

◎総説

気管支喘息におけるカンジダ特異的IgG およびIgG₄抗体の病因的意義について

谷崎 勝朗, 貴谷 光, 御船 尚志, 光延 文裕,
梶本 和宏, 杉本 啓介

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

要旨：カンジダ特異的IgG及びIgG₄抗体が、気管支喘息の発症病態に関与しているかどうかについて検討を加えた。カンジダ特異的IgGおよびIgG₄抗体は、0-30才の年齢層の症例ではアトピー性素因の強い症例で、また、31-60才の年齢層の症例ではステロイド依存性重症難治性喘息症例で、さらに61才以上の高年齢の症例で、その産生亢進が観察される。これらの症例におけるIgG及びIgG₄抗体産生は、0-30才の年齢ではアトピーとの関連で、また31-60才の年齢では副腎皮質ホルモンの長期投与と関連して、さらに61才以上の症例では加齢と関連して、細胞性免疫能が低下し、そのためカンジダの発育が促進され、その結果として、IgG及びIgG₄抗体の産生亢進が見られることが明らかにされている。すなわち、気管支喘息におけるカンジダに対するIgG系抗体の産生亢進は、cell-mediated immunityの低下と言う共通の基盤を有しており、病因的意義とは必ずしも関連していないことを述べた。

キーワード：カンジダ, IgG抗体, IgG₄抗体, アトピー, 気管支喘息

Key words : Candida, IgG antibodies, IgG₄ antibodies, Atopy, Bronchial asthma

緒言

カンジダ抗原はダニ抗原とともに即時型皮膚反応、IgE・RASTの陽性率の高い抗原である。著者らは、カンジダ抗原の特徴を検討するため、カンジダ抗原によるヒスタミン遊離¹⁾⁻⁵⁾、年齢別の特異的IgEおよびIgG抗体の陽性頻度やその変動⁶⁾⁻⁸⁾などの観察を行ってきた。その結果、カンジダ抗原によるヒスタミン遊離は、ハウスダスト(ダニ)によるヒスタミン遊離とはかなり異なった反応を示すこと⁹⁾、そして、反応系には特異的IgG抗体が関与している可能性があること³⁾、また、特異的IgE抗体の陽性率は若年者と40才代の

年齢層で高いこと^{6),7)}、難治例と非難治例の間に、カンジダに対する特異的IgE抗体価に有意の差は見られず、また、特異的IgG抗体価は、中高年発症型症例の難治例でやや高い傾向は見られたものの、非難治例との間に有意の差は見られないこと⁹⁾、などを明らかにしてきた。

すなわち、これらの知見は、いずれもIgE抗体を中心とした観察であり、IgG抗体の関与は、IgE抗体を介した反応系において示唆されたものである。そして、現在までのIgE抗体を中心とした検討の結果は、ダニ抗原とはかなり異なった点を持っていること、したがって、カンジダ抗原によると考えられる喘息は、ダニ抗原に起因する喘息とは、

臨床的にかなり異なった面を持っていることを示している。しかし、これらはいずれもIgE抗体の関与した免疫アレルギー系の問題であって、現在までの検討結果からは、少なくともIgG系がIgE抗体抜きで関与しているとの証拠はまったく見い出せていない。

それでは、カンジダ抗原に対する特異的IgG抗体およびそのサブクラスの抗体系は、気管支喘息の発症とどのような関連を持っているのであろうか。本稿では、カンジダ特異的IgG抗体およびそのサブクラスであるIgG₄抗体を中心に、これらの抗体の産生亢進が、気管支喘息において病因的意義を持っているのかどうかについて若干の検討を加える。

気管支喘息へのIgG系抗体の関与

気管支喘息へのカンジダIgG系抗体の関与を最初に示唆したのは、1968年J. Allergyに掲載されたPepysらの“Candida albicans precipitins in respiratory disease in man”と言う論文である¹⁰⁾。この論文は、カンジダ抗原に対する特異的IgG抗体の病因的意義を論じた最初の論文であり、また私の知る限りでは、最後の論文でもある。では、なぜこの論文が、カンジダ特異的IgG抗体の病因的意義を論じた最初で、しかも最後の論文になってしまったのかは、この論文に対する以後の世界の反応が如実に示している。

さて、Pepysらの論文にはIgG系抗体の病因的意義を検討する際に見ておいてはならない2つの重要事項が述べられている。その1つは、この論文の主要な対象がABPA (Allergic bronchopulmonary aspergillosis) であり、アスペルギルスに対するIgE抗体とIgG抗体が同時に存在することが明らかにされている疾患であったことである。すなわち、Pepysらは、アルベルギルスによりIgE抗体とIgG抗体の関与するABPAが発症するのであれば、同じ真菌類であるカンジダにも同様にIgE抗体とIgG抗体の存在するABPC (Allergic bronchopulmonary candidiasis) が存在しても良いのではないかと考えたように見受けられる。そして、このことはIgG系抗体単独の病因的意義で

はなく、IgE抗体と関連したIgG系抗体の病因的意義が検討されたことを示している。このIgE抗体を中心とした考え方の流れは、現在もひき続き重要視されており、現在世界では、気管支喘息と言う症候群を、IgE抗体によってひき起こされる1つの疾患への概念を変えていこうとの考え方が見られる。すなわち、気管支喘息は、IgE抗体によってひき起こされる1つの疾患であって、IgE抗体の関与しないものは気管支喘息とは言わないとの考え方である。この考え方は、英国でも、また米国でも¹¹⁾始まりつつある。著者らもいずれその時代がくるであろうと考えている。このように気管支喘息の概念が変動しつつある現在では、その病因的意義を検討する場合には、IgE抗体が関与していようがまいが、IgE抗体との関連のもとに検討が行われなければならないことは言うまでもない。すなわち、IgG抗体の病因的意義を論ずる場合には、単独関与であればその個体にIgE系抗体が関与していないことを、またIgE抗体と関連してのことであれば、その個体にIgE抗体が関連していることを明らかにしておく必要がある。Pepysらの論文は、まさにその後者であったことは言うまでもない。

さて、Pepysらの論文の重要事項の第2は、カンジダが普遍的な真菌であるため、病因的意義を検討する場合には、必ず健康人との比較がなされなければならないということである。実際この論文での健康人との比較は厳重に行われており、precipitinの陽性頻度には、両者間に明らかな差があったことが示されている。健康人との比較の重要性は、健康人ではほとんど産生亢進が見られないダニ抗原とは根本的に異なっている。

Pepysらの論文に対して世界は2つの流れでその反応を示した。その第1は、ParishらのIgG ST-Sであり¹²⁾、その後Bryantらのreaginic IgGが続く¹³⁾。いずれも、IgG抗体のなかには、IgE抗体類似的作用を持つ抗体があることを示唆するものであり、これらの抗体はその後IgG₄に属することが明らかにされている。ここで注意しておかねばならないことは、これらの抗体はIgE抗体に類似したIgG抗体を見い出そうとしたものであり、

PepysらのごとくIgGの特徴を持ったIgG抗体の検索ではなかったことである。

その第2は、なぜABPAのようなIgE抗体の関与が明らかな症例（アトピー）で、カンジダ抗原に対する特異的IgG抗体の産生亢進が見られるのかと言う疑問に対する反応である。実はこの疑問に対する世界の反応が、PepysらのIgG抗体病因論を示す論文を最後の論文にしてしまったと言っても過言ではない。アスペルギルスとも異なり、健康人でもしばしばその増殖をくり返すカンジダの特徴が、その流れを左右したのかもしれない。そして、この疑問が解明されてくるにつれて、カンジダ特異的IgG抗体の病因的意義を論ずる研究者はいなくなっていく。しかし、これはあくまでもカンジダに対する特異的IgG系抗体に関してのみの問題であって、例えば、ダニ抗原や花粉症などに対するIgG抗体、特にそのサブクラスであるIgG₄抗体の検索は現在も盛んに行われていることは言うまでもない。そして、これらの抗原に対するIgG₄抗体については、病因的意義を持つとの考え方^{14), 15)}、や反対に遮断抗体として防御的な役割を果たしているとの考え方があるが^{16), 17)}、最近では、むしろIgE抗体と関連して病因的意義を重視する傾向が強い¹⁸⁾。これらの抗原に対するIgG₄抗体の産生亢進は、花粉症や気管支喘息にほぼ特異的に見い出され、健康人ではほとんど見い出されないことが、カンジダ抗原とは異なった点である。そして、これらの抗原の関与する疾患は、いずれもIgEが主役であり、このIgE抗体による反応系に、IgG抗体がどのような役割を果たしているのかについての検討が行われている。

では、なぜアトピー性疾患でカンジダ特異的IgG抗体の産生亢進が見られるのであろうか。この疑問に対して、1975年McGeady¹⁹⁾らは、アトピー性皮膚炎の患者でcell-mediated immunityが低下していることを示した。ひき続きElliotら²⁰⁾、Kurimoto²¹⁾によって同様の成績が示されている。また、最近では、Savolainenらが、カンジダの遅

延型皮膚反応が減弱しているアトピー症例では、カンジダ特異的IgE、IgG、IgA抗体の産生亢進が見られると報告している²²⁾。著者らも、気管支喘息患者のなかには、0-20才の年齢層や血清IgE値が1001 IU/ml以上などアトピー型素因の強い喘息症例では、カンジダに対する遅延型皮膚反応の陽性率が有意に低下していることを示した²³⁾。カンジダに対する生体防御反応はcell-mediated immunityが主役を演じている²⁴⁾。したがって、アトピー性疾患におけるこのcell-mediated immunityの低下が、カンジダのgrowthを助長し、体内にカンジダ抗原が増える結果として、特異的IgG抗体の産生亢進が誘導されることが明らかにされたわけである。このことは、カンジダに対するIgG系抗体の産生亢進は単にその個体にカンジダの抗原量が多いことを示すのみであって、とても病因論にまで結びつくものではないことを示している。ダニのごとく、外界からの暴露が中心となる抗原と、ほぼ常在真菌で体内増殖により抗原量を殖やすカンジダ抗原との明らかな差がここに見られる。

特異的IgGおよびIgG₄抗体の産生亢進の機序

実際気管支喘息のなかには、カンジダ特異的IgGやIgG₄抗体などのIgG系抗体の産生亢進の見られる症例が見受けられる。まず、カンジダ特異的IgG抗体を年齢別に観察してみると²⁵⁾、10-20才、21-30才の年齢層では、図1に示すごとく、健康人よりはその平均値はやや高い傾向を示すが、有意の差は見られない。41-50才の年齢層では健康人とくらべ気管支喘息症例の特異的IgG抗体値は有意に高い値を示す。この傾向は、51-60才の年齢層にもひき継がれるものの、この年齢層では健康人との間に有意の差は見られない。一方、61才以上の年齢層では、健康人、気管支喘息症例いずれにおいても特異的IgG抗体の産生亢進が見られる。もちろん両者間には全く差は見られない(図1)。

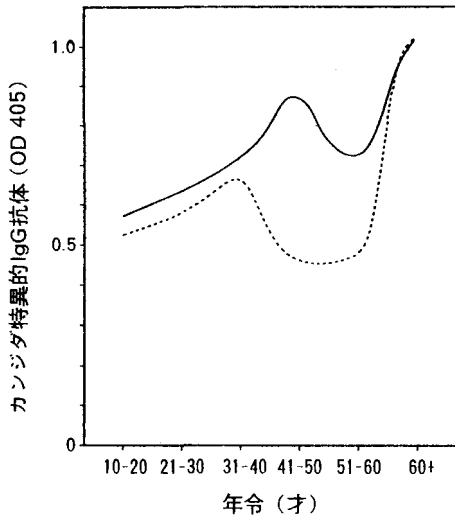


図1 気管支喘息(—)および健康人(.....)におけるカンジダ特異的IgG抗体の年齢別推移

カンジダ特異的IgG₄抗体も、IgG抗体とほぼ同様の傾向を示す。しかし、特異的IgG₄の場合は、30才以下のアトピー型喘息（特にハウスダストRAST陽性症例）とハウスダストRAST陰性症例との間に有意の差が見られ、アトピー型喘息で有意の高値が見られる。また、図2に示すごとく、31-60才の年齢層では、健康人とくらべ気管支喘息症例で有意に高い抗体価が示され、この年齢層の気管支喘息症例では、IgG₄抗体の産生亢進が見られることがわかる²⁶⁾。しかし、この年齢層で有意の高値を示す症例はいずれもステロイド依存性重症難治性喘息症例であり、長期間にわたり副腎皮質ホルモンの投与を受けた症例であった。そして、現在はステロイド依存性重症難治性喘息であっても、その初期のまだ副腎皮質ホルモンを投与しない時点とか、投与間もない頃に特異的IgG₄抗体を測定し得た症例では、いずれもその値は低値であった。反対に、長期的なステロイド投与症例であっても、喘息発作の状態が改善され、減量ないし離脱が可能な状態になると、IgG₄抗体の値は低下してくる。これらの結果は、31-60才の年齢層で特異的IgG₄抗体の産生亢進の見られる症例は、ステロイド依存性重症難治性喘息症例であり、これらの症例では、長期間にわ

たる副腎皮質ホルモン投与により、cell-mediated immunityが低下し、その結果として体内でのカンジダgrowth増大による抗原量の増加が、特異的IgG₄抗体の産生亢進をきたしたものと考えられる。反対に、これらの症例ではカンジダIgG₄抗体を経時的に観察することによって、cell-mediated immunityの低下の程度を推測することができる。しかし、副腎皮質ホルモンの長期投与によりcell-mediated immunityの抑制ばかりでなく、液性免疫の抑制、特に血清IgG値の著明低下で示されるIgG産生系の抑制が見られる症例があり、このような症例では、カンジダ特異的IgG系抗体の産生亢進は見られないので、注意を要する。さらに、61才以上の年齢層では、健康人、気管支喘息症例を問わず、特異的IgG₄抗体の産生亢進が見られた。そして、図2に示すごとく、0-40才の年齢層のハウスダストRAST陽性症例（アトピー型）と41-60才の年齢層のステロイド依存性症例を除けば、カンジダIgG₄抗体価は、気管支喘息と健康人の間に全く差が見られないことがわかる²⁷⁾(図2)。

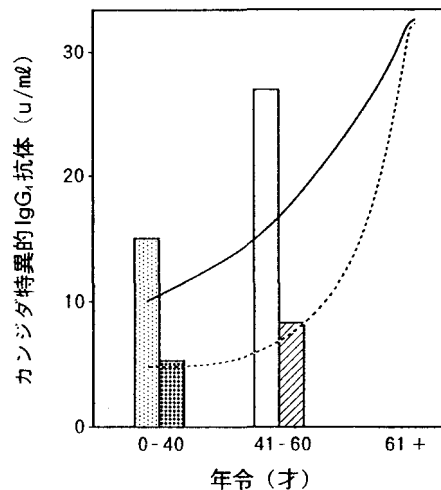


図2 気管支喘息(—:全症例,:ハウスダストRAST陽性症例, ■:ハウスダストRAST陰性症例, □:ステロイド依存性症例, ▨:ステロイド非使用症例)および健康人(.....)におけるカンジダ特異的IgG₄抗体の年齢別推移

以上のカンジダ特異的IgGおよびIgG₄抗体の観察結果は、これらのIgG系抗体の産生亢進は、年齢別に見ると3つの山があることを示している。IgG抗体の産生亢進の見られる第1の山は、若年者のアトピー型喘息（特にアトピー型皮膚炎を合併した症例に産生亢進が強い）である。また、中高年者のアトピー型でも見られることがある。この場合の産生亢進の主たる機序は、前述のごとく、cell-mediated immunityの低下である。しかし、若年者のアトピー型喘息でIgG抗体の産生亢進の見られるのは、cell-mediated immunityの低下ばかりでなく、抗体産生機構の機能亢進の可能性も示唆される。実際ダニ抗原による免疫療法では、小児喘息でIgG₄抗体の著明な産生亢進が短期間に見られるのに対し、成人型喘息ではIgG₄の産生亢進は多くの症例で長年月を要し、しかもそれ程高度ではない。

第2の山は、30ないし40-60才の年齢層における山であり、この年齢層ではcell-mediated immunityの低下をきたすような薬剤、例えば副腎皮質ホルモン長期投与（特に吸入用ステロイドの長期投与）などが、IgG抗体の産生亢進をもたらすものと考えられる。そして、第3の山は、61才以上の年齢層で見られ、この年齢層では加齢によるcell-mediated immunityの低下が産生亢進の原因であると考えられる。したがって、気管支喘息と健康人の間になんら差は認められない。すなわち、気管支喘息におけるIgG系抗体の産生亢進の機序は、cell-mediated immunityの低下と言う共通の基盤を有していることがわかる。

しかし、カンジダ特異的IgG系抗体の産生亢進は、cell-mediated immunityの低下時のみに起こるのではなく、体内でのカンジダのgrowthが増強される状況があれば、その抗原量の増加にともない産生亢進が見られることは言うまでもない。例えば、びまん性汎細気管支炎（DPB）の進行期で抗生物質を長期間投与しているような症例では、抗生物質によりカンジダのgrowthが助長されるため、cell-mediated immunityの低下が見られなくとも、特異的IgG系の産生亢進が見られる。

カンジダIgG系抗体の病因的意義

以上のごとく、カンジダ抗原に対するIgG系抗体の産生亢進は、単に個体での抗原量の増加を示すのみであって、結論的に言えば、現時点では病因的意義を示す根拠は見当たらない。そして、今後この問題を検討していくとすれば、少なくとも、

- 1) 同年代の健康人との間に有意の差があるかどうか。
- 2) 体内でカンジダgrowthを助長するような要因、すなわち、アトピー、高年齢、副腎皮質ホルモンや抗生物質の長期投与などの要因はないのか。

以上の項目を嚴重にチェックする必要がある。そして、これらの要因が除外された後、

- 3) 単独関与を考えるのであれば、その個体へのIgE抗体の関与を否定し得る根拠を、そして、IgE抗体と関連しての関与であれば、その個体へのIgE抗体の関与の所見を明らかにした上で、その臨床的特徴を追及していく必要がある。

しかし、現時点では1)ないし2)をクリアして3)に至る症例は見当たらない。そして、1)および2)に至る症例は見当たらない。そして、1)および2)の条件にひっかかる症例では、当然IgG系抗体の産生亢進と、それに随伴して、結果として出現するIgG系反応が存在する。このIgG系反応を検出して病因論に結び付けようとするのは、まったく意義の無いことである。

今後の研究の方向

カンジダの抗原性に関する研究は、ダニ抗原と比べかなり遅れている。ダニ抗原の検索では、すでにimmunoblotting法によりその主要抗原性がDer pIおよびDer pII（Der fIおよびDer fII）であることが明らかにされており²⁹⁾、さらにrecombinant moleculeを用いた検討からcDNA constructsの検討へと分子レベルにまで発展しつつある^{29),31)}。このような状況下では、カンジダの抗原性や病因的意義についての検索は、粗抗原を使用することはもとより、Pepysらの時代の

proteinとmannanに分けた抗原を使用しての実験系では、もうその意義を見出すことが困難である。カンジダに対する抗原性の検索も、やっとimmunoblotting法による検討が行われるようになりつつあり、29KD、46KD proteinおよびmannan polysaccharideの3つの主要抗原性を示すportionがあること、そして、IgE抗体は29KD proteinおよび46KD proteinと、IgGおよびIgA抗体はmannanと主として反応することが示唆されている^{22), 32)}。これらの主要抗原性を示すportionのうち、protein部分は、他の抗原と同様、カンジダアレルギーにおいて重要な意義をもっており、そして、ダニ抗原から推測すれば29KD proteinがより重要であると考えられる。一方、IgGと反応するpolysaccharideが抗原性を示す場合にどのような意義を持っているかについては、まだ十分明らかではない。カンジダ細胞膜のほぼ60%はmannanとglucanの2つのpolysaccharideで構成されており³³⁾、mannanは好中球の粘着能を³⁴⁾、そして、glucanはcomplementのalternative pathwayをactivateすると報告されている³⁵⁾。すなわち、カンジダによる単球や好中球の粘着能や殺菌能の低下³⁶⁾は、その細胞膜のpolysaccharideによると考えられており、これらのpolysaccharideはむしろimmunomodulatorとして作用している可能性が示唆される^{37), 38)}。なお、単球上にはglucanのreceptorが存在することが明らかにされている^{39), 40)}。

カンジダ特異的IgG抗体はmannanと反応することは明らかにされてきているが、そのサブクラスであるIgG₁やIgG₄抗体がどのportionと反応するのかについてはまだよくわかっていない。著者らも、immunoblotting法を用いて検索中で、ダニ抗原に対する特異的IgG₄抗体は、Der p, fIでは25KDまたDer p, fIIでは14KDの比較的分子量の小さいIgE抗体の結合部分に近いproteinと反応することを観察しているが、カンジダ抗原については、まだ一定の結果は得ていない。前述のごとく、カンジダIgG系抗体の産生亢進を年齢別に観察すると、3つの山、すなわち、若年、中年および高齢の症例、があることがわかる。これらの

症例群のうち、IgG系抗体の産生亢進と喘息の重症難治化と関連しているのは、第2の山、中年の重症難治症例群である。第1の山、若年者のアトピー型喘息、特にアトピー性皮膚炎を合併した症例や第3の山、60才以上の高齢者の喘息では、IgG系抗体の産生亢進にもかかわらず、喘息の重症難治化傾向はまったく見られない。このことは、気管支喘息におけるIgG系抗体の産生亢進がcell-mediated immunityの低下による二次的なものであることばかりでなく、一般的には増加したIgG系抗体が逆に喘息の増悪因子として作用する可能性も少ないことを示している。

それでは、カンジダに対する特異的IgG抗体は全く喘息の病態とは関連していないのであろうか。この問題はなお不明である。しかし、今後この問題に対する解明策があるとすれば、それは2つの流れしかないように考えられる。その1つは、Pepysらが行ったように、IgE抗体との関連のもとに検討をすすめることであり、この方向は、例えば、免疫療法中に産生亢進の見られるIgG₄抗体が、遮断抗体として作用するのか^{16), 17)}、あるいは増強因子として作用するのか¹⁸⁾と云う問題と類似する。すなわち、IgG系抗体がIgE抗体に対してどのような役割を持っているのかについての検討である。ダニや花粉に起因するアレルギー性疾患において、IgG系抗体の役割が論議されている現在、カンジダに起因するアレルギー性疾患においても同様にその役割は検討されてしかるべきであるとの考え方である。他の1つは、関与するIgG系抗体の質的な差を検討する方向である。Savolainenらは、immunoblotting法により、喘息の病態によりIgE抗体のカンジダ抗原への結合部位が異なっており、小児喘息では46KD proteinと、また成人型喘息では29KD proteinと主として結合することを明らかにしている²²⁾。また、同様に、免疫療法の際、初期に産生されるIgG₄と十分免疫療法が行われた後に産生されるIgG₄では、ダニ抗原への結合部位が異なることもimmunoblotting法により指摘されており、同じIgG₄抗体でも、その質的な差があることが示唆されている。喘息の重症難治化に関与するIgG

抗体とそうでないIgG抗体の間に質的な差がある可能性は完全には否定し得ない。いずれにせよ、気管支喘息におけるカンジダ特異的IgG系抗体の関与の意義を検討する場合には、その主要抗原性を示すportionとIgG系抗体が結合するportionを十分に確認した上、喘息の病態との関連を、詳細に検討する必要がある。この際にも、健康人との比較を十分行いながら、慎重にdataをつみ重ねなければならない。

おわりに

気管支喘息におけるカンジダ特異的IgG抗体およびそのサブクラスであるIgG₄抗体を観察した結果、これらの抗体の産生亢進は必ずしも病因的意義を持たないことを述べた。

参考文献

1. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 他: 気管支喘息におけるカンジダ抗原の特徴—好塩基球からのヒスタミン遊離—日胸疾会誌23: 882, 1985.
2. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 他: Late onset asthmaに関する臨床的検討。1. 抗ヒトIgEによる好塩基球からのhistamine release. アレルギー 32: 1093, 1983.
3. Tanizaki Y, Komagoe H, et al.: Basophil histamine release induced by *Candida albicans*. Relation to specific IgE and IgG antibodies. *Jpn J. Allergol.* 34: 422, 1985.
4. Tanizaki Y, Komagoe H, et al.: *Candida*-induced histamine release from basophils: Relationship to house dust- and anti-IgE-induced secretion. *Acta Med. Okayama* 39: 191, 1985.
5. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 他: 気管支喘息の発症病態に及ぼす加齢の影響について。2. 好塩基球の反応性. 日老医誌 24: 421, 1987.
6. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 他: 気管支喘息におけるカンジダ抗原の特徴—統計的観察 日胸疾会誌24: 150, 1986.
7. 谷崎勝朗, 駒越春樹, 他: 気管支喘息の発症病態における加齢の影響について。1. 即時型アレルギー反応. 日老医誌 23: 317, 1986.
8. Tanizaki Y, Komagoe H, et al.: Comparison of basophil histamine release induced by the cross-linking of IgE receptors. *Acta Med. Okayama* 39: 441, 1985.
9. 谷崎勝朗, 周藤真康, 他: 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, 1989.
10. Pepys J, Faux JA, et al.: *Candida albicans* precipitins in respiratory disease in man. *J. Allergy* 41: 305, 1968.
11. Burrows B, Martinez F, et al.: Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *New Eng. J. Med.* 320: 271, 1989.
12. Parish, WE.: Short-term anaphylactic IgG antibodies in human. *Lancet* 2: 59, 1970.
13. Bryant DH, Burns MW, et al.: New type of allergic asthma due to IgG "reaginic" antibody. *Br. Med. J.* 4: 589, 1973.
14. Djurup R.: The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen specific immunotherapy. *Allergy* 40: 469, 1986.
15. Djurup R. and Malling HJ.: High IgG₄ antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin. Allergy* 17: 459, 1987.
16. Giessen M, van der, Homan WL., et al.: Subclass typing of IgG antibodies formed by grass pollen-allergic patients during immunotherapy. *Int. Arch Allergy Appl. Immunol.* 50: 625, 1976.
17. Nakagawa T. and Miyamoto T.: The role of IgG₄ as blocking antibodies in asthmatics and in bee keepers. *Int. Arch. Allergy Appl.* 77: 204, 1985.
18. Chernokhvaostova EV, Kotova TS, et al.:

- IgG₄ antibodies in hay fever patients. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 92 : 217, 1990.
19. McGeady SJ, Buckley RH, et al. : Depression of cell-mediated immunity in atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 56 : 393, 1975.
20. Elliot ST, and Hanifin JM, : Delayed cutaneous hypersensitivity and lymphocytes transformation. *Arch. Dermatol.* 115 : 36, 1979.
21. Kurimoto Y. : Relationship among skin tests, bronchial challenge and serology in house dust and *Candida albicans* allergic asthma. *Ann. Allergy* 35 : 131, 1975.
22. Savolainen J, Koivikko A, et al. : IgE, IgA and IgG antibodies and delayed skin response towards *Candida albicans* antigens in atopics with and without saporophytic growth. *Clin. Exp. Allergy* 20 : 549, 1990.
23. Tanizaki Y, Kitani H, et al. : Depressed cell-mediated immune response towards *Candida albicans* in patients with bronchial asthma. *Internal Medicine* 31 : 766, 1992.
24. Rogers, TJ. and Balish, E. : Immunity to *Candida albicans*. *Microbiol. Rev.* 44 : 660, 1980.
25. Tanizaki Y, Kitani H, et al. : Serum levels of specific IgG antibodies against *Candida albicans* and basophil histamine release in patients with bronchial asthma. Relationship to patient age. *Jpn J. Clin. Immunol.* 15 : 162, 1992.
26. Tanizaki Y, Kitani H, et al. : *Candida* specific IgG₄ antibodies and bronchial asthma. *Papars of the Institute for Environmental Medicine, Okayama University Medical School.* 62 : 1, 1991.
27. Tanizaki Y, Kitani H, et al. : Increased levels of specific IgG₄ antibodies against *Candida albicans* in patients with bronchial asthma. *J. Asthma.* 29 : 343, 1992.
28. Heyman PW, Chapman MD, et al. : Antigenic and structural analysis of group II allergens Der f II and Der p II from house dust mites *Dermatophagoides* sp. *J. Allergy Clin Immunol.* 83 : 1055, 1989.
29. Chua, KY, Greene, WK., et al. : IgE binding studies with large peptides expressed from Der p II cDNA contents. *Clin. Exp. Allergy* 21 : 161, 1991.
30. Trudinger M, Chua KY, et al. : cDNA encoding the major mite allergen Der fII. *Clin. Exp. Allergy* 21 : 33, 1991.
31. Dilworth RJ, Chua KY, et al. : Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der fI. *Clin. Exp. Allergy* 21 : 25, 1991.
32. Savolainen J, Viander M, et al. : Immunoblotting analysis of concanavalin A-isolated allergens of *Candida albicans*. *Allergy* 45 : 40, 1990.
33. Korn ED, and Northcote, DH. : Physical and chemical properties of polysaccharide and glycoproteins of the yeast-cell wall. *Biochem. J.* 75 : 12, 1960.
34. McCoutie J, Douglas LJ, et al. : Relationship between cell surface composition of *Candida albicans* and adherence to acrylic after growth on different carbon sources. *Infect. Immunity.* 32 : 1234, 1981.
35. Czop JK, Austen KF, et al. : Properties of glycans that activate the human alternative complement pathway and interact with the human monocyte β -glucan receptors. *J. Immunol.* 135 : 3388, 1985.
36. Vuddhakul V, Seow WK, et al. : Direct modulation of human neutrophil behaviour by *Candida albicans*. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 90 : 291, 1989.
37. Fischer A, Ballet JJ, et al. : Specific inhibition of of in vitro *Candida*-induced

- lymphocyte proliferation by polysaccharide antigens present in the serum of patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Clin Invest.* 62 : 1005, 1978.
38. Rivas, V. and Rogers, T.J. : Studies on the cellular nature of *Candida albicans*-induced suppression. *J. Immun.* 130 : 376, 1983.
39. Shepherd VI, Campbell EJ, et al. : Char-

- acterization of the mannose/fucose receptor on human mononuclear phagocytes. *J. Reticuloendoth. Soc.* 32 : 423, 1982.
40. Janusz MJ, Austen KF, et al. : Isolation of yeast β -glucan that inhibit human monocyte phagocytosis mediated by β -glucan receptors. *J. Immun.* 137 : 3270, 1986.

Pathogenic significance of IgG and IgG₄ antibodies against *Candida albicans* in bronchial asthma

Yoshiro Tanizaki, Hikaru Kitani, Takashi Mifune, Fumihito Mitsunobu, Kazuhiro Kajimoto and Keisuke Sugimoto

Division of Medicine, Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School

Pathogenic significance of IgG and IgG₄ antibodies against *Candida albicans* was discussed in patients with bronchial asthma. An increased production of IgG and IgG₄ antibodies against *Candida albicans* has been observed in patients with atopy between the ages of 0 and 30, those with steroid-dependent intractable asthma between 31 and

61, and elderly patients over the age of 61.

The mechanism of an increased production of IgG and IgG₄ antibodies seems to be related to atopy in patients between 0 and 30, long-term glucocorticoid therapy in those with steroid-dependent intractable asthma between 31 and 60, and aging in elderly patients over age 61. Atopy, glucocorticoid therapy and aging in general suppress cell-mediated immunity, and suppressed cell-mediated immunity increases growth of *C. albicans* in patient's body, leading to an increased production of IgG and IgG₄ antibodies against *C. albicans*.

These results show that an increased production of IgG and IgG₄ antibodies against *C. albicans* is not always related to the pathogenesis of bronchial asthma.