

## 慢性副鼻腔炎患者における 血清 IgG サブクラス組成について

井之口 昭 岩元正広 倉富勇一郎 小宮山 莊太郎

九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

竹田和夫 横光 智

済生会福岡総合病院耳鼻咽喉科

増田 孝 平野哲夫 中村 恭子

浜の町病院耳鼻咽喉科

脇園 茂樹

新日鐵八幡病院耳鼻咽喉科

川口 博 宿久 修

佐世保共済病院耳鼻咽喉科

池田佳充 平 俊明

筑豊労災病院耳鼻咽喉科

### **Changes of IgG subclass levels in the patients with chronic sinusitis**

Akira INOKUCHI, Masahiro IWAMOTO, Yuichiro KURATOMI, Sohtaro KOMIYAMA  
Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

Kazuo TAKEDA, Satoshi YOKOMITSU  
Department of Otorhinolaryngology, Saiseikai Fukuoka Hospital, Fukuoka

Takashi MASUDA, Tetsuo HIRANO, Kyoko NAKAMURA  
Department of Otorhinolaryngology, Hamanomachi Hospital, Fukuoka

Shigeki WAKIZONO  
Department of Otorhinolaryngology, Nippon Steel Yahata Hospital, Kitakyushu

Hiroshi KAWAGUCHI, Osamu YADOHISA  
Department of Otorhinolaryngology, Sasebo Hospital, Sasebo

Yoshimitsu IKEDA, Toshiaki TAIRA  
Department of Otorhinolaryngology, Chikuhou Rosai Hospital, Kaho

Some patients with chronic sinusitis have repeated relapses and only showed a temporary response to therapy. The etiology of such refractory chronic sinusitis may involve some immunological abnormalities, possibly including IgG subclass deficiency. In the present study, levels of serum IgG subclasses were investigated by one-dimensional radial immunodiffusion in 38 adult outpatients at Kyushu University Hospital and its related institutions. The number of the patients whose serum IgG subclass level was lower than lower limit (2SD below the normal mean) of the normal range were 0, 2 (5%), 6 (16%), 1 (3%) for IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, respectively. There was a tendency that IgG2 level decreased after medical treatment. It is suggested that there is a certain patient group whose susceptibility to chronic sinusitis could be due to IgG3 deficiency.

### はじめに

ヒト IgG は IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 の 4 つのサブクラスからなり、これらは異なった化学構造の重鎖定常部および特異的な生物活性を持っている。蛋白抗原に対する抗体は主に IgG1, IgG3 に含まれ、細菌などの多糖体や細胞壁に対する抗体は IgG2 や IgG1 に含まれることが知られている。また日本の健康成人の総 IgG 量は 1414.2mg/dl と米国健康成人 (995.7mg/dl) と比較すると 42% も多く、サブクラス毎にみみると IgG1 が 21%, IgG2 が 82%, IgG4 が 14% 高値を示し、IgG3 では逆に 14% 低い値をとるとい<sup>1)</sup>。

慢性副鼻腔炎患者の一部には一時的には治療に反応するが、再発を繰り返す症例が存在する。その原因の一つとして主要な免疫グロブリンの欠乏ばかりでなく、IgG のサブクラスの欠乏によってもこのような病態が引き起こされる可能性が指摘され、注目を集めている。Stanley ら<sup>2)</sup>は慢性反復性の気道感染症ではしばしば慢性副鼻腔炎や反復する急性副鼻腔炎を合併し、これらの患者では血清 IgG2 や IgG4 が低下することを報告した。これに対して Armenska ら<sup>3)</sup>は慢性副鼻腔炎患者では 60% に、Scadding ら<sup>4)</sup>は 26% に IgG3 の欠乏を認めたと報告し、低下する IgG サブクラスの一致をみてい

ないのが現状である。

そこで今回は欧米人と IgG の濃度、比率とも大きく異なった日本人においても慢性副鼻腔炎患者で IgG サブクラスの異常がみられるのか、異常が認められるのであればどのサブクラスなのかについて検討した。

### 対象と方法

九州大学病院およびその関連病院を受診し、慢性副鼻腔炎の急性増悪と診断された成人患者 38 名 (男性 15 名, 女性 23 名) について検討した。平均年齢は 44.7 歳 (16 歳から 75 歳まで) であった。今回の症例中、気管支喘息を基礎疾患として持つ例やステロイドを服用している例は存在しなかった。原則として初診時および抗菌剤投与後の 2 回、一元放射状免疫拡散法を用いて IgG サブクラス (IgG1~IgG4) を測定した。初診時に他覚症状 (鼻粘膜発赤, 鼻粘膜腫脹, 鼻汁量, 鼻汁性状, 後鼻漏量) を高度, 中等度, 軽度に分けて判定し、他覚症状項目のうち 1 つでも高度を含む症例を重症, 中等度を含む症例を中等症, 軽度を含む症例を軽症とした。投与した抗菌剤は ciprofloxacin または cefdinir とし、投与期間は 7 日ないし 14 日間であった。また初診時に上顎洞内あるいは鼻腔内より膿汁を採取し、細菌検査を行った。

なお日本人成人における IgG サブクラスの

正常範囲は、岸本ら<sup>1)</sup>が840名の健康成人から得た平均濃度の上下2SDの範囲とした：IgG1；正常範囲423.0–1224.9（平均719.8），IgG2；232.5–1361.5（562.7），IgG3；15.8–126.2（44.7），IgG4；3.2–220.0（26.6），total IgG；882.6–2265.9（1414.2）（mg/dl）。また測定したIgGサブクラスの濃度を、正規分布のデータを得るために自然対数に変換した。変換した値を用いて幾何学的平均値および標準偏差を計算し、それを真数に戻した。統計学的検討では、まず分散についてF検定を行い、分散に差のないものについてはt検定を、有意の差があるものについてはWelchの法を用いた。ただし、抗菌剤治療前後の検討はそのままの実数でt検定を行った。

## 結 果

Fig. 1にTotal IgGおよびIgGサブクラスの分布を示した。副鼻腔炎患者38例のTotal IgGの平均値は1450.5mg/dlであり、正常域より高値を示した例1例、低値を示した例2例を認めた。IgG1およびIgG4の平均値は各々

791.1, 33.3mg/dlと正常成人の平均値を上回っており、IgG1では2例が正常域より高値を示し、IgG4では1例が正常域より低値を示した。これに対してIgG2およびIgG3の平均値は各々541.8, 33.7mg/dlと正常成人の平均値より低値であり、IgG2では2例（5%）が正常域より低値を示し、IgG3では6例（16%）が正常域より低値を示した。IgG3が正常域より低値を示した6例と正常範囲内にあった32例との間で他のIgGサブクラスの値を比較してみると、IgG3が正常域より低値を示した群ではIgG1が低値を示す傾向が認められた（ $p=0.063$ ）。

抗菌剤による治療の前後における各IgGサブクラスの変動を21例において解析した（Fig. 2）。治療前と治療後の濃度はそれぞれIgG1では849.9mg/dlと826.0mg/dl、IgG2では566.2mg/dlと537.6mg/dl、IgG3では38.8mg/dlと37.4mg/dl、IgG4では43.0mg/dlと42.8mg/dlであり、いずれのサブクラスでも有意差はなかったが、IgG2が治療後に低

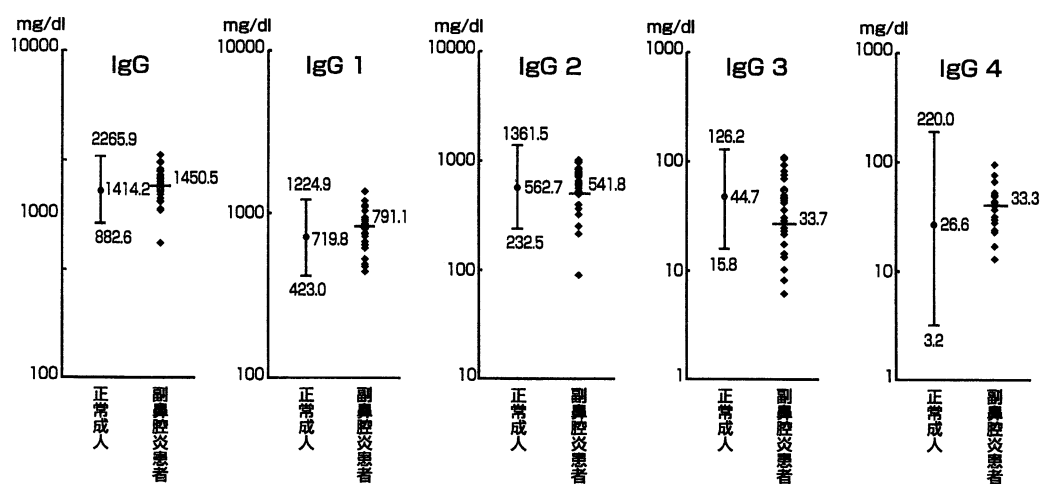


Fig. 1 Levels of IgG and IgG subclasses

Individual values for the patients (38 cases) are shown as black dots and the average as a horizontal bar (right side of each graph). Left side of each graph shows the average and the range within 2SD of normal Japanese adults reported by Kishimoto et al in 1994.

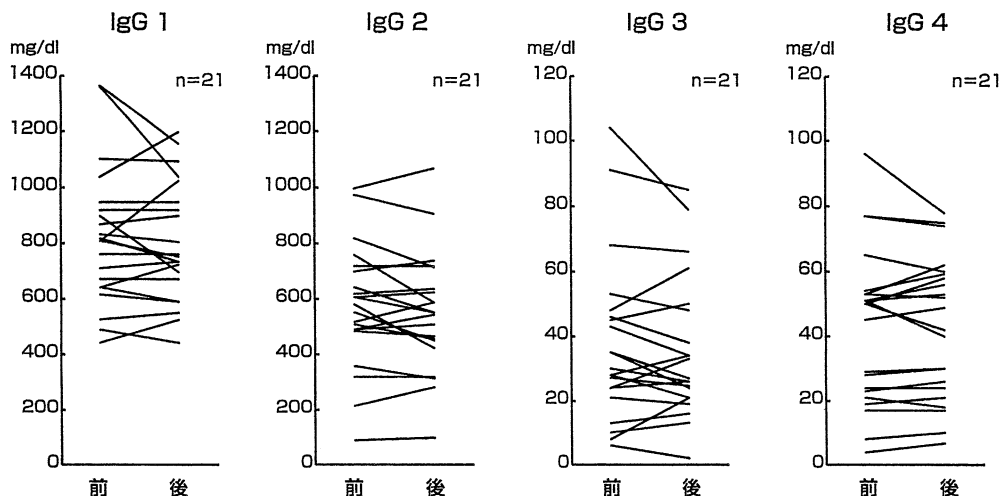


Fig. 2 Changes of IgG subclass levels before and after medical treatment by using antibiotics

Table 1 Mean concentrations of IgG subclasses in relation to the severity of infection

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
軽症群 (6例)	699.1	587.9	41.2	32.2
中等症群 (26例)	792.5	539.4	31.3	33.6
重症群 (6例)	888.3	509.1	38.3	32.9

(mg/dl)

下する傾向がみられた (p=0.062).

重症度別の各IgGサブクラスの平均濃度をTable 1に示した. 各群の内訳は軽症群6例, 中等症群26例, 重症群6例であった. IgG1の平均濃度は重症度が増すにつれて上昇し, IgG2は重症度が増すにつれて低下したが, 各群間に有意差は認めなかった. IgG3およびIgG4では一定の特徴は認めなかった. またIgG3が正常域より低値であった6例における重症度は, 5例が中等症, 1例が重症であった.

初診時に行った細菌検査の結果は, 以下のごとくであった: *Staphylococcus epidermidis* (8), *Propionibacterium acnes* (8), *Streptococcus pneumoniae* (6),  $\alpha$ -hemolytic *streptococcus* (5), *Peptostreptococcus micros* (3), *Corynebacterium spp.* (3), *Haemophilus in-*

*fluenzae* (3), *Pseudomonas aeruginosa* (3), *Staphylococcus aureus* (2), Coagulase negative *Staphylococci* (CNS) (2), *Moraxella catarrhalis* (2), *Enterobacter cloacae* (2), *Pseudomonas spp.* (2),  $\beta$ -hemolytic *streptococcus* (1), *Lactobacillus sp.* (1), *Neisseria sp.* (1), *Escherichia coli* (1), *Citrobacter diversus* (1), *Enterobacter aerogenes* (1), *Enterobacter sp.* (1), *Xanthomonas maltophilis* (1), *Fusobacterium necrophorum* (1), *Fusobacterium nucleatum* (1), *Prevotella oralis* (1), *Bacteroides sp.* (1). またIgG3欠乏例における検出菌は, *S. epidermidis* (2), *S. pneumoniae* (2), *P. acnes* (2), *S. aureus* (1), *H. influenzae* (1), *P. aeruginosa* (1), *P. micros* (1), CNS (1), *X. maltophilis* (1)であった.

## 考 察

IgG サブクラスの選択的な欠乏症と繰り返す気道感染症との関連については Schur ら<sup>5)</sup>の報告以来、数多くなされておられ、IgG サブクラスの低値は明らかに種々の感染症に対する易感染性を伴うことが示されつつある<sup>6)</sup>。今回の研究において基準とした正常範囲は正常成人の平均から上下2SDの値としたが、統計理論上、正常範囲より低値をとる確率は2.5%であり、慢性副鼻腔炎急性増悪患者の16%にIgG3の低値が認められたとの今回の結果は、慢性副鼻腔炎急性増悪患者のなかに有意にIgG3の低下している一団が存在することを示しており、このIgG3の低値が慢性副鼻腔炎を反復させている可能性が考えられる。したがって慢性副鼻腔炎を反復する患者に対してはIgGサブクラス検査をスクリーニングテストとして行い、易感染性の原因となりうるサブクラス欠乏を見出し、治療法検討の参考にするべきであると考えられる。Armenaka ら<sup>3)</sup>は慢性副鼻腔炎患者群の60%にIgG3の低下を認めたと報告したが、彼らの報告では正常群でも17%が低値を示しており、正常下限値(41mg/dl)の設定に問題があったためにこのような高頻度の結果になったものと思われる。ただ慢性副鼻腔炎患者群ではIgG3が正常下限を下回るものの割合が正常者群のそれよりも有意に高いという結果は今回のわれわれの結果と一致する。また年に3回以上副鼻腔炎を繰り返す群においては26%がIgG3が正常下限値以下を示し、正常群より有意にIgG3が低下しているとの Scadding ら<sup>4)</sup>の報告もわれわれのデータと一致する。Popa ら<sup>7)</sup>は副鼻腔炎、気管支炎、肺炎を含む呼吸器感染症を反復する成人患者136例において58例が免疫グロブリン異常を伴い、そのうち52例はIgGまたはIgGサブクラスの欠乏を示したと報告した。またIgAおよびIgMの欠乏はそれぞれ3例に認めるのみであり、IgGサブクラス欠乏のなかではIgG3の欠乏とIgG4の欠乏が多数を

占めたという。今回の研究では正常下限値より低値を示したIgG2症例は2例(5%)であり、反復性気道感染症にIgG2低下を伴う症例の頻度はStanley ら<sup>2)</sup>がいうほど高いものではないと考える。ちなみに成人におけるIgGサブクラス欠乏症患者のなかでIgG2単独欠乏が占める割合は8%にすぎない<sup>6)</sup>。Söderström ら<sup>8)</sup>は感染を繰り返す患者のうち、IgGサブクラスの選択的な欠乏を示した503例についてその詳細を報告した。成人374名では46%がIgG3単独欠乏を示し、その70%が女性であるのに対して、小児129名においては44%がIgG2単独欠乏を示し、男児優位であったという。今回IgG3低下例の67%が女性であったことは上記のSöderström ら<sup>8)</sup>の報告と一致する。

ではIgGサブクラスの濃度に異常がなければ感染に対する免疫応答は正常に行われると考えてよいのであろうか。小児においては反復性気道感染症例では先に述べたごとくIgG2の欠乏例が多く、このサブクラスに含まれる*H. Influenzae* type b (Hib) や *S. pneumoniae* 荚膜多糖体成分に対する特異抗体産生がきわめて不良であることから、これらの細菌に対する特異抗体の量的な不足が気道感染症に対する易感染性の原因であると考えられてきた<sup>9)</sup>。しかしながらIgG2の血清濃度は正常であるにもかかわらず気道感染を繰り返す小児が存在し、その患者血清中にはHibに対する抗体濃度がきわめて低いことが報告され、個別の細菌に対する免疫応答能力が低下していることが易感染性の原因と考えられるようになってきた<sup>9,10)</sup>。したがって今回検討した症例のなかにもIgGサブクラス濃度は正常でも個別の細菌に対する特異抗体を産生できないために感染を繰り返している症例が存在している可能性は否定できないと考えている。

慢性副鼻腔炎の誘因の第一は先行するウィルス性上気道感染であり<sup>11)</sup>、種々のウィルス蛋白抗原に反応する抗体は主にIgG3に含まれてい

る<sup>12)</sup>。症状のある IgG3 欠乏患者の培養検査において病原細菌を同定することができないことがしばしばあることから、IgG3 欠乏は患者を反復するウィルス性上気道感染症に罹患しやすい状態にしていると想像されている<sup>13)</sup>。IgG3 はまた、*M. catarrhalis* や *S. pyogenes* の M component に対する抗体を含む<sup>13)</sup>が、慢性副鼻腔炎患者からのこれらの細菌の分離頻度も 10%前後であること<sup>14)</sup>、今回の研究においても IgG3 欠乏患者から上述の菌は検出されなかったことから、*M. catarrhalis* や *S. pyogenes* に対する抵抗力が弱いためにこれらの菌による上気道感染を繰り返しているとは考えにくい。IgG3 欠乏患者は IgG1 の反応をひきおこす蛋白抗原 (diphtheria toxoid, tetanus toxoid) および主に IgG2 反応を誘起する多糖体抗原 (pneumococcal vaccine, Hib vaccine) にほぼ正常な反応を示すこと<sup>8,15)</sup>から細菌感染が感染の一次的な誘因となっている可能性は低いと思われる。副鼻腔炎患者の上顎洞穿刺液からは rhinovirus, influenza virus, parainfluenza virus がしばしば分離される<sup>11)</sup>ので、これらのウィルスに対する抗体価の測定が IgG3 欠乏症における易感染性の原因の究明に役立つかもしれない。

今回の症例において初診時に IgG3 が低下していた例が多かった理由のひとつとして、ウィルス感染によってウィルスに対する特異抗体が消費され、そのために半減期が 7 日である IgG3 の血清濃度が低下している可能性も考えられる。しかしながら Fig. 2 にみられるように回復期においても IgG3 濃度には有意な上昇が認められず、IgG3 が低値を示した症例はやはり元々の低下症例と考えられる。IgG2 が初診時に比べて治療後に低下する傾向がみられたことは、細菌感染に呼応して半減期が 21 日である IgG2 が消耗され、回復期において一時的に低下する過程を反映しているのかもしれない。

Table 1 に示したように今回の研究では IgG

3 の低下と副鼻腔炎の重症度との間には関連性を見出すことはできなかった。選択的な IgG3 欠乏症は副鼻腔炎に罹患する頻度には関係しても重症化を促す因子とはなりえず、続発する細菌感染に対する抵抗力の多寡の方が副鼻腔炎の重症度と関連しているように思われる。今回の研究でも重症度が増すにつれて IgG2 濃度が有意差はないものの低下しており、今後この点について症例を増やしてさらに検討したい。

上気道感染症を反復する小児症例に対しては予防的な抗生剤投与が 4 分の 3 の症例で有効であり、また抗生剤投与に反応しない症例には免疫グロブリン製剤の投与が有効であったとの報告もある<sup>16)</sup>。したがって頻繁に副鼻腔感染を繰り返す成人症例の治療に当たっても予防的な抗生剤や免疫グロブリン製剤を用いた治療が将来的には考慮されるべきかもしれないと考える。

## ま と め

日本人成人慢性副鼻腔炎患者においては IgG3 の低下を示す症例が高率に認められ、IgG3 の低値が副鼻腔炎に対する易感染性をしめすマーカーのひとつとなりうることが示唆された。IgG3 は種々のウィルスに対する抗体を多く含み、IgG3 欠乏症ではしばしば反復性の上気道ウィルス感染症に罹患すると考えられることから、慢性副鼻腔炎患者の中には IgG3 が低下しているために頻繁にウィルス感染を繰り返し、慢性副鼻腔炎に至っている一団が存在する可能性が示唆された。

## 参 考 文 献

- 1) 岸本 進, 上床 周, 伊藤 幸治, 他: 日本人成人における血清 IgG サブクラスの正常値. 日本臨床免疫学会誌 17: 535-545, 1994.
- 2) Stanley PJ, Corbo G and Cole PJ: Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. Clin exp Immunol 58: 703-708, 1984.
- 3) Armenaka M, Grizzanti J and Rosenstreich DL

- : Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis : evidence for decreased IgG3 levels. *Ann Allergy* 72 : 507-514, 1994.
- 4) Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, et al : IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 32 : 15-19, 1994.
- 5) Schur PH, Borel H, Gelfand EW, et al : Selective gamma-G globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *New Eng J Med* 283 : 631-634, 1970.
- 6) Söderström T, Söderström R, Avanzini A, et al : Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int Archs Allergy appl Immun* 82 : 476-480, 1987.
- 7) Popa V, Kim K and Heiner DC : IgG deficiency in adults with recurrent respiratory infections. *Ann Allergy* 70 : 418-424, 1993.
- 8) Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, et al : Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *New Eng J Med* 313 : 1247-1251, 1985.
- 9) Silk HJ, Ambrosino D and Geha R : Effect of intravenous gammaglobulin therapy in IgG2 deficient and IgG2 sufficient children with recurrent infections and poor response to immunization with *Hemophilus influenzae* Type b capsular polysaccharide antigen. *Ann Allergy* 64 : 21-25, 1990.
- 10) Epstein MM and Gruskay F : Selective deficiency in pneumococcal antibody response in children with recurrent infections. *Ann Allergy* 75 : 125-131, 1995.
- 11) Gluckman JL, Righi PD and Rice DH : Sinusitis. in Donald PJ, Gluckman JL, Rice DH (eds) *The sinuses*, New York, Raven Press, pp161-171, 1995.
- 12) Skvari IF : IgG subclass in viral infections. *Monogr Allergy* 19 : 134-143, 1986.
- 13) Huston DP, Kavanaugh AF, Rohane PW, et al : Immunoglobulin deficiency syndromes and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 87 : 1-17, 1991.
- 14) 馬場 駿吉, 大山 勝, 形浦 昭克, 他: 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス 第1報 —中耳炎・副鼻腔炎からの分離菌頻度—。耳鼻感染 14 : 70-83, 1996.
- 15) Geha RS : Antibody deficiency syndromes and novel immunodeficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 7 : S57-S60, 1988.
- 16) Fadal RG : Chronic sinusitis, steroid-dependent asthma, and IgG subclass and selective antibody deficiencies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 109 : 606-610, 1993.

連絡先: 井之口昭  
〒812-82 福岡市東区馬出3-1-1  
九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室