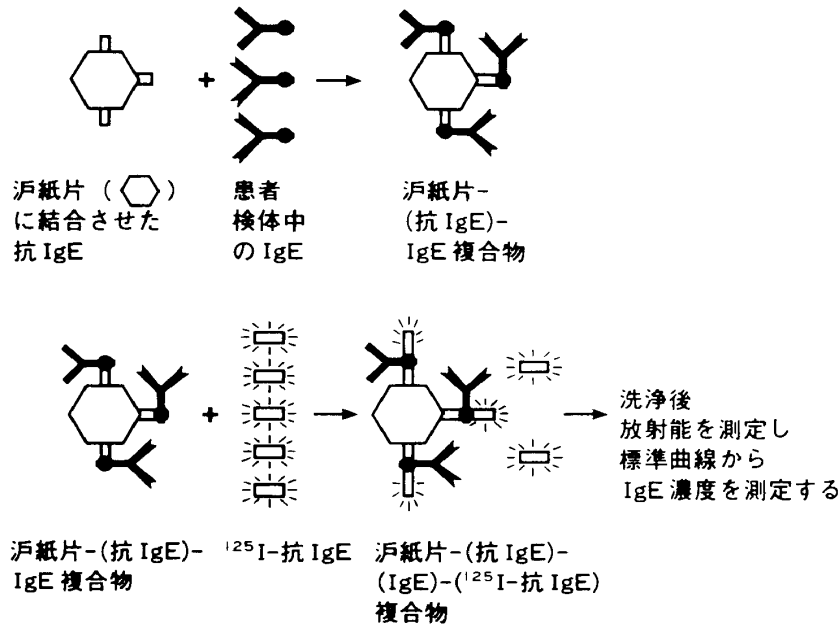


図1 PRIST (Paper Radio Immuno Sorbent Test) の原理

Sorbent Test) により測定した。

RIST は competitive radioimmunoassay の応用であるため、低濃度では hook effect の影響を受け、又非特異的結合阻害物質が存在すると見かけ上測定値が高くなるので一部の血清については、最近開発された PRIST (Paper disc Radio Immuno Sorbent Test)^{5),6)} を併用し、両者によって得た測定値の関係についても検討した。RIST の測定方法は第1篇に述べた⁷⁾。PRIST の測定方法は下記の通りである。図1にその測定原理を示した⁸⁾。

1) 希釈液：IgE を含まないウマ血清の凍結乾燥品1バイアルに再蒸留水4mlを加えて溶解する。この希釈液は標準IgEの調製および被検血清の希釈に内いる。

2) 標準IgEの調製：まず100 IU/mlの基準液を調製し、希釈液で希釈して100 IU/mlのほか50, 10, 2.0, 1.0, 0.5 IU/ml系列を作って標準曲線を作成した。

3) 抗IgE抗体結合ペーパーディスク：ヒツジをヒトIgEで感作して作った抗IgEを結合させたペーパーディスク(緩衝液中に浸したものを)を使用した。

4) ¹²⁵I-抗IgE：ウサギを感作して作った抗ヒトIgEに約3.5 μ Ciの¹²⁵Iを標識したもので、再蒸留水6.5mlを加え溶解した。

5) 被検血清の希釈：RISTで測定してあるので希釈倍数を適当に選び標準曲線の中に入るように希釈した。

6) PRISTの測定操作：ペーパーディスクと検体0.1mlを3時間インキュベートすると、被検血清中のIgEはペーパーディスクに結合した抗IgE抗体と結合する(第1段階)。ペーパーディスクを洗浄後¹²⁵I-抗IgE抗体0.1mlを加え再び24時間インキュベートすると、ペーパーディスクに結合した血清中のIgEに¹²⁵I-抗IgE抗体が結合する(第2段階)。

結合しなかった¹²⁵I-抗IgE抗体を洗浄除去後、ペーパーディスクに結合した放射能を測定する。RISTと異なり、測定された放射能が強ければ強い程、検体中のIgE濃度が高値を示す。総放射能に対する放射能結合率を計算し、標準曲線からIgE値を読み取り、希釈倍数を補正して原血清のIgE濃度を算出する。

3. 統計処理

健康人および各種呼吸器疾患の血清IgE値は、幾何平均(GM)とその標準偏差(SD)を求め、分布域は $\pm 1.282SD$ として計算した。この $\pm 1.282SD$ という標準偏差を撰んだ理由としては第1篇⁷⁾で詳述したように各疾患群において検定の水準(α)を10%に定めることによつて各群のIgE値相互の比較を容易にするため

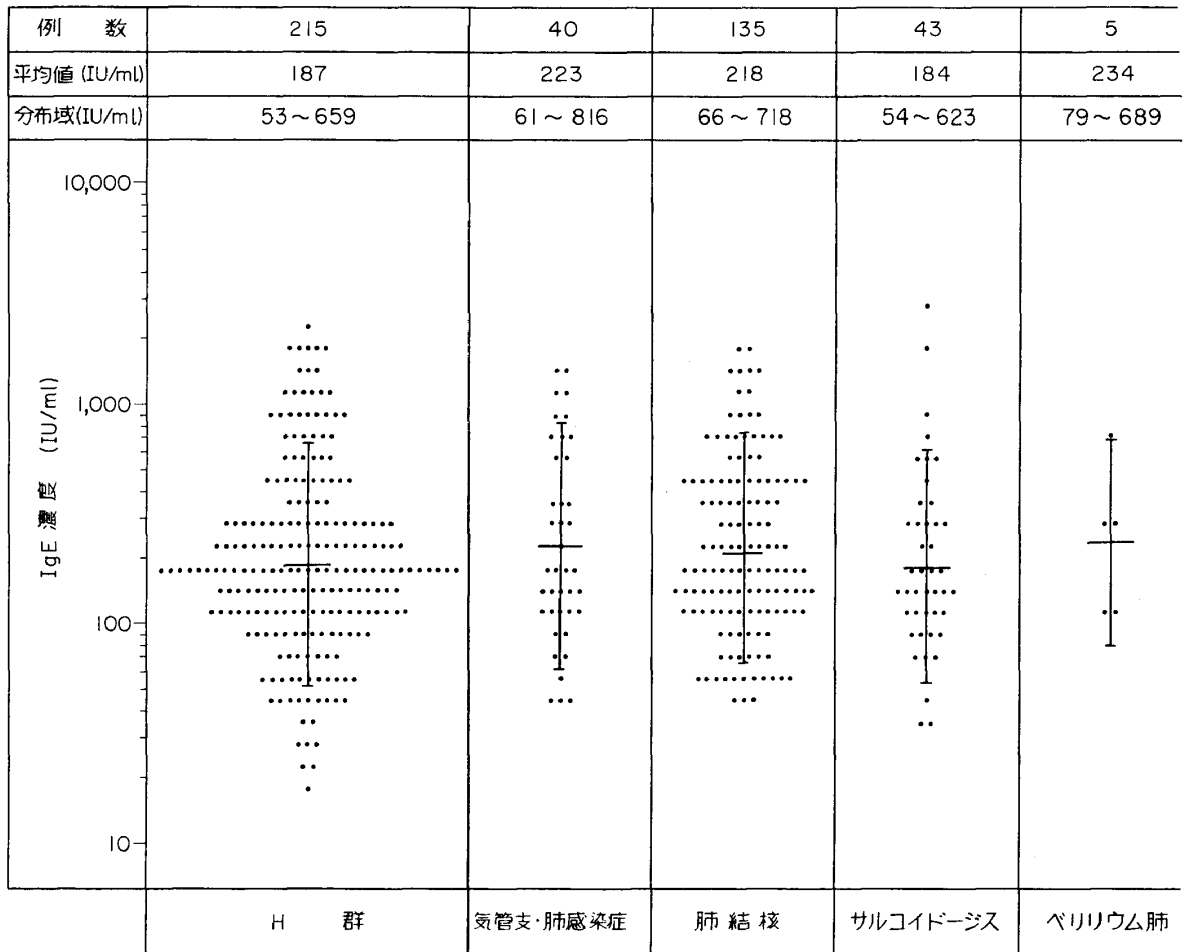


図2 各種呼吸器疾患における血清 IgE の平均値（幾何平均）と分布域 ($\bar{x} \pm 1.282SD$)
 H群との比較でアトピー性喘息と肺癌がそれぞれ $p < 0.01$ で有意に高値を示した。
 その他は t 検定において差を認めない。

である。対照としてH群の血清 IgE 値を用いて比較した。対照にH群よりアトピー性素因のある者を除いた正常者群 (N群) を用いなかった理由は AAS および NAS 群以外の各疾患群ではアトピー性素因の有無と無関係にすべての患者が包含されていると推定されたためであって、この場合N群よりもH群を対照とする方がより合理的と考えた。H群と各疾患群の有意差の検定には t 検定を用いた。

III. 研究成績

1. RIST による血清 IgE 測定成績

H群と各種呼吸器疾患群の血清 IgE の平均値および分布域を図2に示す。

i. 気管支・肺感染症：この群は肺結核のような特異性炎症を除き、肺炎，気管支炎，気管

支拡張症，肺膿瘍を含む40例より成る。図2に示す如く血清 IgE の平均値は 223 IU/ml とH群 (187 IU/ml) よりやや高値を示したが t 検定によって有意差は認めなかった。IgE 値の分布域は 61~816 IU/ml であった。このうち特に高値を示した11例についてはアトピー性素因の有無について特別に調査したが，明らかにアトピー性素因を有すると思われる症例は皆無であった。この11例についてはその IgE 高値であった理由について調べるため，後述するように PRIST による測定を行なった。

ii. 肺結核症：135例の発病後間もない肺結核患者の血清 IgE 値の平均は図2の如く，218 IU/ml でH群とはその分布においてもほぼ一致していた。すなわち肺結核症患者については対照 (H群) との間には有意差を認めなかつ

| 80 | 12 | 16 | 89 | 32 | 72 |
|------------|----------|----------|---------------|----------------|------------|
| 162 | 185 | 232 | 791 | 175 | 349 |
| 24 ~ 1,078 | 83 ~ 413 | 64 ~ 841 | 209 ~ 2,991 | 69 ~ 443 | 95 ~ 1,281 |
| | | | | | |
| 塵肺 | 自然気胸 | 肺気腫 | アトピー性喘息 (AAS) | 非アトピー性喘息 (NAS) | 肺癌 |

た。本群の IgE 値分布域は 66~718 IU/ml であった。

iii. サルコイドーシス：図 2 に示す如く、活動性と思われるサルコイドーシス患者43例の血清 IgE 値は平均 184 IU/ml でありH群と比較して有意差を認めなかった。IgE 値の分布域は 54~623 IU/ml であった。

iv. 塵肺：肺結核症を除外した管理Nの症例80例について血清 IgE を測定し、平均値を 162 IU/ml 得た。H群との比較では有意差を認めなかったが、分布域は 24~1,078 IU/ml であり、図 2 で示すH群の 53~659 IU/ml と比較して分布域が広く、平均値から上限あるいは下限までH群のほぼ2倍の広さに分布していた。又 1,000 IU/ml 以上を示した11例全部については特別にアトピー性素因の有無を調査したが、アトピー性素因を認めた症例は皆無であった。これらの症例については血清 IgE 値が

高値であった理由について調べるため PRIST による測定を行なった。

v. 肺気腫：胸部X線所見で樽型胸廓、横隔膜低位、扁平化、縦隔狭少化などの所見を認め、かつ肺機能検査で閉塞性肺機能障害の認められた肺気腫患者16例の血清 IgE 値は、図 2 の如く、平均 232 IU/ml でH群との間に有意差を認めなかった。IgE 値の分布域は 64~841 IU/ml であった。

vi. 自然気胸：自然気胸はその成因として Bulla 或は Bleb の破裂によることが最も多いといわれ⁹⁾、体質的素因の関与が疑われている疾患である。自然気胸12例の血清 IgE 値は、図 2 に示す如く、平均 185 IU/ml であり、t 検定にてH群との間に有意差を検出できなかった。IgE 値の分布域は 83~413 IU/ml であった。

vii. ベリリウム肺：ベリリウム肺は産業性

肺疾患のひとつであるが、我国では比較的稀な疾患で、これについての報告例も少ない。その特徴として免疫系に変調を来すことが知られている¹⁰⁾ので、同患者5例について血清 IgE の測定を行なった。その結果、**図2**に示す如く、平均 234 IU/ml (分布域 79~689 IU/ml) という値を得たが、この値はH群に比し有意の差がなかった。このことからベリリウム肺患者においては、IgE の統御は正常に保たれているものと考えられる。

viii. 気管支喘息：**図2**に示したように気管支喘息をアトピー性喘息群 (AAS) と非アトピー性喘息群 (NAS) との2群に分けて血清 IgE 値を測定した。前者は89例、後者は32例であった。AAS 群では血清 IgE 値が高値であった症例が多く (分布域 209~2,991 IU/ml)、平均値も 791 IU/ml とH群に比し有意に高値を示した。一方 NAS 群では血清 IgE 値は 69~443 IU/ml とほぼH群と同様の範囲内に分布し、

その平均値も 175 IU/ml とH群の平均値 187 IU/ml と比較して有意差を認めなかった。また AAS 平均値は NAS 平均値に比して有意に高値であった ($p < 0.001$)。この AAS と NAS の両者の IgE 値の比較は基本的にはH群を対照とするよりも、H群からアトピー性素因を有するものを除外した正常者群 (N群) と比較されるべき性質のものである。これについては第1篇⁷⁾で詳述したので、本篇ではこれ以上の説明は省略する。結論としては“感染性喘息”と“心因性喘息”を併せた NAS ではその IgE 値はH群や気管支・肺感染症群の IgE 値と比較して有異差を認めなかったが、一方 AAS 群の IgE 値はH群や NAS 群の IgE 値に比して明らかに高値であった。最近 AAS の治療として盛んに特異的減感作療法が行なわれている^{11), 12)}。著者は**表1, 2**に示す如く、ハウスダスト、ブタクサ、キヌ、ソバコ、カンジダ、クロマツ、ペニシリウム、ガ¹³⁾、チョウ¹³⁾を用いて

表1 減感作有効例の病態と血清 IgE 値の変動

| | 症 例 | 年 令 | 発病より 減感作開 始までの 期間 | 皮 内 反 応 | | 勾 配 ^{a)} (θ) | 相関係数 ^{b)} | IgE 低下 に要する 月数 ^{c)} |
|---|-------|-----|----------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | | | | アレルゲン | 閾 値 | | | |
| 男 | K. S. | 6 | 1ヶ月 | ガ ^{d)} | 10^{-4} | -0.021 | -0.92 | 7.1 |
| | S. S. | 8 | 5年 | ハウスダスト キヌ | 10^{-4} 10^{-7} | -0.022 | -0.93 | 6.8 |
| | S. T. | 12 | 2年 | ハウスダスト | 10^{-4} | -0.040 | -0.95 | 3.8 |
| | K. Y. | 27 | 1年 | ハウスダスト | 10^{-4} | -0.042 | -0.95 | 3.6 |
| | S. K. | 34 | 5年 | ソバコ カンジダ | 10^{-4} 10^{-4} | -0.023 | -0.79 | 6.5 |
| | H. I. | 45 | 5年 | ブタクサ クロマツ | 10^{-6} 10^{-5} | -0.019 | -0.76 | 7.9 |
| | K. T. | 48 | 28年 | カンジダ ペニシリウム | 10^{-5} 10^{-4} | -0.028 | -0.95 | 5.4 |
| 女 | S. Y. | 25 | 3年 | ハウスダスト キヌ | 10^{-4} 10^{-5} | -0.025 | -0.73 | 6.0 |
| | Y. S. | 28 | 4年 | ハウスダスト カンジダ | 10^{-5} 10^{-5} | -0.023 | -0.88 | 6.5 |
| | Y. O. | 31 | 1年 | ハウスダスト カンジダ | 10^{-3} 10^{-5} | -0.019 | -0.88 | 7.9 |
| | | | | | | -0.026 | | 6.2±1.5 |

- a) 勾配 (θ): 血清 IgE 値を採血日順にならべ、 Log_{10} IgE をプロットした点に最小自乗法によって当てはめた直線の勾配。(－)は減少を示す
- b) 相関係数: a)によって得られた直線に対する各点の相関係数
- c) 月数: 減感作によってa)の直線が0.15低下するまでに要した月数
- d) ガ: 蛾抽出抗原 (木野による。文献13)

表2 減感作無効例の病態と血清 IgE 値の変動

| 症 例 | 年 令 | 発病から減感作開始までの期間 | 皮 内 反 応 | | 勾 配 ^{a)} (θ) | 相関係数 ^{b)} | 変 動 巾 ^{c)} | |
|-----|-------|----------------|---------|-------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------|------|
| | | | アレルゲン | 閾 値 | | | | |
| 男 | M. N. | 11 | 6年 | ハウスダスト カンジダ | 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ | -0.001 | -0.21 | 0.06 |
| | K. Z. | 21 | 18年 | ハウスダスト ブタクサ | 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ | 0.002 | 0.13 | 0.07 |
| | K. O. | 41 | 15年 | チョウ ^{d)} | 10 ⁻⁴ | -0.011 | -0.86 | 0.10 |
| | T. S. | 46 | 8ヶ月 | ハウスダスト キヌ | 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴ | -0.003 | -0.41 | 0.04 |
| 女 | Y. Y. | 14 | 3年 | ハウスダスト ブタクサ | 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁵ | 0.012 | 0.75 | 0.10 |
| | Y. I. | 22 | 6年 | チョウ ^{d)} | 10 ⁻⁶ | 0.005 | 0.74 | 0.06 |
| | M. K. | 25 | 15年 | カンジダ | 10 ⁻⁵ | 0.009 | 0.39 | 0.10 |
| | M. T. | 50 | 6年 | ハウスダスト カンジダ | 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ | 0.000 | 0.03 | 0.10 |
| | | | | | 0.002 | | 0.08±0.02 | |

- a) 勾配 (θ) : 血清 IgE 値を採血日順にならべ、Log₁₀ IgE をプロットした点に最小自乗法によって当てはめた直線の勾配。(+)は増加, (-)は減少を示す
 - b) 相関係数 : a)によって御られた直線に対する各点の相関係数
 - c) 変動巾 : Log₁₀ IgE による標準偏差。M.N. 例では Log₁₀ IgE ± SD = 2.93 ± 0.06 となる
 - d) チョウ : 蝶抽出抗原 (木野による。文献13)
- ・非喘息患者5例の変動巾 : 0.14 ± 0.08. 1.282SD (文献7) を上限とすると変動巾の最大値は0.15となる。

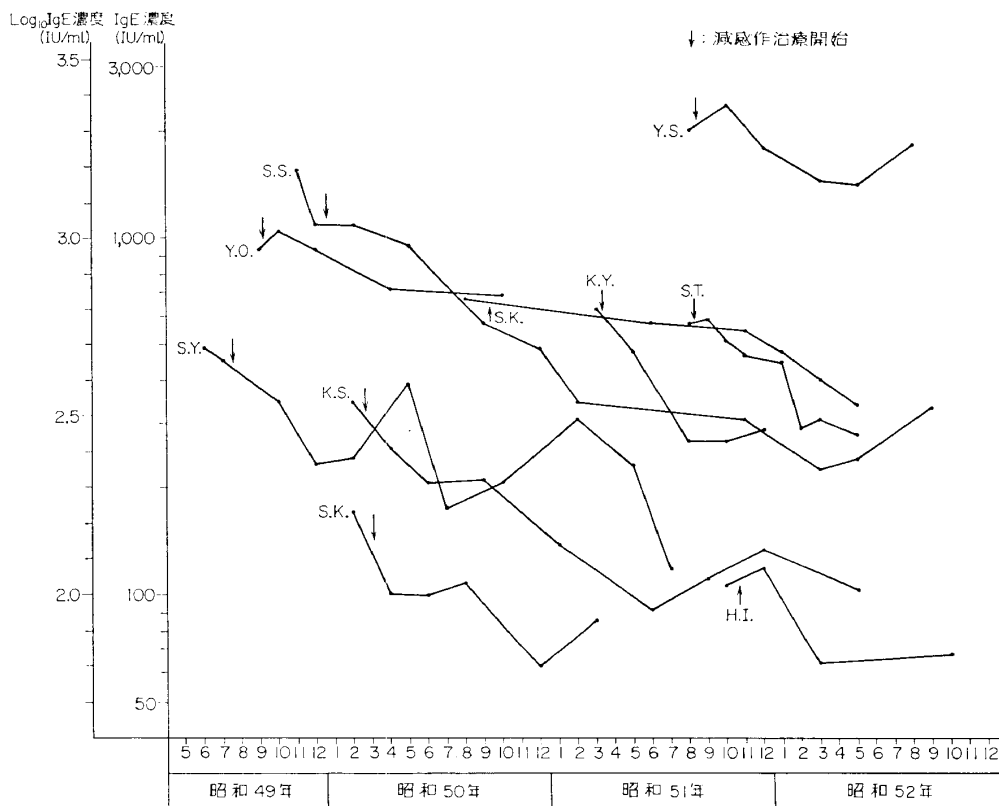


図3 減感作有効例における血清 IgE 値の推移

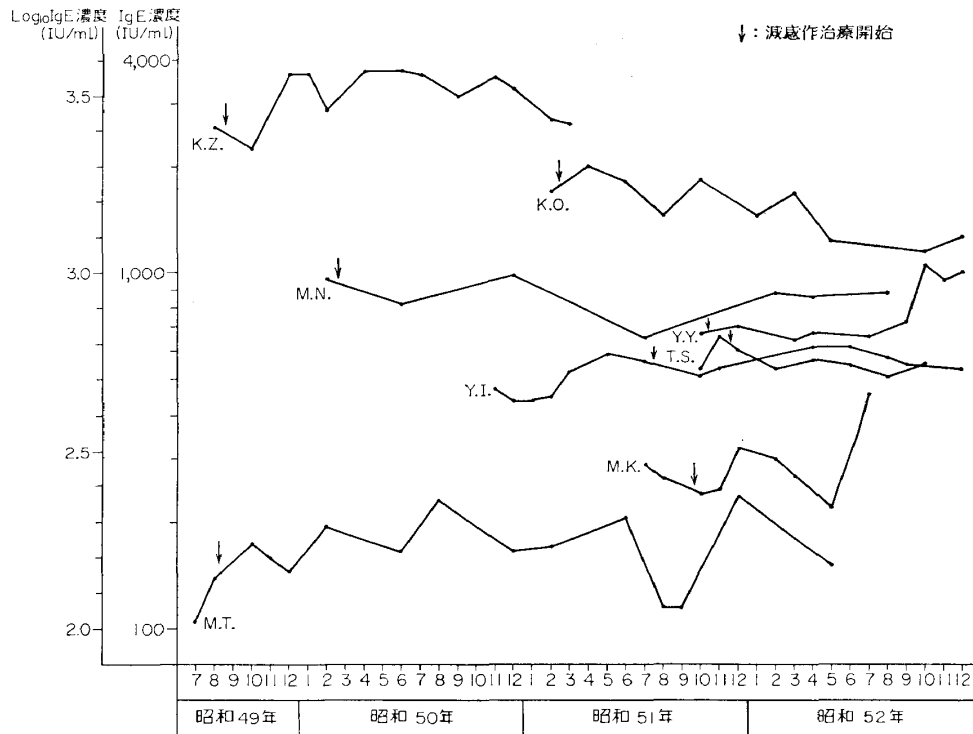


図4 減感作無効例における血清 IgE 値の変動

特異的減感作療法を行なった症例中1年以上経過を観察し得た18例について、血清 IgE 値の変動を経時的に測定し、その IgE 値の変化と治療効果との関連性について検討した(図3, 4)。

AAS で減感作療法を受けた18例中喘息発作がほとんど認められなくなり、普通の生活が可能となった有効例が10例(表1, 図3)、治療にもかかわらず発作回数がほとんど不変であった無効例が8例(表2, 図4)あった。これら両者を比較すると減感作有効例全例について、血清 IgE 値が治療するに従って次第に下降して行く傾向(勾配: θ)が認められたが、一方無効例では血清 IgE 値の下降が認められないか、あるいは下降してもその程度はきわめて僅少であった。図3, 4に示したように減感作療法を行なった18例について1年間に数回血清 IgE 値の測定を行なうと、1回毎の測定値については季節的変動などを含めかなりの変動が認められた。しかし経時的に測定を数回繰り返すと、表2, 図4に示したように一定の変動幅をもって上昇も下降もしないかあるいはきわめてわずかな下降($\theta \leq -0.011$)しか見られない群と表

1, 図3に示したように一定以上勾配($-0.019 \geq \theta \geq -0.042$)をもって下降して行く群とに分かれる。著者の1年以上にわたる観察結果として前者は減感作療法無効例であり、後者は有効例であった。有効例では血清 IgE 値下降の勾配が全例がほぼ一定の角度の範囲内に含まれていた($-0.019 \geq \theta \geq -0.042$)。

図5はこの勾配についてまとめたものである

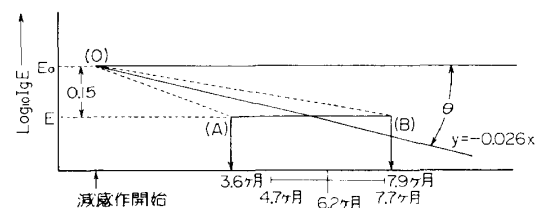
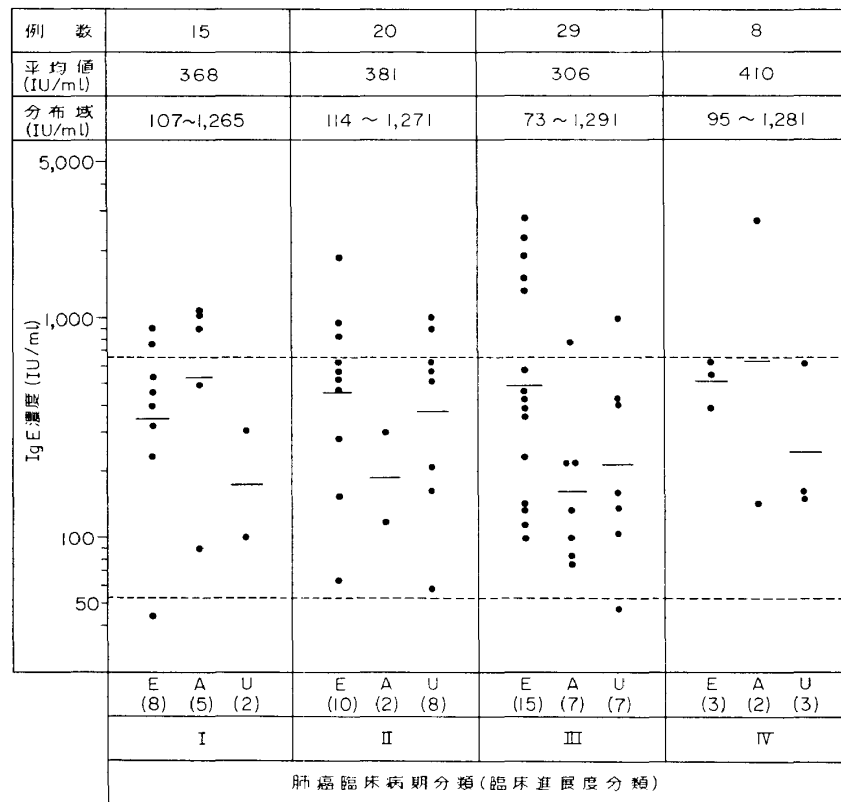


図5 特異的減感作療法有効例における血清 IgE 値低下の勾配 (θ)

減感作前血清 IgE 値を E_0 、治療中の値を E とすると、生理的変動巾(0.15)を越えて低下した時は $\text{Log}_{10} E_0 - \text{Log}_{10} E > 0.15$ ($E_0/E > 1.41$)となる。その減少に要する月数は3.6~7.9ヶ月に分布しており、平均6.2ヶ月(± 1.5 ヶ月)であった。従って有効例は三角形 OAB の内側をたどる。 $y = -0.026x$ は有効例の勾配 (θ) の平均を示す。



E：類表皮癌，A：腺癌，U：未分化癌，（ ）内の数字は夫々の例数を表わす。肺癌72例の平均値は 349 IU/ml，分布域 95~1,281 IU/ml であった。図中の分布域はH群：53~659 IU/ml

図6 肺癌臨床病期分類および組織型による血清 IgE の分布
対照のH群の上限より上に18例 (25%) が分布している。

が、減感作療法有効例では治療開始後3.6~7.9ヶ月(平均6.2±1.5ヶ月)内に Log IgE 値で0.15下降する。この値は非喘息患者の血清 IgE 値の変動幅 0.14±0.008 より大きいので、有意の下降と判定される。すなわち著者の成績から喘息患者の減感作療法の有効か無効かという予測としては減感作療法開始後 Log IgE 値が0.15以上下降すれば有効であるということになる ($\bar{x} + 1.282SD = 0.15$)。この時期は著者の症例では治療開始後3.6~7.9ヶ月目 (6.2±1.5ヶ月) であった。通常気管支喘息患者について減感作療法が有効であるという臨床的な判定基準としては喘息発作の回数がその中心となる。しかし喘息発作の多くは季節性を有するため短期間の経過観察によって減感作療法が有効か無効かを判定することは困難であることが多い。著者の考案した方法によれば治療開始後4.7~7.7ヶ月以内に患者の Log IgE 値が0.15以上下降

するか否かを知ることによって、その時点で実施している減感作療法が有効か無効かを予測できることは臨床的にきわめて有意義と考える。

ix. 肺癌：図2に示す如く肺癌患者72例の血清 IgE は平均値 349 IU/ml とH群に比し高値を示した ($p < 0.001$)。肺癌はその組織型や臨床病期により病態が異なるために組織型および日本肺癌学会臨床病期分類を行ない図6，表3を得た。I期15例，II期20例，III期29例，IV期8例の平均血清 IgE 値はそれぞれ 368 IU/ml，

表3 肺癌における組織型による血清 IgE 値の比較

| | 例数 | 平均値 (IU/ml) | 分布域 (IU/ml) |
|------|----|-------------|-------------|
| 肺癌 | 72 | 349 | 95~1,281 |
| 類表皮癌 | 36 | 445 | 128~1,555 |
| 腺癌 | 16 | 286 | 68~1,203 |
| 未分化癌 | 20 | 265 | 80~845 |

未分化癌 < 類表皮癌 ($0.05 < p < 0.1$)

381 IU/ml, 306 IU/ml, 410 IU/ml であった。すなわち病期による差は認めなかった。組織型分類を行なった結果は表3に示す如く、類表皮癌36例、腺癌16例、未分化癌20例の平均血清IgE値はそれぞれ445 IU/ml, 286 IU/ml, 265 IU/mlを示し、類表皮癌が最も高値を示した。

t検定を行なうと類表皮癌と未分化癌の間に $0.05 < p < 0.1$ で類表皮癌が高値を示した。図6において病期別に各組織型の平均値の推移を見ると未分化癌においてはI～V期まではほぼ一定であり、腺癌ではI～III期と病期が進むに従い平均値が低下しているが、V期において2,750 IU/ml という高値を示した症例のためか、平均値としては上昇が認められた。類表皮癌ではI～V期へ進行するに従い平均値はそれぞれ350 IU/ml, 452 IU/ml, 488 IU/ml, 512 IU/ml

と徐々に上昇傾向を示すが、t検定による差は認められなかった。

肺癌ではH群の上限値 659 IU/ml より高値を示したのは18例 (25%) であった。すなわち、肺癌の組織型や進展度による有意差はほとんど認められなかった。

2. RIST と PRIST の相関関係

各種呼吸器疾患の血清 IgE の測定成績でアトピー性喘息の外にも肺癌の血清 IgE が高値を示し、また塵肺において分布域がH群の約2倍に広がったこと、さらに第1篇⁷⁾で詳細に検討した様に希釈による影響の原因として阻害物質の存在が疑われたことから、RISTで異常値を示した血清の一部について最近開発されたPRISTで再測定し相関関係を求め、阻害物質の有無について検討を加えた。

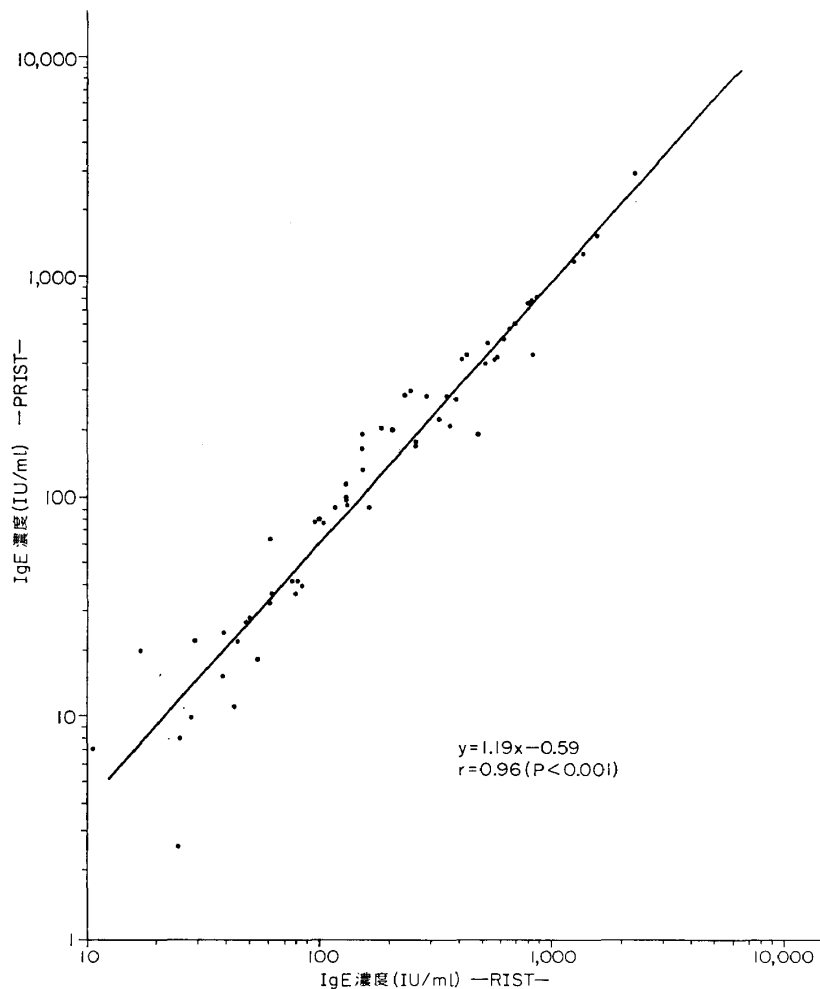


図7 IgE RIST と IgE PRIST の相関関係 (健康人群)

Jacobs ら¹⁴⁾は原発性肺癌患者の血清 IgE を著者と同様 RIST で測定し、高値を示す症例が多かったと報告した。Jacobs はその理由として肺癌患者血清中に IgE-抗 IgE 抗体の結合を阻害する因子 (inhibitor) が存在するため、RIST による測定値が見かけ上高値を示したのではなかろうかと考按しているの、肺癌については特に異常高値を示した例に止めず、症例を抽出した。

i. H群60例の RIST と PRIST の比較では、 $y=1.9x-0.59$, $r=0.96$ ($p<0.001$) という良好な相関関係が得られた (図7)。

ii. 気管支喘息群47例 (AAS 35例, NAS 12例) においては、 $y=1.09x-0.32$, $r=0.98$ ($p<0.001$) と良好な相関関係が得られた (図8)。

i. ii. において得られた成績は木野ら⁵⁾ 安部

ら⁶⁾の成績と一致する。

iii. 肺癌12例, 塵肺8例, 肺結核4例, 肺膿瘍4例, 計28例における IgE RIST と IgE PRIST の相関関係は図9に示す如く、 $y=1.13x-0.43$, $r=0.99$ ($p<0.01$) という i. ii. で得られたのと同等の良好な相関関係が得られた。

すなわち、RIST で得られた IgE 高値は Jacobs が予想した阻害物質のためではなく、IgE が真に高値を示すためであることが明らかとなった。

IV. 考 按

本篇では気管支喘息をはじめ免疫学的異常が認められる種々の呼吸器疾患、すなわち気管支・肺感染症、肺結核症、サルコイドーシス、塵肺、肺気腫、自然気胸、ベリリウム肺、肺癌な

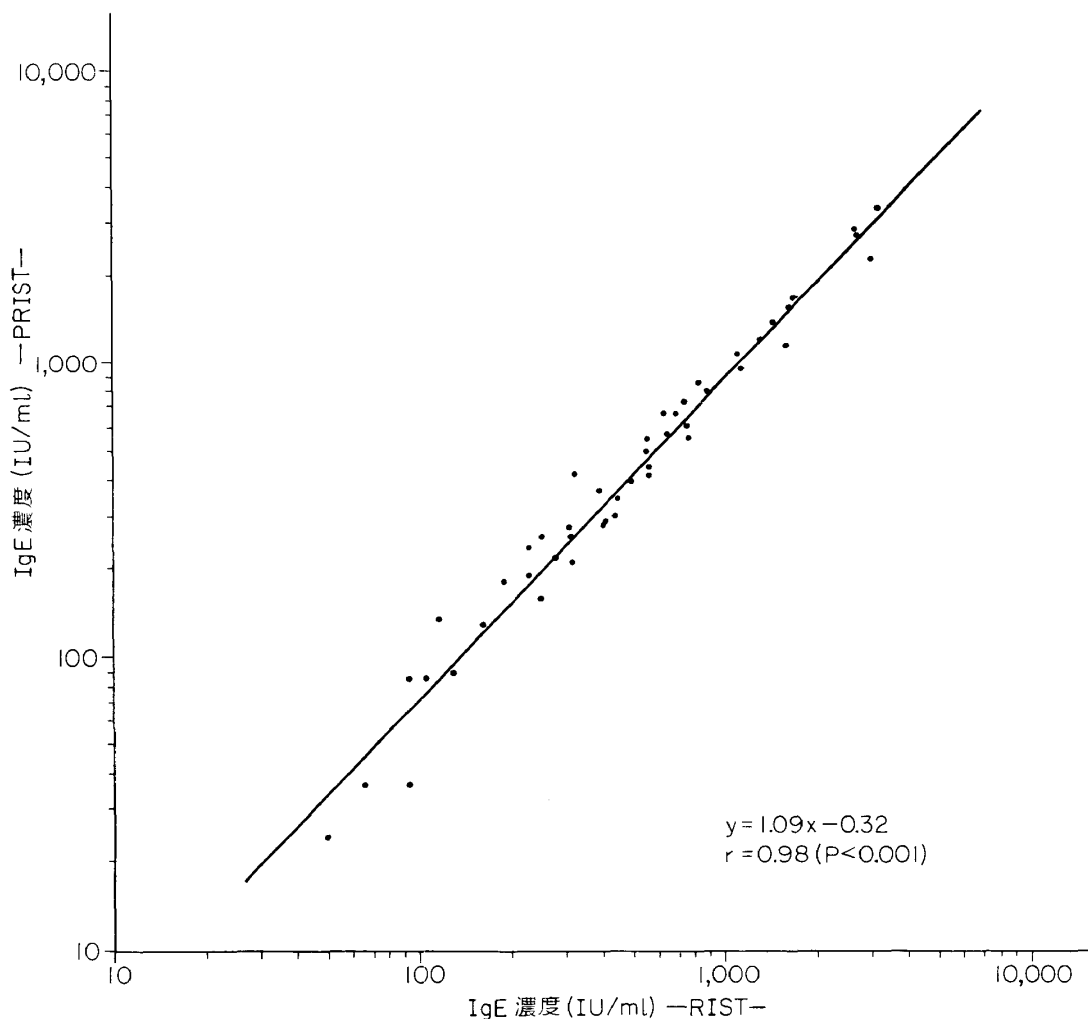


図8 IgE RIST と IgE PRIST の相関関係 (喘息群)

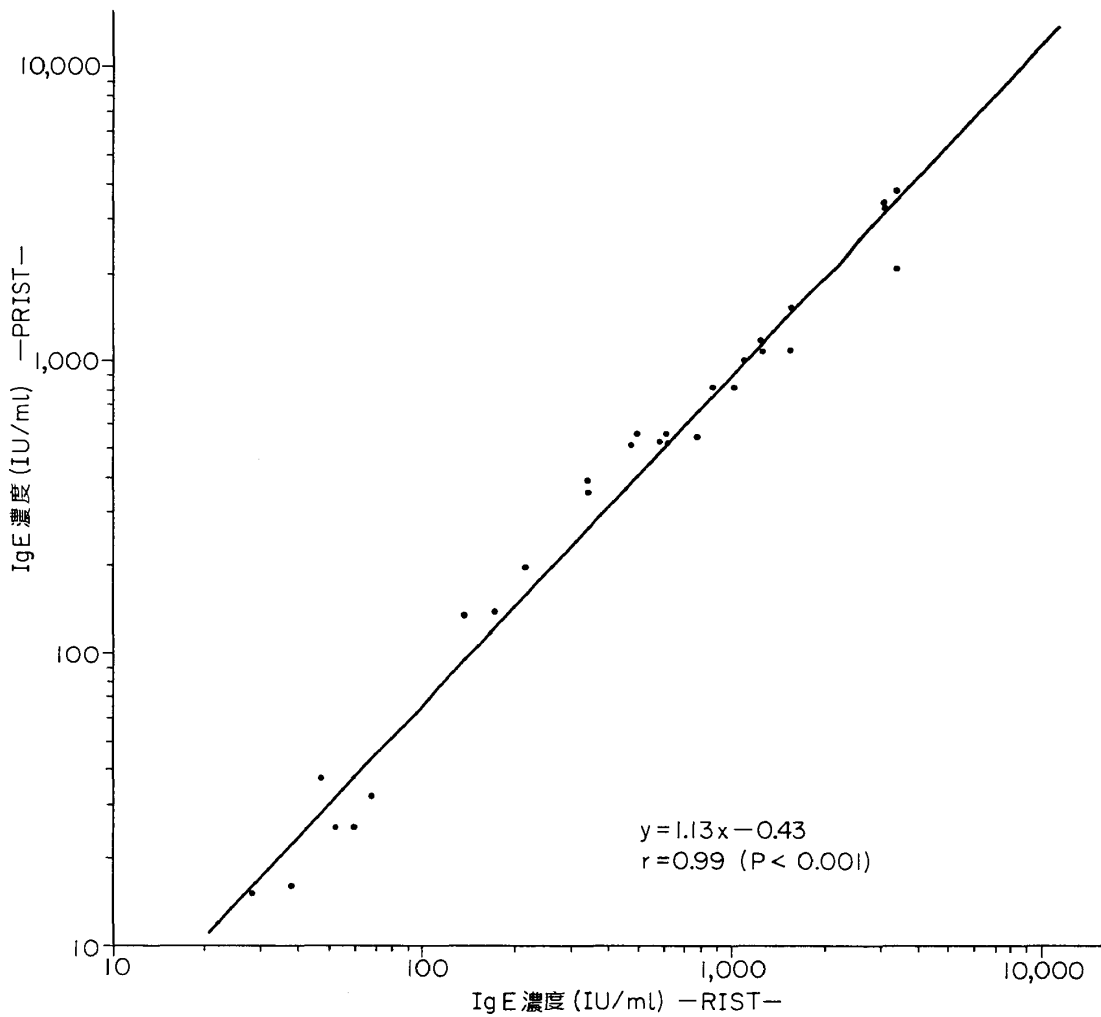


図9 IgE RIST と IgE PRIST の相関関係 (各種呼吸器疾患)

どの症例について血清 IgE 値を測定し、健康者群 (H群) の血清 IgE 値と比較した。その結果、血清 IgE 平均値はアトピー性喘息群 (AAS) で最も高く、肺癌群がこれに次ぎ、両者の IgE 平均値はいずれも H群の平均値に比して有意差 ($p < 0.0001$, $p < 0.001$) が認められた。また塵肺症については血清 IgE 平均値としては H群の平均値とほぼ同様であったが、各症例の IgE 値は H群の IgE 値の約 2 倍の広範囲に分布し、きわめて高値の症例が少数認められた。その他の疾患すなわち気管支・肺感染症、肺結核症、サルコイドーシス、肺気腫、自然気胸、ベリリウム肺では各血清 IgE 平均値は H群に比して有意差がなく、また IgE 値の分布域についても H群と比較して著明な差異は認められなかった。

先に著者は⁷⁾血清 IgE 正常値について詳細な検討を行なったが、本研究においては対照として H群を採用した。その理由は ASS 群以外の疾患群においてはアトピー性素因の有無で病像を分類する積極的な理由は認められず、むしろ各疾患群にはアトピー性素因を有する症例が混在していることが予想されたためこれらの疾患群と同一の基盤上にあると思われる H群を対照として撰んだ。図 2 を見ると肺結核症やその他の呼吸器感染症、肺気腫、塵肺、サルコイドーシスなどの各群において IgE 高値であった症例は H群の IgE 高値の症例の場合と同様、比較的 IgE 低値の症例とは別の小集団を成しているように見える。H群の場合、IgE 高値の集団中にはアトピー性素因を有するものが多かった経験⁷⁾から、気管支・肺感染症群中の IgE

高値の11例、塵肺群中の IgE 高値の11例について特別に患者のアトピー性素因の有無について第1篇⁷⁾と同様調査表と問診によって調査したが、これら22例全例にアトピー性素因と思われる症状は認められなかった。すなわちH群と異なり、気管支・肺感染症や塵肺症において血清 IgE 高値を示す理由はアトピー素因とは無関係であると思われた。

Jacobs ら¹⁴⁾は原発性肺癌患者の血清 IgE 値を著者と同様 RIST で測定し、高値を示す症例が多かったと報告した。Jacobs は肺癌患者血清 IgE が高かった理由として肺癌患者血清中に IgE 一抗 IgE 抗体の反応を阻害する因子 (inhibitor) が存在するため RIST による測定値が見かけ上高値を示したのではなかろうかと考案している。肺癌症例をはじめ各種呼吸器疾患で IgE 高値を示した症例12例、比較的低値であった症例16例計28例について著者は RIST で得た IgE 値を PRIST で得た IgE 値と比較することにより Jacobs の想像した阻害因子の有無について検討した。その結果、これらの症例の PRIST によって得た IgE 値は対照としたH群や AAS 群の場合と同様、RIST によって得た IgE 値と良好な相関関係が認められた (図9)。RIST と PRIST は異なった原理による IgE 測定方法であるため、その両者によって測定した IgE 値が良好な相関を示したことは Jacobs の想像したような阻害因子の存在を否定し得たものと考えられる。

従って肺癌、気管支・肺感染症、塵肺などにおいて血清 IgE が高値を示す理由はアトピー性素因や阻害因子の他に求めなければならない。その原因として考えられるのは、①疾病に起因する B cell 系細胞への刺戟効果、② IgE 産生制御機構の破綻、または suppressor cell の減少による IgE 産生の増加、などである。Tada¹⁵⁾ は IgE 産生に関する T cell と B cell の役割と、IgE 産生を統御する機構について研究し、IgE は helper T cell の協力を得て B cell 系細胞によって産生されるが、この IgE 産生は helper T cell と別個に存在する suppre-

ssor T cell によって統御されていると述べている。従ってこの統御機構が破綻すると血中 IgE が異常高値となることが想像される。しかしヒトにおいて T cell や B cell の全身の分布を知ることや、さらに suppressor cell を測定することは現実にはほとんど不可能である。現在のところ疾患の種類によって、またその程度によって①と②が (あるいはその両者が) 原因となって血清 IgE 値が上昇することを想像する他はない。真弓¹⁶⁾はサルコイドーシス、肺癌、急性肺炎、肺結核症、肺気腫、気管支喘息、慢性気管支感染症、肺嚢胞症、膠原病性肺疾患の患者について末梢血中の T cell と B cell を測定した。その結果サルコイドーシス (活動期)、急性肺炎、活動性肺結核症、肺気腫、気管支喘息について B cell の増加が認められたと報告した。もしこれらの疾患では B cell の増加が全身的に起っていると仮定すれば、B cell の機能を反映する免疫グロブリンについても IgE を含む polyclonal の変化が認められたとしても奇異な現象ではないように思われる。

アトピー性気管支喘息 (ASS) では血清 IgE が高値のものが多くは周知の事実である^{2), 3), 11)}。またこれを治療するに当って最近特異的減感作療法が盛んに行なわれるようになって来た^{12), 19)~21)}。しかし気管支喘息の発作には季節性のあるものが多く、発作はある一定の季節に集中する傾向がある。また血清 IgE にも季節性の変動があるという報告^{17), 18)}もあり、著者の研究においても1年を通じて測定するとかなりその値に変動が認められる。気管支喘息患者に減感作療法を始めるとその有効性では血清 IgE 値が次第に低下するという報告は多い^{11), 19)~21)}。しかしその低下について詳細に観察し、共通した法則性を見出したという報告はほとんど見当たらない。著者は ASS で減感作療法を開始後1年以上の経過を観察した症例18例について、その治療効果と IgE 低下の関係を検討した。その結果有効例10例全例について血清 IgE 値に著明な低下を認めたが、一方無効例8例では全例が血清 IgE 値が全く低下しないか、あ

るいは低下してもその程度はごく僅少であったという成績を得た。減感作療法無効例でも有効例でも季節変動と思われる IgE 値の動揺が認められたが、Log IgE 値について調べた結果、その変動幅は 0.14 ± 0.08 であったので、Log IgE 値が 0.15 以上下降した場合に有意の下降と判定することに決めた。この基準から有効例 10 例について調べると図 3 に示した如く、全例が減感作療法開始後 3.6~7.9 ヶ月目 (平均 6.2 ± 1.5 ヶ月) に Log IgE 値が治療開始前に比して 0.15 降下しているという成績を得た。その下降の勾配 (θ) は $-0.019 \geq \theta \geq -0.042$ であった。一方無効例については $\theta \geq -0.011$ で有効例とは明らかに差異が認められた。この成績から著者は ASS の減感作療法開始後約半年間に数回血清 IgE を測定し、Log IgE 値が 0.15 を越えるような症例では実施中の治療が有効であると予想でき、また治療開始後 8 ヶ月経っても Log IgE 値がほとんど下降しない症例については実施中の治療方法が不相当と判断できるのではないかと考える。このような判定基準は临床上重要な意義を有すると思われるので今後さらに症例を増加して検討を重ねたい。

V. 要 約

1. 気管支喘息、気管支・肺感染症、肺結核症、サルコイドーシス、塵肺、肺気腫、自然気胸、ベリリウム肺、肺癌の患者について radio immuno sorbent test (RIST) による血清 IgE 値の測定を行ない、健康者群の IgE 値と比較した。その結果、アトピー性気管支喘息および肺癌の両群では IgE 平均値がそれぞれ 791 IU/ml, 349 IU/ml と健康者群の IgE 値 187 IU/ml と比較して明らかに高値であった。また塵肺群では IgE 平均値は 162 IU/ml と対照に比して有意差を認めなかったが、その分布域は 24 IU/ml~1.078 IU/ml と対照群の約 2 倍の広範囲にわたって分布していた。その他の疾患群については IgE 平均値についても、その分布域についても対照である健康者群との間に著明な差異を認めな

かった。

2. 肺癌患者の血清 IgE 値はその進展度による差異を認めなかった。組織型に関しては類表皮癌では IgE 値 445 IU/ml で未分化癌の IgE 値 265 IU/ml と比較して $0.05 < p < 0.1$ で有意差を認めた。
3. 気管支・肺感染症群。肺感染症群 塵肺群のうち 28 例について paper disc radio immuno-sorbent test (PRIST) による血清 IgE 値の測定を行なって RIST 値との相関性について検討した。その結果、両者の測定値は対照とした健康者群および気管支喘息群の場合と同様良好な相関性が認められた。
4. アトピー性喘息患者の特異的減感作療法開始後、1 年以上経過を観察した症例について、血清 IgE 値の変動と減感作療法の効果との関連性について検討した。その結果減感作療法有効例 10 例については全例、血清 IgE 値の著明な下降を認めたが、無効例 8 例では全例、IgE 値の下降を認めないかあるいはごくわずかな下降が認められたに過ぎなかった。これらの症例における Log IgE 値の変動幅は ± 0.15 以内であった。有効例では全例に減感作療法開始後 3.6~7.9 ヶ月 (平均 6.2 ± 1.5 ヶ月) 以内に Log IgE 値 0.15 以上の下降が認められた。

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました大島駿作教授に篤く御礼申し上げます。また、研究面で、始終、御指導を頂いた木野稔也博士に深く感謝いたします。実験遂行の上で御協力をいただいた今井保代氏、吉田修子氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 辻周介：肺と免疫，日胸，**13**：1，1975.
- 2) 奥田稔也：IgE の臨床，臨床免疫，**5**：1255，1973.
- 3) 富岡玖夫：アレルギーと免疫グロブリン E，感染症，**4**：41，1974.
- 4) 北本治：本間日臣：肺癌の臨床—ことに進展度分類について，日本肺癌学会記事，第 7 回総会：117，1966.

- 5) 木野稔也他：paper disc radio immunosorbent test (PRIST) による血清 IgE 値の測定—測定精度の検討と RIST による測定値との比較，臨床免疫，**10**：1978。(印刷中)
- 6) 安部理他：IgE paper radio immunosorbent test に関する検討，アレルギー，**26**：709, 1977.
- 7) 今井弘行：呼吸器疾患における血清 IgE に関する研究，第1篇血清 IgE の正常値に関する検討，京大胸部研紀要，**11**：49, 1978.
- 8) Phadebas IgE PRIST® (Radioimmunoassay), Direction for use, Pharmacia AB, Uppsala, 1976.
- 9) 辻周介他：自発性気胸の臨床統計特にその成因について，京大結研紀要，**11**：22, 1962.
- 10) 西川伸一，泉孝英：ベリリウム肺，最新医学，**31**：1515, 1976.
- 11) 城智彦他：気管支喘息における感作と減感作の機序に関する研究，アレルギー，**23**：464, 1974.
- 12) 大島良雄，川上保雄：喘息の治療，朝倉書店，東京，1969.
- 13) 木野稔也他：昆虫による気管支喘息の研究（第1報）蛾および蝶のアレルゲンとしての意義，アレルギー，**25**：525, 1976.
- 14) Jacobs, D., *et al.*: Circulating levels of immunoglobulin E in patients with cancer, *Lancet*, **ii**: 1059, 1972.
- 15) Tada, T.: Regulation of reaginic antibody formation in animals. *Progress in Allergy*, **19**, Karger, Basel, 1975. pp. 122
- 16) 真弓哲二：呼吸器疾患におけるリンパ球に関する免疫学的研究（第1篇）呼吸器疾患における末梢血リンパ球の Subpopulation に関する研究，京大胸部研紀要，**10**：60, 197 .
- 17) Kumar, L., *et al.*: A year-round study of serum IgE levels in asthmatic children, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **48**: 305, 1971.
- 18) 高山哲他：スギ花粉症における血清 IgE の季節変動，アレルギー，**23**：663, 1974.
- 19) 福岡謙助，大島駿作：アトピー型気管支喘息患者の血中 IgE に関する研究，臨床と研究，**52**：1208, 1975.
- 20) 山口道也：血清 IgE 値の各種呼吸器疾患における比較と気管支喘息での変動について，アレルギー，**24**：120, 1975.
- 21) 中村凱次，吉田隆実：減感作療法中の気管支喘息患児の血清 IgE 値の変動について，アレルギー，**26**：573, 1977.

STUDIES ON SERUM IgE LEVEL IN HEALTHY AND RESPIRATORY DISEASES

2nd report: Serum IgE values in respiratory diseases

Hiroyuki IMAI

The Second Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

- 1) Serum IgE values of various respiratory diseases were measured by radio immuno sorbent test (RIST) in oder to compare with healthy control.
- 2) The geometric mean value of serum IgE obtained from each group of respiratory diseases was as follows; broncho-pulmonary infections (40 cases); 223 IU/ml, pulmonary tuberculosis (135 cases); 218 IU/ml, sarcoidosis (43 cases); 184 IU/ml, chronic berylliosis (5 cases); 234 IU/ml, pneumoconiosis (80 cases); 162 IU/ml, spontaneous pneumothrax (12 cases); 185 IU/ml, emphysema (16 cases); 232 IU/ml, atopic asthma (89 cases); 791 IU/ml, non-atopic asthma (32 cases); 175 IU/ml, pulmonary carcinoma (72 cases); 349 IU/ml and healthy

control (215 cases); 187 IU/ml. Both mean values of serum IgE of atopic asthma and pulmonary carcinoma showed significantly higher than that of the healthy control.

- 3) Some of the patients, who were not atopic as far as I examined, showed apparently increased values of serum IgE. The reason was studied by paper disc radio immuno sorbent test (PRIST) which was a different system of IgE determination. The results obtained by PRIST showed a good correlation with those obtained by RIST. It is concluded that the increased values of serum IgE in these patients were not caused by “inhibitor” which was supposed by Dr. Jacobs. The cause might be attributable to abnormal regulation of IgE production which was caused by abnormality of both B-cell and T-cell system.
- 4) The changes of serum IgE levels of 18 cases with atopic asthma, who were all received specific-desensitization therapy, were observed the results for more than one year. “Sloping down” of serum IgE level was found in 10 cases of atopic asthma who were apparently improved by the specific-desensitization therapy. The angle index of the slope (θ) was statistically determined as $-0.019 \geq \theta \geq -0.042$. This result suggests that a slope of serum IgE value within the range predicts the good result, which will be obtained by the desensitization treatment in the future.