岡山医誌（1992）104，809～820

遅発型気道反応における IgG サブクラス抗体に関する研究

第 2 編

気管支肺胞洗浄液中抗原特異的 IgG サブクラス抗体と遅発型気道反応の関連について

岡山大学医学部第二内科学教室（指導：木村郁郎教授）

小栗栖　和　郎

（平成4年4月23日受稿）

Key words：遅発型気道反応，IgG サブクラス抗体，気管支肺胞洗浄，難治性喘息，抗原吸入誘発試験

緒　言

難治性喘息の機序解明に関する研究は現在までにその臨床像が類似する遅発型気道反応を対象に多くの検討がなされており，特にその中で IgG 抗体の関与が重点的に検討されており[1)2)3)4)]，著者も第1編で血清中 IgG サブクラス抗体との関連性について報告した如く，成人の気管支喘息，特に中高年発症型難治性喘息（LOIA）の発症機序に IgG 抗体及びリンパ球の関与が明らかになりつつある[5)6)]．

Reynolds ら[7)]が気管支肺胞洗浄法（bronchoalveolar lavage，BAL）を呼吸器疾患の病態解析に応用して以来，本法は主に呼吸器疾患の診断に広く応用されており，木村らは，本法を1978年最初に気管支喘息，特に難治性喘息の病態解析に用いている[8)9)]．本編では気道反応局所における免疫グロブリンの役割をより明らかにする目的で，気管支肺胞洗浄液中の抗原特異的総 IgG，IgG 1 抗体を測定し，抗原吸入後に惹起される気道反応との関連について検討した．

対象と方法

岡山大学第2内科呼吸器外来を受診中あるいは入院中の気管支喘息患者の中で，ハウスダストまたはカンジダによる即時，遅発，遅延型皮膚反応の何れかが陽性であった10症例及び18症例を対象に選び，入院の上非発作時に BAL を施行した．また対照として健常人7例にも BAL を施行した．BAL は既報のごとく[8)9)]気管支ファイバースコープを右肺 B_4 または B_5 に wedge し，生理食塩水を1回50mlずつを注入後，吸引する操作を4回繰り返し，計200mlの生理食塩水にて洗浄した．回収した洗浄液はステンレス製メッシュにて濾過した後，遠沈により上清を採取し抗体及びアルブミン測定まで－20℃に凍結保存した．回収細胞は総細胞数を算出し，May-Giemsa 染色標本により細胞分類を行った．気管支肺胞洗浄液（BAL fluid，BALF）中の抗原特異的総 IgG，IgG 1 抗体は第1編で詳述した如く著者の考案した avidin-biotin ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）法にて測定した．なお，BALF は×1，×10，×100に，血清は×500，×1,000，×4,000，×16,000に希釈して測定した．各抗体価は，ダニ（Dermatophagoides farinae）またはカンジダ（Candida albicans）抗体を有する標準血清を基にした標準曲線を作成して，標準単位に換算して表した（Fig. 1）．また，BALF 中の抗体価は，BALF 中アルブミン濃度で補正した値（U/mg）で比較検討した．

BALF 及び血清中のアルブミンはレーザーイムノアッセイにより測定した[10)]．

BALを施行して約2－4週間後に気管支喘息患者に対し，抗原吸入誘発試験をアレルギー学会の気管支喘息における吸入試験の標準化案[11]に基づいて施行した．抗原吸入時より経時的に$FEV_{1.0}$ (forced expiratory volume in one second) を pulmonary function indicator (米国 NCG 社製) により，また peak expiratory flow rate (PEFR) を minilight peak flow meter (英国クレメント・クラーク社製) にて測定し，$FEV_{1.0}$または PEFR が20%以上低下した場合を気道反応陽性とした．抗原吸入後1時間以内に陽性を示した場合を即時型気道反応 (immediate asthmatic response, IAR)，3時間以上10時間以内に陽性を示した場合を遅発型気道反応 (late asthmatic response, LAR) とした．また IAR 出現後再び LAR の出現した症例は二相性気道反応 (dual asthmatic response, DAR) と分類した[12]．尚，今回は健常人も含めすべて非喫煙者を選んで検討した．

また BALF 中の抗原特異的総 IgG, IgG 1 抗体が血清からの leakage に由来するものか，肺局所での産生亢進によるものかを検討する目的で，抗原特異的総 IgG, IgG 1 抗体，アルブミン (albumin, Alb) 各々の BALF と血清中濃度の比，quotients 10^3 ([protein] BALF/[protein] serum) を算出し Q protein，すなわちそれぞれ QIgG, QIgG 1, QAlb とし[13]，IgG, IgG 1 抗体の分泌係数 (relative coefficients of excretion, RCE) をそれぞれ QIgG/Qalb, QIgG 1/Qalb とした[13)14]．

なお推計学的検討には，平均値は student-t 検定を，百分率の比較には χ^2検定を用いた．

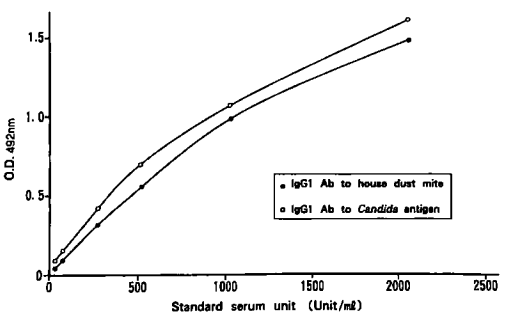

Fig. 1 Dose response curve for measurements of antigen-specific IgG1 antibody. Results for each assay were expressed in arbitrary units with reference to doubling dilutions of a standard serum for each antigen.

結　　果

1．気管支喘息群及び健康対照群における BALF 中ダニ及びカンジダ特異的総 IgG, IgG 1 抗体の検討

ハウスダスト抗原吸入予定症例の BALF 中ダニ特異的総 IgG, IgG 1 抗体は健康対照群に比して，Table 1 のごとく有意に高値を示した (共

Table 1 BALF IgG and IgG 1 antibodies to mite in bronchial asthmatics who were tested with inhalation of house dust antigen and healthy subjects. The date are represented as standard serum units corrected by albumin concentrations.

	IgG/alb	IgG1/alb
Bronchial asthmatics (n=10)	22.8±19.3	17.5±17.0
	*	*
Healthy subjects (n=7)	6.24±3.65	2.82±2.60

* $p<0.05$

Table 2 BALF IgG and IgG1 antibodies to Candida antigen in bronchial asthmatics who were tested with inhalation of Candida antigen and healthy subjects. The data are represented as standard serum units corrected by albumin concentrations.

	IgG/alb	IgG1/alb
Bronchial asthmatics (n=18)	15.4±18.6	16.0±16.5
	*	*
Healthy subjects (n=7)	1.61±0.97	2.30±2.40

* $p<0.05$

に $p<0.05$)．また，カンジダ抗原吸入予定症例の BALF 中カンジダ特異的総 IgG，IgG 1 抗体も健康対照群に比して有意に高値を示した（共に $p<0.05$）（Table 2）．

2．BALF 中ダニ及びカンジダ特異的 IgG 1 抗体価別による気道反応の検討

気管支喘息群を健康対照群の抗原特異的 IgG 1 抗体価の平均値（M）及び標準偏差（SD）により A 群（M＋2 SD 以上）と B 群（M＋2 SD 未満）の 2 群に分類し，A 群と B 群における気道反応の比率について比較検討した．

ハウスダスト抗原吸入症例では，Fig. 2 のごとく A 群（n＝6）に DAR16.7%（1/6），LAR83.3%（5/6）を認め，B 群（n＝4）では LAR25.0%（1/4），IAR が75.0%（3/4）を占めた．即ち，A 群では DAR を含めた LAR 症例が100%を占め，B 群に比して有意に高率であった（$p<0.05$）．

カンジダ抗原吸入症例では Fig. 3 のごとく A 群（n=12）に DAR33.3%（4/12），LAR66.7%（8/12），一方，B 群（n＝6）に NR66.7%（4/6），LAR33.3%（2/6）を認め，A 群では DAR を含めた LAR 症例が100%を占め，B 群に比して有意に高率であった（$p<0.01$）．

3．気道反応別による BALF 中ダニ及びカンジダ特異的総 IgG，IgG 1 抗体の検討

先ず抗原吸入誘発による気道反応様式について述べる．即ちハウスダスト抗原吸入症例の10例中 3 例が IAR，6 例が LAR，1 例が DAR を呈した．一方，カンジダ抗原吸入症例の18例中10例が LAR，4 例が DAR，4 例が気道反応を示さない無反応（non-responder，NR）症例であった（Table 3）．BALF の細胞分類は Table 4 の如くで健康対照群，喘息群共に気管支肺胞領域の情報を反映していると考えられた．

ハウスダスト抗原吸入症例と健康対照群の BALF 中ダニ特異的総 IgG，IgG 1 抗体価は，LAR 群 6 例では，IAR 群に比べ，ダニ特異的総 IgG, IgG 1 抗体ともに有意に高値を示した（共に $p<0.01$）．また LAR 群では健康対照群と比較しても，総 IgG, IgG 1 抗体ともに有意に高値を示した（各々 $p<0.01$，$p<0.05$）（Fig. 4）．

次に，カンジダ抗原吸入症例と健康対照群の BALF 中カンジダ特異的総 IgG，IgG 1 抗体を検討した（Fig. 5）．カンジタ抗原吸入にて LAR を呈した群10例では，NR 群に比べカンジダ特異的総 IgG, IgG 1 抗体ともに有意に高値を示した（各々 $p<0.05$，$p<0.01$）．また LAR 群では健康対照群と比較しても総 IgG, IgG 1 抗体ともに有意に高値を示した（共に $p<0.01$）．DAR 群もカンジダ特異的 IgG 1 抗体は健康対照群，NR 群に比べ有意に高値を示した（共に $p<0.05$）．

次にハウスダスト抗原吸入症例のダニ特異的総 IgG，IgG 1 抗体の分泌係数（RCE）を検討したところ，LAR 群では IAR 群に比較して RCE は有意に高値を示し（各々 $p<0.01$，$p<0.05$），さらに1.0よりも明かに高値であった．また健康対照群と比較しても IgG，IgG 1 抗体の RCE は有意に高値であった（各々 $p<0.01$，$p<0.05$）

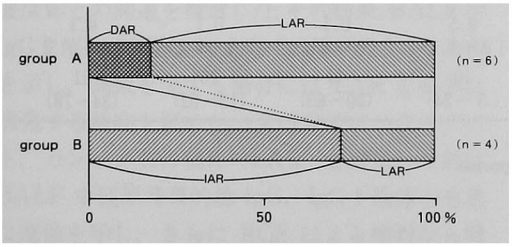

Fig. 2　Percentages of bronchial responses after inhalation of house dust antigen in group A and group B.
IAR : immediate asthmatic response, DAR : dual asthmatic response, LAR : late asthmatic response

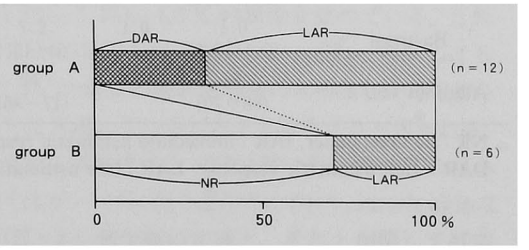

Fig. 3　Percentages of bronchial responses after inhalation of Candida antigen in group A and group B.
NR : non-responder, DAR : dual asthmatic response, LAR : late asthmatic response

Table 3 Characteristics of bronchial asthmatics and healthy subjects.

	House dust			Candida			Healthy subjects
	IAR	DAR	LAR	NR	DAR	LAR	
No. of cases	3	1	6	4	4	10	7
Male/female	3/0	1/0	3/3	3/1	2/2	9/1	7/0
Age (yr)	39 (24~52)	39	41 (19~60)	41 (37~50)	35 (32~39)	40 (25~55)	25 (24~27)
Age at onset (yr)	15 (10~20)	6	41 (17~49)	29 (4~46)	22 (6~28)	34 (18~49)	—
Duration of morbidity (yr)	32 (21~42)	34	11 (6~17)	14 (0~29)	13 (5~34)	7 (3~15)	—
IgE RIST (U/ml)	722 ±749	381	1260 ±1615	620 ±441	905 ±825	858 ±999	—
positive IgE RAST against house dust or Candida antigen	100%	100%	50%	0%	25%	10%	—

NR : non-responder, IAR : immediate asthmatic response,
DAR : dual asthmatic response, LAR : late asthmatic response

Table 4 Cellular parameters and albumin in the BALF of bronchial asthmatics and healthy subjects.

	House dust			Candida			Healthy subjects
	IAR	DAR	LAR	NR	DAR	LAR	
Lavage (% return)	35 (18~58)	33	44 (32~67)	29 (12~42)	42 (23~67)	36 (30~56)	57 (16~75)
Total cell counts ($\times 10^6$)	6.6 (1.8~16)	2.7	5.7 (4.4~8.0)	4.5 (1.3~12.7)	7.6 (2.7~13.1)	6.5 (0.1~25.0)	17.2 (4.0~22.8)
Cell differentials							
Mφ (%)	82 (74~89)	98.2	82 (68~94)	77 (43~90)	79 (52~98)	79 (37~99)	91 (88~96)
Lym (%)	15 (10~21)	1.5	10 (4~20)	8 (3~11)	11 (1.5~19)	11 (0.6~27)	7 (4~11)
Eo (%)	1.5 (0~2.5)	0.1	5.1 (0.1~27.3)	15 (0.8~52.4)	8.4 (0.1~33)	6.9 (0.1~42.2)	0.2 (0~0.8)
Nt (%)	1.0 (0.4~2.2)	0.1	0.4 (0~1.1)	0.3 (0~0.4)	1.5 (0.1~5.0)	2.4 (0~21.5)	1.8 (0.1~4.6)
Ba/mast (%)	0.1 (0.1~0.2)	0.1	2.7 (0~15.7)	0.5 (0~1.1)	0.1 (0~0.1)	0.1 (0~0.2)	0.1 (0~0.3)
Albumin (ml/l)	64 (58~70)	20	34 (17~86)	10 (5~24)	41 (20~63)	26 (13~62)	61 (34~78)

NR : non-responder, IAR : immediate asthmatic response,
DAR : dual asthmatic response, LAR : late asthmatic response

(Fig. 6).

また，カンジダ抗原吸入症例と健康対照群のカンジダ特異的総 IgG，IgG 1 抗体の RCE を検討したところ，LAR 群ではカンジダ特異的総 IgG 及び IgG 1 抗体の分泌係数（RCE）が，健康対照群，NR 群に比較して高値を示す傾向にあった．しかし，LAR 群のRCE はIgG，IgG1 抗体共に1.0前後であった（Fig. 7）．

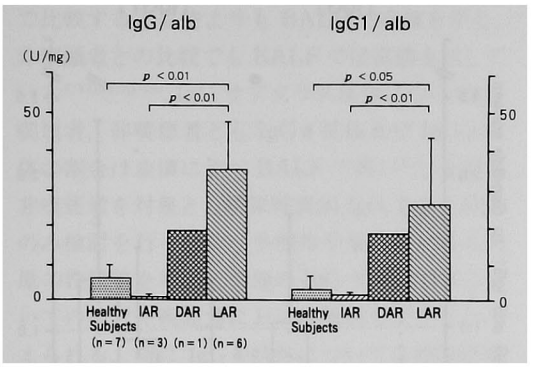

Fig. 4 Relationship between asthmatic responses after inhalation of house dust antigen and specific IgG and IgG1 antibodies to house dust mite in the BALF, expressed as standard serum units corrected by albumin concentrations. In asthmatics with LAR, the levels of antigen-specific IgG and IgG1 antibodies were significantly ($p<0.01$) higher than those in asthmatics with IAR and healthy subjects.
IAR : immediate asthmatic response, DAR : dual asthmatic response, LAR : late asthmatic response

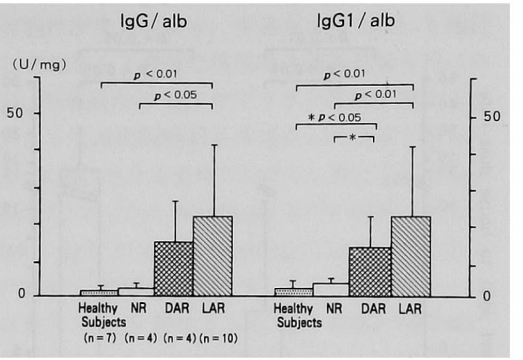

Fig. 5 Relationship between asthmatic responses after inhalation of Candida antigen and specific IgG and IgG1 antibodies to Candida antigen in the BALF, expressed as standard serum units corrected by albumin concentrations. In asthmatics with LAR, the levels of antigen-specific IgG and IgG1 antibodies were significantly ($p<0.01$) higher than those in non-responders and healthy subjects. In asthmatics with DAR, the levels of antigen specific IgG1 antibody were significantly ($p<0.05$) higher than those in non-responders and healthy subjects.
NR : non-responder, DAR : dual asthmatic response, LAR : late asthmatic response

考　　察

成人の難治性喘息の病態を解明する研究の一環としてその臨床像に類似性が認められている抗原吸入後の LAR の機序に抗原特異的 IgG 抗体が関与するか否かを明確にする目的で，抗原吸入前に BAL を施行し，BALF 中の抗原特異的総 IgG, IgG 1 抗体を測定し抗原吸入後の各気道反応との関連を検討した．その結果，BALF 中 IgG 1 抗体は気管支喘息群では健康人よりも高値を示し，高値を呈する場合には LAR を高率に誘発する傾向を認めた．又一方ではハウスダスト，カンジダ共に後に LAR を誘発した群は BALF 中抗原特異的総 IgG, IgG 1 抗体が有意に高値を示し，さらに RCE による検討から吸入性抗原であるハウスダスト・ダニに対する IgG 抗体は肺局所で，カンジダのそれは肺局所のみならず他臓器でも産生が亢進していることが示唆された．

本編と同様の目的で，難治性喘息の臨床像と類似する抗原吸入後に出現する LAR における気道細胞反応を BAL により検討した難波ら[15]の研究によると，LAR 惹起直後には好中球，好酸球[16]及び好塩基球・肥満細胞系の多数の出現を認めている．また，BALF 中のロイコトリエン（leukotriene, LT）の測定では，LAR 症例に LTC_4, LTD_4, LTB_4 の増加を認めている．これらは抗 IgG 抗体，Ca^{2+} ionophore 刺激による LTC_4 の産生が難治性喘息の末梢血好中球においては亢進している[17]ことと符合すると思われる．また，肺局所リンパ球は特に難治性喘息においてはカンジダに強く感作されており，interleukin-2（IL-2）産生能の亢進と，それと相関して好中球遊走因子（neutrophil chemotactic factor, NCF）活性も亢進しており[18]，また末梢血中リンパ球による検討であるが，LAR 症例では抗原刺激により interleukin-5（IL-5）などのリンパ球由来の好酸球遊走因子（eosinophil

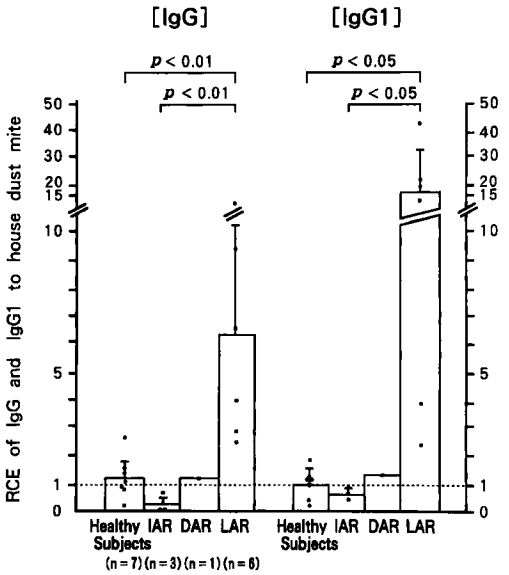

Fig. 6 The relative (to albumin) coefficients of excretion (RCE) of specific IgG and IgG1 antibodies to house dust mite in asthmatics who were tested with inhalation of house dust antigen and healthy subjects. In asthmatics with LAR, the RCE of antigen-specific IgG and IgG1 antibodies were significantly (respectively $p<0.01$ and $p<0.05$) higher than those in asthmatics with IAR and healthy subjects.
IAR : immediate asthmatic response, DAR : dual asthmatic response, LAR : late asthmatic response

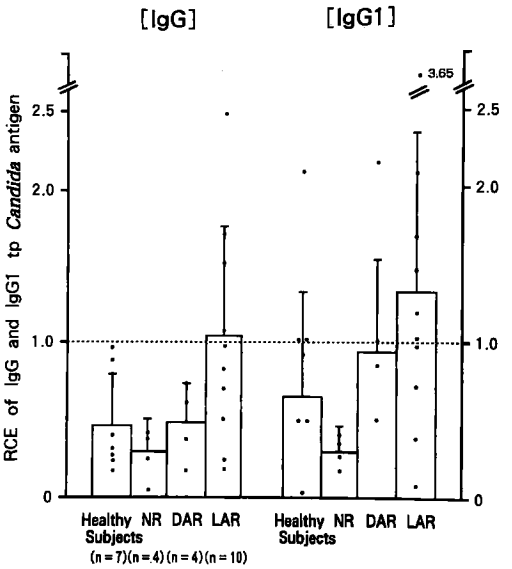

Fig. 7 The relative (to albumin) coefficients of excretion (RCE) of specific IgG and IgG1 antibodies to Candida antigen in asthmatics who were tested with inhalation of Candida antigen and healthy subjects. In asthmatics with LAR and DAR, the mean RCE levels of antigen-specific IgG and IgG1 antibodies were high, compared with those in non-responders and healthy subjects, but not significant.
NR : non-responder, DAR : dual asthmatic response, LAR : late asthmatic response

chemotactic factor, ECF) の産生亢進が認められている[19)20)21)]. すなわち, LAR あるいは難治性喘息は肥満細胞やリンパ球由来の各種細胞遊走因子により, 好中球, 好酸球及び好塩基球が気道局所に集積し, 抗原特異的 IgG, 特に IgG 1 抗体等によりさらに活生化され喘息発作が惹起されるという木村の提唱する細胞反応型アレルギー[22)]の要因として働いている可能性が示唆された.

ところで気管支喘息, 特に LAR と IgG 抗体に関して血清中抗原特異的 IgG, IgG 1 抗体と LAR との関与を示唆する多数の報告がいままでになされているが[23)24)25)26)], 気道反応と肺局所の抗原特異的 IgG 抗体に関する研究は未だなされていない. Kay ら[27)]は DAR と IAR 症例の BALF 中総 IgG 抗体を測定検討しているが, 有意な差を認めていない. これは吸入誘発した抗原に該当する特異的 IgG 抗体の検討ではないため今回の結果と異なると考えられる.

気道における免疫グロブリンについては先天的な IgG 抗体, IgG サブクラス抗体や IgA 抗体の欠損症によりその役割が徐々に明らかにされつつある. 血清中 IgA 欠損症患者においてそのほとんどが IgG 2 及び IgG 4 抗体の低下をともなっており, IgA 抗体を欠損するが易感染症状を呈さない症例との検討から, 反復する気道感染は IgG 2 抗体や IgG 4 抗体の欠損との関連が指摘されている[28)29)30)]. 特に細菌の多糖体に対しては主に IgG 2 抗体が感染防御的に作用していると考えられている[31)32)]. また健康喫煙者にお

けるBALF中IgG抗体についてはIgG/albuminで比較すると血清よりもBALFで高値を示し，非喫煙者との比較でもBALFでは高値を示している[7)33)34)35)36)]．IgGサブクラス抗体については，喫煙者，非喫煙者ともIgG 4抗体及びIgG 3抗体の割合は血清に比べBALFで高い[37)]．今回は非喫煙者を対象とし抗原特異的IgG, IgG 1抗体のみ検討を行ったが，多糖体や蛋白など吸入抗原の性質等を考慮して他のIgGサブクラスについての検討や喫煙者における検討も要すると考えられる．特にIgG 4抗体については感染防御の役割以外に気管支喘息においてはアナフィラキシー反応を惹起したり[38)39)]，反対にI型アレルギー反応を抑制するblocking antibodyとしての役割が想定されており興味深い[40)41)42)]．

気管支喘息患者の非発作時に経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy，TBLB）を施行し肺末梢気道組織を採取し，組織酵素抗体法にて細気管支領域に分布する免疫グロブリン含有細胞の分布を検討した尾崎[43)]は，非アトピー型喘息肺ではアトピー型喘息肺に比してIgG含有細胞の比率が有意に高く，IgE含有細胞の比率は有意に低いことを観察している．このことは非アトピー型喘息とか難治性喘息あるいはその臨床像と類以するLARのBALF中抗原特異的IgG, IgG 1抗体が高値を示した今回の結果と一致すると思われる．LAR症例で気道局所において抗原特異的IgG，IgG 1抗体がRCEによる検討から局所産生が亢進していることが示唆されたが，BALF中リンパ球との相関が認められなかった．これはBALF中や気道に局在する表面IgG，特に抗原特異的IgGを有するB cellとの相関を検討すれば肺局所における抗体産生の亢進がより明確になると思われる．

気道におけるIgG抗体のhalf-timeに関する研究は殆んど無い．Reynondsら[44)]の犬による研究では，血清のIgG抗体のhalf-timeが9日間であるのに対しBALF中IgG抗体のhalf-timeは7.5日間と報告されている．一方ヒトに関しては血清ではIgG 3抗体のhalf-time.が約7日間と短く，他のサブクラスは約21日間と比較的長いが[45)]，BALF中では血清と比較してIgG 3，IgG 4抗体の割合が高いことより[37)]気道におけるこれらの抗体の局所産生や代謝は血清と異なる可能性が考えられる．本研究ではBALを施行して約2～4週後に抗原吸入誘発試験を行ったが，気道局所のIgGサブクラス抗体に関するこのような基礎的検討も今後さらに必要と思われる．気道における免疫グロブリン特にIgGとIgA抗体についてのWaldmanら[46)]の報告によるとIgG：IgAがnasal washingでは1：3であるのに対しBALFでは2.5：1と下気道においてはむしろIgA抗体よりもIgG抗体が相対的に増加していることが示されている．しかし気道局所に集積した各種細胞，特に種々のサイトカインによって活性化された好酸球はIgG抗体以外にIgA抗体，分泌型IgA抗体によっても活性化され，MBP（major basic protein），ECP（eosinophil cationic protein），EDN（eosinophil-derived neurotoxin）などの放出やPAF（platelet activating factor），LTC_4を産生することが報告されており[47)]，BALF中のIgA抗体と各種気道反応の関連性についても検討が必要と思われる．

今回のIgG抗体測定にはダニ及びカンジダ粗抗原を用いたが，ダニ抗原についてはIgE抗体と各IgGサブクラス抗体では反応するエピトープが異なる可能性[48)]も示唆されている．またカンジダ抗原は多糖体抗原及び約26種類の蛋白抗原が存在すると言われ，気管支喘息や全身性カンジダ症などカンジダの関与するアレルギーや感染症の如き病態により関与する抗原も異なる可能性があり[49)]，またカンジダの多糖体抗原と蛋白抗原では，吸入誘発時に出現する気道反応が異なる可能性もあり[50)]，今後ダニ及びカンジダの精製抗原を用いた検討が必要と思われる．

結　　論

成人の気管支喘息，特に中高年発症型難治性喘息（LOIA）の発症機序にIgG抗体及びリンパ球の関与が明らかになりつつある．そこでその臨床像が類似する遅発型気道反応（LAR）の機序における抗原特異的IgG抗体の関与をさらに解明する目的で気管支肺胞洗浄液（BALF）中の抗原特異的IgG抗体とLARとの関連を検討した．方法は，ハウスダストまたはカンジダ抗

原吸入前に施行した気管支肺胞洗浄法（BAL）によるBALF並びに血清中の抗原特異的総IgG及びIgG 1抗体をavidin-biotin ELISA法にて測定し，約2週後の誘発による気道反応と対比した．又後の抗原吸入でLARを呈した群を，健康対照群，即時型気道反応（IAR）群，二相性気道反応（DAR）群，無反応（NR）群と比較検討した．

1．抗原吸入した気管支喘息群では健康対照群に比してBALF中ダニまたはカンジダ特異的総IgG，IgG 1抗体は有意に高値であった（共に$p<0.05$）．

2．健康対照群のBALF中抗原特異的IgG 1抗体価をもとに，抗原吸入した気管支喘息群をIgG 1抗体高値群（A群）と非高値群（B群）に分類したところ，ハウスダスト抗原吸入症例では，A群のDARを含めたLAR症例は100％であり，B群に比して有意に高率であった（$p<0.05$）．また，カンジダ抗原吸入症例では，A群のDARを含めたLAR症例が100％を占め，B群に比して有意に高率であった（$p<0.01$）．

3．ハウスダスト，カンジダ共にLARを呈した群ではBALF中の抗原特異的総IgG，IgG 1抗体が各々IAR群，NR群に比して有意に高値であった（共に$p<0.01$）．

4．ハウスダストでLARを呈した群では抗原特異的総IgG，IgG 1抗体の分泌係数（RCE）がIAR群よりも有意に高値を示し（各々$p<0.01$，$p<0.05$），さらに1.0よりも高値であり，これらの抗体産生が肺局所で亢進していることが示唆された．カンジダのLAR群では抗原特異的総IgG，IgG 1抗体の分泌係数（RCE）は1.0前後でハウスダストに比し低値を示し，肺以外の他臓器での産生を伴うことが推定された．

以上，LAR群ではBALF中抗原特異的IgG 1抗体が高値を示し，分泌係数（RCE）による検討からこれらの抗体産生が肺局所で亢進しており，LARの機序に重要な役割を担っていることが示唆された．

稿を終えるにあたり，終始御指導御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表すと共に，直接御指導戴いた高橋 清講師に深謝いたします．

（本論文の要旨は，第40回日本アレルギー学会総会において発表した．）

文 献

1）松岡 孝：気管支喘息患者好塩基球の免疫グロブリンレセプターとIgG抗体の作用機序に関する研究．第1編 重症難治性喘息におけるIgG抗体の役割に関する検討．岡山医誌（1986）**98**，525—535．

2）岡田千春，高橋 清，宗田 良，松岡 孝，難波一弘，荒木洋行，木村郁郎，岸本卓巳：遅発型気道反応における好塩基球表面免疫グロブリンの検討．アレルギー（1988）**37**，5—11．

3）岡田千春：気管支喘息患者好塩基球表面のIgG結合に関する研究．第1編 遅発型気道反応におけるIgG抗体の関与について．岡山医誌（1989）**101**，1015—1025．

4）岡田千春：気管支喘息患者好塩基球表面のIgG結合に関する研究．第2編 遅発型気道反応におけるIgGサブクラスの役割について．岡山医誌（1989）**101**，1027—1036．

5）Kimura I, Tanizaki Y, Saito S and Takahashi K：Differences in response to anti-IgE and to anti-IgG in basophils from patients with bronchial asthma. Clin Allergy (1981) **11**, 31—36.

6）木村郁郎：遅発アレルギーの発症機序 — 細胞反応を中心に —；第3回免疫薬理シンポジウム記録集，富岡玖夫編，デー・エム・ベー・ジャパン，東京（1985）pp23—40．

7）Reynolds HY and Newball HH：Analysis of proteins and respirftory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. J Lab Clin Med (1974) **84**, 559—573.

8）竹山博泰，谷崎勝朗，細川正雄，多田慎也，中村之信，原田 寛，佐藤利夫，木村郁郎：気道細胞反応からみた気管支喘息患者の病態に関する研究 — 気管支肺胞洗浄法による検討．アレルギー（1980）**29**，875—881．

9) 木村郁郎：気管支喘息における気道洗浄液．医のあゆみ (1982) **123**, 401—411.
10) 名部　誠：間質性肺疾患の病態に関する研究．第1編　気管支肺胞洗浄液における Fibronectin の検討．岡山医誌 (1987) **99**, 1589—1600.
11) 牧野荘平，小林節雄，宮本昭正，信太隆夫，高橋昭三，可部順三郎，中島重徳：気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法．アレルギー (1982) **31**, 1074—1076.
12) Pepys J and Hutchcroft BJ : Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Am Rev Respir Dis (1975) **3**, 829—859.
13) Out TA, Jansen HM, van Steenwijk RP, de Nooijer MJ, van de Graaf EA and Zuijderhoudt FMJ : Clin Chim Acta (1985) **165**, 829—835.
14) Delacroix DL, Marchandise FX, Francis C and Sibille Y : Am Rev Respir Dis (1985) **132**, 829—835.
15) 難波一弘，高橋　清，多田慎也，清水一紀，中藤研一，岡田千春，辻　光明，沖　和彦，木村郁郎，谷崎勝朗：Hust Dust による気管支喘息患者の遅発型気道反応の発症機序に関する検討 — 気管支肺胞洗浄法を中心に．アレルギー (1988) **37**, 67—74.
16) de Monchy JGR, Kauffmann HF, Venge P, Koeter GH, Sluiter HJ, Jansen HM and de Vries K : Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reaction. Am Rev Respir Dis (1985) **131**, 373—376.
17) 高橋　清，清水一紀，難波一弘，中山堅吾，岡田千春，辻　光明，中藤研一，多田慎也，木村郁郎，周藤真康，谷崎勝朗：重症難治性喘息患者における末梢血好中球分画からのロイコトリエン産生能に関する検討．アレルギー (1988) **37**, 322—330.
18) 宮川秀文，難波一弘，白石高昌，名部　誠，槇本　晃，佐藤　恭，武田　昌，多田慎也，高橋　清，木村郁郎：重症難治性喘息におけるⅣ型アレルギーの関与について — Candida 抗原による IL-2 産生能と好中球遊走活性 —．アレルギー (1988) **37**, 12—18.
19) 河田一郎：気管支喘息の発症機序における好酸球の動態に関する研究．第1編フローサイトメトリーを用いた好酸球分離法と好酸球遊走因子について．岡山医誌 (1990) **102**, 733—743.
20) 河田一郎：気管支喘息の発症機序における好酸球の動態に関する研究．第2編　カンジダ抗原による末梢単核球由来好酸球遊走因子について．岡山医誌 (1990) **102**, 745—755.
21) 高橋寿保：気管支喘息における好酸球動態の調節に関する研究．第1編　喘息患者末梢血単核球由来の好酸球遊走因子 (ECF) の解析．岡山医誌 (1991) **103**, 779—789.
22) 木村郁郎：気管支肺病変におけるアレルギーとリンパ球．アレルギア (1990) **19**, 12—16.
23) Pepys J, Faux JA, Longbottom JL, McCarthy DS and Hargreave FE : Candida albicans precipitins in respiratory disease. J Allergy (1968) **41**, 305—318.
24) 伊藤幸治，工藤宏一郎，奥平博一，吉野谷定美，森田　寛，中川武正，太田　健，中田　俊，庄司俊輔，滝沢　始，木谷誠一，石井　彰，堀内　正，灰田美智子，山下直美，本田善一郎，宮本昭正，早川哲夫，秋山一男，浦田誓夫，大和田厚，和田　博：二相性喘息反応における抗体などの血清蛋白因子および各種 chemical mediator の時間的推移．日胸疾患会誌 (1986) **24**, 1113—1122.
25) Kurimoto Y : Relationship among skin test, bronchial challenge and serology in house dust and Candida albicans allergic asthma. Ann Allergy (1975) **35**, 131—141.
26) Pelikan Z and Pelikan-Filipek M : The late asthmatic response to allergen challenge-Part 2. Ann Allergy (1986) **56**, 421—435.
27) Diaz P, Gonzalez MC, Galleguillos FR, Ancic P, Cromwell O, Shepherd D, Durham SR, Gleich GJ and Kay AB : Leukocytes and mediators in bronchoalveolar lavage during allergen-induced late-phase asthmatic reactions. Am Rev Respir Dis (1989) **139**, 1383—1389.
28) Oxelius V-A, Laurell A-B, Lindquist B Golebiowska H, Axelsson U, Bjorkander J and Hanson LA :

IgG sabclasses in selective IgA deficiency. Importance of IgG2-IgA deficiency. N Engl J Med (1981) **304**, 1476—1477.

29) Oxelius V-A, Berkel AI and Hanson LA : IgG2 deficiency in ataxia-teleangiectasia. N Engl J Med (1982) **306**, 515—517.

30) Beck CS and Heiner DC : Selective immunoglobulin G4 deficiency and recurrent infections of the respiratory tract. Am Rev Respir Dis (1981) **124**, 94—96.

31) Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, Weitzman SA and Schiffman G : Correlation between serum IgG2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. N Engl J Med (1980) **303**, 178—182.

32) Fick RBJr, Naegel GP and Reynolds HY : Use of Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide immunoadsorbents to prepare high potency, mono-specific antibodies. J Immonol Methods (1980) **38**, 103—116.

33) Merrill WW, Goodenberg D, Strober W, Matthay RA, Naegel GP and Reynolds HY : Free secretary component and other proteins in human lung lavage. Am Rev Respir Dis (1980) **122**, 156—161.

34) Warr GA, Martin RR, Sharp PM and Rossen RD : Normal human bacterial immunoglobulins and proteins. Effects of cigarette smoking. Am Rev Respir Dis (1977) **116**, 25—30.

35) Low RB, Davis GS and Giancola MS : Biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluids of healthy human volunteer smokers and nonsmokers. Am Rev Respir Dis (1978) **118**, 863—875.

36) Bell DY, Haseman JA, Spock A, McLennan G and Hook GER : Plasma proteins of the bronchoalveolar surface of the lungs of smokers and nonsmokers. Am Rev Respir Dis (1981) **124**, 72—79.

37) Merrill WW, Naegel GP, Olchowski JJ and Reynolds HY : Immunoglobulin G subclass proteins in serum and lavage fluid of normal subjects. Quontitation and comparision with immunoglobulin A and E. Am Rev Respir Dis (1985) **131**, 584—587.

38) Bryant DH, Burns MW and Lazarus L : New type of allergic asthma due to IgG "reaginic" antibody. Br Med J (1973) **4**, 589—592.

39) Parish WE : Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. Lancet (1970) **2**, 591—592.

40) Stanworth DR and Smith AK : Inhibition of reagin-mediated PCA reactions in banboos by the human IgG4 subclass. Clin Allergy (1973) **3**, 37—41.

41) Vijay HM and Perelmutter L : Inhibition of reagin-mediated PCA reactions in monkeys and histamine release from human leukocytes by human IgG4 subclass. Int Arch Allergy Appl Immunol (1977) **53**, 78—87.

42) van der Giessen M, Homan WL, van Kernebeek G, Aalberse RC and Dieges PH : Subclass typing of IgG antibodies formed by grass pollen-allergic patients during immunotherapy. Int Arch Allergy Appl Immunol (1976) **50**, 625—640.

43) 尾崎公孝：アレルギー性肺疾患における末梢気道領域の免疫応答に関する研究. 第2編 気管支喘息における末梢気道肺胞領域の免疫組織学的検討. 岡山医誌 (1990) **102**, 911—920.

44) Kazmierowski JA, Durbin WA, Reynolds HY : Kinetics of immunoglobulin transport into canine bronchial secretions. Proc Soc Exp Biol Med (1976) **152**, 493—498.

45) Morell A, Terry WD and Waldmann TA : Metabolic properties of IgG subclasses in man. J Clin Invest (1970) **49**, 673—680.

46) Waldman RH, Jungensen PF, Olsen GN, Ganguly R and Johnson JE III : Immune response of the human respiratory tract. I. Immunoglobulin levels and influenza virus vaccine antibody response. J Immunol (1973) **111**, 38—41.

47) Fujisawa T, Abu-Ghazaleh R, Kita H, Sanderson CJ and Gleich GJ : Regulatory effect of cytokines on eosinophil degranulation. J Immunol (1990) **144**, 642—646.

48) 中田重俊，斎藤明美，安枝　浩，信田隆夫，中川武正，灰田美智子，伊藤幸治，宮本昭正：ダニのゲルろ過分画および精製アレルゲンに対する IgE，IgG 1 および IgG 4 抗体の酵素抗体法による測定．アレルギー (1989) **38**, 9—15.

49) Matthews RC, Burnie JP and Tabaqchali S : Isolation of Immunodominant antigens from sera of patients with systemic candidiasis and characterization of serological response to Candida albicans. J Clin Microbiol (1987) **25**, 230—237.

50) 可部順三郎：真菌（とくに遅延型）アレルギーと喘息．アレルギー (1972) **21**, 511—530.

Studies on IgG subclass antibodies in asthmatics with late asthmatic responses

Part 2. Antigen-specific IgG subclass antibodies in the BALF of asthmatics with late asthmatic responses

Kazuro OGURUSU

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Immunoglobulin classes which induce a non-immediate asthmatic response (non-IAR) in the case of low level of IgE antibody are still unknown, although IAR is mediated by IgE. To elucidate the relationship between antibodies and late asthmatic responses (LAR), antigen-specific IgG subclass antibodies in the serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of asthmatics were measured by avidin-biotin ELISA before provocation by antigen.

The BALF levels of IgG and IgG1 antibodies to mite and Candida antigen in bronchial asthmatics were higher than those in healthy subjects ($p<0.05$).

Followed by inhalation of house dust or Candida antigen, bronchial asthmatics were divided into group A (higher levels of BALF IgG1 antibody) and group B (lower levels of BALF IgG1 antibody). The percentages of LAR including DAR after inhalation of house dust antigen in group A were significantly higher than those in group B ($p<0.05$). The percentages of LAR including DAR after inhalation of Candida antigen in group A were significantly higher than those in group B ($p<0.01$).

In asthmatics with LAR after inhalation of house dust antigen or Candida antigen, the BALF levels of antigen-specific IgG and IgG1 antibodies were significantly higher than those in asthmatics without LAR or healthy subjects ($p<0.01$).

In asthmatics with LAR, the relative (to albumin) of coefficients of excretion (RCE) in the BALF of antigen-specific IgG and IgG1 antibodies were higher than those in asthmatics without LAR or healthy subjects.

These findings suggest that local production of antigen-specific IgG and IgG1 antibodies increases in asthmatics with LAR, and that these antibodies may induce LAR.