アレルギー患児における IgG subclass 値に関する研究—第2報 気管支喘息児における IgG subclass (IgG2, IgG3) 値の年令的推移

東京医科大学小児科

柏 木 保 代 河 島 尚 志 武 隈 孝 治 篠 本 雅 人
袁 萌 萍 島 崎 哲 弥 千 葉 友 幸 星 加 明 徳

key words : 気管支喘息, IgG subclass maturation, IgG2, IgG3

要 旨

我々は第1報においてアレルギー患児の IgG subclass を測定し、内13.7%に IgG のいずれかの subclass に低下を認め報告した。今回、気管支喘息患者のうち IgG2 または IgG3 が低値を示した8例、すべての subclass が正常域であった10例を対象とし年齢的推移を検討した。

IgG2 が正常域の IgG2 値および IgG3 正常域の IgG3 値の年令的推移は、全例正常範囲内での変化であった。IgG2 低下を示した3症例中1例の IgG2 は加齢とともに上昇し正常域となった。他の2例は経過を追って測定すると、一時的に正常域に入るものの、年齢が上昇するに連れ再び低下を示した。

IgG3 低下を示した6例の IgG3 値は4例で正常域となり、2例は低下のままであった。正常域に上昇した3症例も正常域下限であった。これらのことから気管支喘息患者の一部では、長期にわたり subclass 値の異常を認めると考えられた。

はじめに

IgG は heavy chain のポリペプチド鎖の抗原性の差により4つの subclass に分けられる。おのおの subclass は補体結合性、胎盤通過性、酵素分解に対する抵抗性、異化率などが異なり機能差を認める。IgG2 は多糖体抗原に対する抗体の主体であり、欠乏すると肺炎球菌、インフルエンザ桿菌などによる気道感染症、中耳炎などを繰り返すことが知られており¹⁾、IgG3 はウイルス感染の防御に働き、欠乏は喘息児の反復感染の原因になることが報告されている²⁾。また、Söderström らは反復性中耳炎、反復性気管支炎、てんかん、反復性熱発などを主訴とする気道感染症の患者群から IgG subclass 低下症を見だし、小児期には IgG2 低下が、成人では IgG3 低下が多いことを報告している³⁾。このため IgG2 と IgG3 は感染防御の上で重要と考えられている。このことから IgG2 と IgG3 の subclass の低下は気管支喘息患者における感

染頻度の増大に伴う悪化因子の一つと考えられる⁴⁾。

我々はアレルギー患児182例における IgG subclass を測定し、内25例(13.7%)に IgG のいずれかの subclass に低下を認めた⁵⁾。

これら IgG subclass 値を同一患者において経過を追って調査した報告は、ほとんどない。そこで我々は気管支喘息児の IgG subclass の検索を経過を追って行い、IgG2 と IgG3 について年齢的推移を検討した。

対象と方法

当科を受診し IgG subclass を測定したアレルギー患児182例のうち、気管支喘息があり、いずれかの IgG subclass が経過観察中1回でも低値を示したものの8例、すべての subclass が経過観察中常に正常域であったものの10例の計18例を対象とした(表1)。いずれかの subclass に低値を認めた8例の内訳は IgG2 単独低下が2例、IgG3 単独低下が5例、IgG2 と IgG3 の両 subclass にまたがって低下を示したものが1例であった。年齢は4ヶ月から15歳で、7例は気管支喘息にアトピー性皮膚炎を合併していた。IgE は6か月

Abbreviation: ELISA; Enzyme linked
-immunosorbent assay

表 1. 気管支喘息児18例における内訳

lgG subclass	例数	気管支喘息の重症度		subclass内訳		アトピー性皮膚炎との合併
低値群	8 例	重症	4 例	IgG2 低値	2 例	
		中等症	2 例	IgG3 低値	5 例	3 例
		軽症	2 例	IgG2+IgG3 低値	1 例	
正常群	10 例	重症	4 例			
		中等症	4 例			4 例
		軽症	2 例			

未満で 6 IU/ml 以上, 6 か月 - 1 歳で 10 IU/ml 以上, 1 - 3 歳で 120 IU/ml 以上, 4 - 6 歳で 150 IU/ml 以上, 6 歳以上で 300 IU/ml 以上を高値としたが, 18 例全例において IgE は高値を示した。また全例において RAST は吸入性, 食餌性などの最低 3 つ以上の抗原に対して陽性であった。観察期間は 3 ヶ月から 4 年, 測定間隔は 3 ヶ月から 2 年で 2 回から 7 回測定した。気管支喘息の重症度は重症度分類で⁶⁾, subclass 低下 8 例は重症 4 例, 中等症 2 例, 軽症 2 例であり, subclass 正常例 10 例は重症 4 例, 中等症 4 例, 軽症 2 例であった。

IgG subclass の検査法は ELISA 法により林原の方法 (kit; WHO Reference Serum 67/97) により行い, 基準は林原の正常児の報告により各年齢ごとの平均値の - 2 SD 以下を低下とした⁷⁾。

結 果

I. 気管支喘息患者における IgG2 の年令的推移

1) IgG2 正常患者における年令的推移 (図 1)

グラフ中の上下の線が各年齢における正常児の $\pm 2SD$ の範囲を示した。全ての subclass が正常の 10 例と, IgG3 に低下の認める 5 例の IgG2 の年令的推移を図 1 に示した。IgG3 に低下の認める 5 例は加齢に伴い正常範囲内での変化はあるが, 経過観察中に低下を示したものはなかった。

2) IgG2 低下を示した症例の年齢的推移 (図 2)

1 歳から 11 歳の 3 症例を図 2 に示した。3 例中 1 例は一時的に低下が認められたが, その後加齢に伴い上昇し正常域となった。一方他の 2 例は経過を追って測定すると, 一時的に正常域に入るものの, 年令が上昇

するに連れ再び低下を示した。

II. 気管支喘息児における IgG3 の年令的推移

1) IgG3 正常患者に IgG3 おける年令的推移 (図 3)

すべての subclass が正常の 10 例と IgG2 が低下を示した 2 例を別々に図 3 に示した。IgG2 が低下を示した 2 例とも正常範囲内での変化であった。

2) IgG3 低下を示した症例の年令的推移 (図 4)

IgG3 低下を示した 6 ヶ月から 14 歳の 6 例を図 4 に示した。加齢に伴って正常域に入ったものが 4 例 (66%) で, あとの 2 例 (33%) は依然として低下のままであった。正常域に上昇した 3 症例は正常域下限であり, 低レベルで経過していた。

III. IgG subclass 低下例の年令的推移と気管支喘息臨床像の経過との比較 (表 2)

I, II の結果から年令を追って IgG subclass が低下していた 8 例における気管支喘息の臨床像の推移と subclass の推移と比較した。IgG2 低下 3 例の内 2 例は, 経過中に喘息症状は軽快していた。一方 IgG2 が加齢とともに正常化したものが喘息症状が不変であり, 喘息症状の推移と IgG2 の推移は相関しなかった。IgG3 では正常化した 4 例中 3 例は喘息症状は軽快していた。しかし IgG3 低下が継続していた例でも臨床症状は軽快しており, 明らかな相関は認めなかった。

IV. そのほかの IgG subclass の喘息児における年令的推移

IgG1 は調査した 18 例で全例で経過中を含め正常であり, IgG4 は一部の患者で変動を認めたが一定の傾向を示さなかった (グラフなし)。

図 1. 気管支喘息患者における IgG2 正常例の IgG2 の年令的推移
上下の線は各年令における正常児の±2SDの範囲. 図左は
全ての IgG subclass 正常域の10例の推移. 図右は IgG3 の低
下が認められる 5 例の推移

図 2. 気管支喘息患者における
IgG2 低下 3 例の IgG2 の
年令的推移

図 3. 気管支喘息児における IgG3 正常例の IgG3 の年令的推移
上下の線は各年令における正常児の± 2 SDの範囲. 図左
は全ての IgG subclass 正常域の10例の推移. 図右は IgG2 の
低下が認められる 2 例の推移

図 4. 気管支喘息児における IgG3
低下 6 例の IgG3 の年令的
推移

表 2. IgG subclass低下例の年令的推移と気管支喘息の臨床像の経過との比較

IgG subclass	IgG subclassの年令的推移	疾患と例数		気管支喘息の臨床像の推移	
IgG2	正常化例	喘息	1 例	不変	1 例
	低下継続例	喘息	2 例	軽快	2 例
IgG3	正常化例	喘息	2 例	軽快	3 例
		喘息+アトピー性皮膚炎	2 例	不変	1 例
	低下継続例	喘息	1 例		
		喘息+アトピー性皮膚炎	1 例	軽快	2 例

考 察

今回気管支喘息患者の内 IgG subclass の異常のあったもの 8 例、正常のもの 10 例を年令を追って調査した。IgG2 低値を示していた 3 例は、年令を追っても低下のままである症例が 2 例 (66%) であった。また IgG3 では低下を示した 6 例中 2 例 (33%) が年令を追っても低下のままであり、正常化した 3 例 (50%) も低レベルのままであった。

IgG subclass の個体発生は健康人では IgG1, IgG3 と IgG2, IgG4 で異なり、IgG1, IgG3 は生後 1 才頃から速やかに産生され上昇し、IgG2, IgG4 は生後 1 才で成人レベルの 20% にも達せず、生後 4 才でも成人レベルの 50% にしか達しないものとされている⁸⁾。また Panelope らは、易感染性を認める 1 - 3 才の IgG2 低下症を経過を追って調査し、8 例中 2 例が上昇し、免疫学的にも臨床的にも改善したが、他の 6 例は改善が認められなかったと報告している⁹⁾。

気管支喘息患者で IgG2 低下を示し正常化した 1 例は、1 才から 3 才の経過であり、低値が持続した 2 例は 8 才以降の症例である。このことから正常化した 1 例は maturation が一時的におくれた個人差によるものと考えられる。このため IgG2 低下を示す気管支喘息患者は、年長児では長期間低値であることが推測される。さらに IgG3 低値を示していた 6 例は低値が継続するか、あるいは正常域でも低いレベルにあることから、IgG3 でも IgG2 と同様に長期間低値が続くと考えられる。これらのことから気管支喘息患者の一部では、長期にわたり subclass の低下を認めると推測されるが、今後は症例数をさらに増やして検討していきたい。

一方 IgG2, IgG3 の変動は気管支喘息の臨床的推移とは相関しなかった。小児期は他の免疫学的な変化が出現してくる時期でもあり、subclass の低下だけが気管支喘息の臨床的推移との相関が推測されるわけではない。しかし IgG2, IgG3 の変動が気管支喘息の臨床的推移とは相関しなかったのは、IgG2, IgG3 値が個々の抗原に対する応答を直接は反映しない¹⁰⁾ためとも考えられ、IgG2 では多糖体抗原に対する特異的 IgG2 を、IgG3 ではウイルスに対する特異的 IgG3 などさらに測定し、総 IgG2, IgG3 値や臨床像と比較検討を行うことが必要と思われる。

アレルギー物質を含めた抗原に対し、どの免疫グロブリンクラスの抗体を作るかは、抗体分子の H 鎖定常

部にどの遺伝子を用いるかにより決まる。これには T 細胞が大きく関与しており、Th1 細胞が反応すれば主に IL-2, IFN- γ などのサイトカインが産生され、Th2 細胞が反応すれば主に IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 などのサイトカインが産生される。IL-4 は抗体産生細胞への分化を誘導 (クラススイッチ) する。またこの機構を抑制しているものが、IFN- γ であることが *in vitro* の実験から知られている¹¹⁾。また IL-6 も各種 IgG subclass の産生に関与しているとされている¹²⁾。

一部の気管支喘息患者における長期間に渡る IgG subclass 低値はこういったサイトカインを含めた T 細胞の異常によるものなのか、あるいは B 細胞自体によるものなのか今後 IL-4 や IFN- γ 測定などで検討していきたい。

文 献

- 1) Oxelius, V.A. : Immunoglobulin G (IgG) subclasses and human disease. *Am. J. Med. (suppl.)*. 7-18, 1984.
- 2) Beck, O.E. : Distribution of virus antibody activity among human IgG subclasses. *Clin. Exp. Immunol.* 43, 626-632, 1981.
- 3) Söderström, T., Söderström, R., Avanzini, A., Brandtzaeg, P., Karlsson, G., Hanson, L.A. : Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.* 82, 476-480, 1987.
- 4) İlhan, T., and Fügen, E. ; IgG subclass deficiency in children with recurrent infections. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 33 ; 163-166, 1991.
- 5) 柏木保代, 島崎哲弥, 河島尚志, 千葉友幸, 武隈孝治, 星加明德 : アレルギー患児における IgG subclass 値に関する研究. *日本小児アレルギー学会誌*, 9 巻 2 号, 101-106, 1995.
- 6) 小児アレルギー研究会 小児気管支喘息重症度, 治癒判定基準再検討委員会 (委員長 村野順三) : 小児気管支喘息の発作の程度, 重症度予後判定基準. *日本小児アレルギー学会誌* 2, 67-72, 1988.
- 7) Hayashibara, H., Tanimoto, K., Nagata, I., Harada, Y. and Shiraki, K. : Normal levels of IgG subclass in childhood determined by a sensitive ELISA. *Acta. Pediatr. Jap.* 35, 113-117,

- 1993.
- 8) Oxelius, V.A. : IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta. Pediatr. Scand.* 68, 23-27, 1979.
- 9) Penelope, G.S., Dan, M.G., Stephan, H.P., Mitchell, G.S., Maki, C.G., Joseph, V.M. and Moon, H.N. : Subnormal serum concentrations of IgG2 in children with frequent infections associated with varied patterns of immunologic dysfunction. *J. Pediatr.* 116, 529-38, 1990.
- 10) 石坂明人, 小島公一, 富沢一浩, 仲西正憲, 崎山幸雄, 松本脩三, 大津真, 小堤園雄 : IgG2 欠乏症 4 例の臨床的観察, *日本小児科学会誌*, 95 巻 5 号, 1168-1174, 1991.
- 11) 矢田純一 : IgE 抗体産生. *小児科診療 (増刊号)*, 57, 21-25, 1988.
- 12) Kou, K : Interleukin6 differentially upregulates human IgG subclass production. *J. Saitama Med. School* 20, 2001-216, 1993.

RESERCH ON LEVELS OF IgG SUBCLASS IN ALLERGIC CHILDREN
(SECOND REPORT)

— THE FLUCTUATION DEPEND ON AGING OF SERUM LEVELS OF
IgG2 AND IgG3 IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA —

Yasuyo Kashiwagi, Hisashi Kawashima, kouji Takekuma, Masato Sasamoto,
Rei-pin En, Tetsuya Shimazaki, Tomoyuki Chiba, Akinori Hoshika
Department of Pediatrics, Tokyo Medical College

We reported that 13.7% of allergic children showed low levels of concentration of at least one of IgG subclass in first report. In this report we represented the fluctuation depend on aging of IgG subclass in the patient with bronchial asthma. The subjects were 8 patients who showed low level in IgG2 or IgG3 and 10 patients who showed normal level in IgG2 or IgG3.

The fluctuations of IgG2 in the patients with normal IgG2 and IgG3 in the patients with normal IgG3 were limited in normal ranges in all cases. One of 3 cases who showed low IgG2 represented increasing in IgG2 level by aging. The level of IgG2 in other 2 cases who showed low IgG2 level increased to the normal level temporally and became lower level by aging again.

The concentrations of IgG3 became in to the normal level in 4 out of 6 cases who showed low IgG3. Other 2 cases remained in the low levels by aging. Three cases out of 4 cases who showed normalization represented the low level which belong to be in the normal range. According to these results we concluded that some of patients with bronchial asthma showed low levels in IgG2 or IgG3 for long time.

(Accepted : September 8, 1995)