

難治性喘息の発症に関する研究

第 1 編

気管支喘息の発症における各種気道感染ウイルスの役割に関する検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

高 田 穰

(平成 4 年 5 月 25 日受稿)

Key words : intractable asthma, viral infection, Candida antigen

緒 言

気管支喘息の発症機序については, IgE 抗体産生という内的因子と, ダニ抗原に代表される外的因子並びに気道過敏性が必須の条件と考えられている。さらに近年の研究ではアトピー素因による遺伝的な制御機構が IgE 抗体の産生を調節しており, そのアトピーの遺伝子は11番染色体上にコードされていることが報告されている¹⁾。また, 発症前のハウスダスト中のダニアレルゲンの量とその後の喘息発症との関連も明らかとなっており²⁾, アレルゲンに対する暴露が気道過敏性の出現の基礎となるという考え方も重要視されてきている³⁾。

しかし, 成人喘息では, 皮膚テストや IgE-RAST 法により証明される特異的 IgE 抗体が陰性であり, 総 IgE 値も低く, IgE 抗体の関与が考えにくい場合が少なからぬ症例で認められており, このような症例は非アトピー型, 感染型あるいは内因型などと呼ばれている⁴⁻⁵⁾。木村らは, かかる成人喘息の検討から, 中高年発症型難治性喘息 (late onset intractable asthma : LOIA) の概念を提唱している⁶⁻⁹⁾。その特徴は, 中高年 (40歳以上) に至って喘息を発症し, ステロイドが治療に必要となり, 原因抗原としてはカンジダが重要であると想定されている。従って, 多くの成人喘息の発症機序, 特に LOIA の成立機序については, 特異的 IgE 抗体の出現では説明できず, 全く異なった視点からのアプロ

ーチが必要であろう。

喘息の発症機序を考えるにあたり, 著者らはその発症に際して, 喘鳴・呼吸困難に先行して上気道感染症状, 特に発熱が高頻度である事に以前から気づいていた。これは, 成人喘息の発症に, 何らかのウイルス感染が関与している可能性を示唆するものと考えられ, 興味深い。そこで, 今回, ウイルス感染の喘息発症における役割を検討する目的で, 喘息患者における血清中の各種抗ウイルス抗体価を測定し, 各病型やステロイド依存性の有無などとの関連性につき検討した。また, 抗カンジダ抗体価やリンパ球の幼若化反応との相関, さらにカンジダとウイルスの共通抗原性の有無について検討し, 若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1. 対 象

対象には, 岡山大学附属病院第 2 内科を受診した 61 例の気管支喘息患者を選び, 非発作時に末梢静脈血 5 ml を採血し, 分離した血清を以下のウイルス抗体価測定に供した。各症例の背景因子の特徴は表 1 の如くであるが, まず喘息患者でのウイルス抗体価の態度を検討する目的で, 8 歳から 76 歳 (平均 40.6 歳) の 30 例 (男性 20 名, 女性 10 名) を選び, group 1 とした。また年齢の影響を除いて検討するため, 発症年齢 40 歳以上 (late onset asthma) の 31 例 (男性 13 名, 女性 18 名, 46-70 歳, 平均 58.7 歳) を集め, group

Table 1 Patiento Characteristics

Group 1.						Group 2.					
No.	Sex	Aqe*	Onset*	Type	Steroid*	No.	Sex	Aqe*	Onset*	Type	Steroid*
1	M	8	2	A		1	F	46	42	A	
2	M	13	13	A		2	M	48	44	A	+
3	F	16	3	A		3	M	51	46	A	+
4	M	16	6	A		4	F	53	51	A	+
5	M	16	10	A		5	F	53	50	A	
6	M	16	4	A		6	M	54	52	A	
7	M	30	0	A	+	7	F	55	55	A	
9	F	31	10	A		9	M	60	40	A	
10	M	41	6	A		10	F	63	52	A	
11	F	42	42	A		11	F	63	54	A	
12	M	50	31	A		12	M	64	43	A	
13	M	55	22	A		13	F	65	55	A	+
14	M	11	10	NA		14	F	68	43	A	+
15	M	20	10	NA		15	M	71	45	A	+
16	F	35	27	NA		16	F	40	40	NA	
17	M	36	29	NA	+	17	F	47	40	NA	+
18	M	39	7	NA		18	F	54	49	NA	+
19	F	52	36	NA	+	19	F	56	43	NA	+
20	M	57	49	NA	+	20	M	58	50	NA	
21	M	66	42	NA	+	21	F	58	46	NA	
22	M	55	41	NA	+	22	F	58	47	NA	
23	F	55	52	NA		23	M	59	43	NA	+
24	+	56	50	NA	+	24	F	59	51	NA	
25	F	56	51	NA		25	M	60	52	NA	
26	M	57	55	NA		26	F	63	56	NA	
27	F	59	57	NA		27	F	63	57	NA	
28	F	60	40	NA		28	M	65	56	NA	
29	M	65	4	NA		29	M	65	57	NA	+
30	F	76	73	NA		30	M	70	9	NA	
						31	M	70	62	NA	

M : male F : female A : atopic NA : non-atopic

* expressed as years old.

* Systemic steroid dependency

2とした。

なお、病型別検討を行うため、今回は、1) 血清総IgE (RIST) 値が500 IU/ml以上、2) IgE RAST score が2以上、3) 即時型皮膚反応陽性(真菌を除く)、の3項目中2項目以上陽性を示す場合をアトピー型、それ以外のものを非アトピー型とした。

また、重症度の違いによる検討は、ステロイ

ドをプレドニソロンに換算して一日5mg以上を、一年間以上全身的に投与された症例をステロイド依存例 (intractable asthma) とし、それ以外の症例を非依存例とした。

以上の基準に従うと group 1の内訳は、アトピー群は13例、非アトピー群は17例、重症難治群は7例、非難治群は23例であり、group 2はアトピー群が15例、非アトピー群が16例、重症

難治群が11例、非難治群が20例であった。なお、group 1のNo14からNo21までの症例は、この分類基準では1項目の陽性例であり、非アトピー型となるが、弱いアトピー素因を有している可能性があるため、group 2の非アトピー型については1項目陽性の症例は除いて検討した。

2. 方法

ウイルス抗体の測定方法は、group 1については、インフルエンザA型、インフルエンザB型、アデノウイルス、RSV、コックサッキーB群3型、サイトメガロウイルスを補体結合反応(CF法)で、またパラインフルエンザウイルス1型・2型・3型は赤血球凝集阻止反応(HI法)を用いた。なお、以上の各抗体価は対数変換した値で有意差の検討を行った。group 2については、サイトメガロウイルス(CMV)の抗体価をELISA法を用いて最終希釈倍数まで測定し、パラインフルエンザ3型ウイルスはHI法を用いて抗体価は対数変換して検討した。

カンジダ抗原によるリンパ球幼若化反応は既報の如く、末梢血から分離した単核球をカンジダ抗原を添加して短期培養し、 ^3H -Thymidineのuptakeを求め、stimulation indexで表した¹⁰⁾。カンジダ抗原特異的IgE抗体価の測定は、既報の如く、当科にて開発したELISA法によって行い、optical densityにて表現した¹¹⁻¹³⁾。

カンジダ抗原とウイルス抗原との間の共通抗原性の検討は、著者らが作成した抗カンジダ抗原ヒト型モノクローナル抗体(2F11, IgE, α) (未発表)を検体として用いて、上記のウイルス抗体価(CF)を測定し、ウイルス抗原に対する結合を検討した。

統計学的有意差検定は、Student's T testで行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 各喘息病態におけるウイルス抗体価の検討
まず、group 1について測定した9種類の抗ウイルス抗体価を検討すると、Figure 1の如く、パラインフルエンザ3型(Para. 3)に対する抗体価の絶対値が特に高く、何らかの意味をもつ可能性が窺われた。

そこで、病型による各ウイルス抗体価の違い

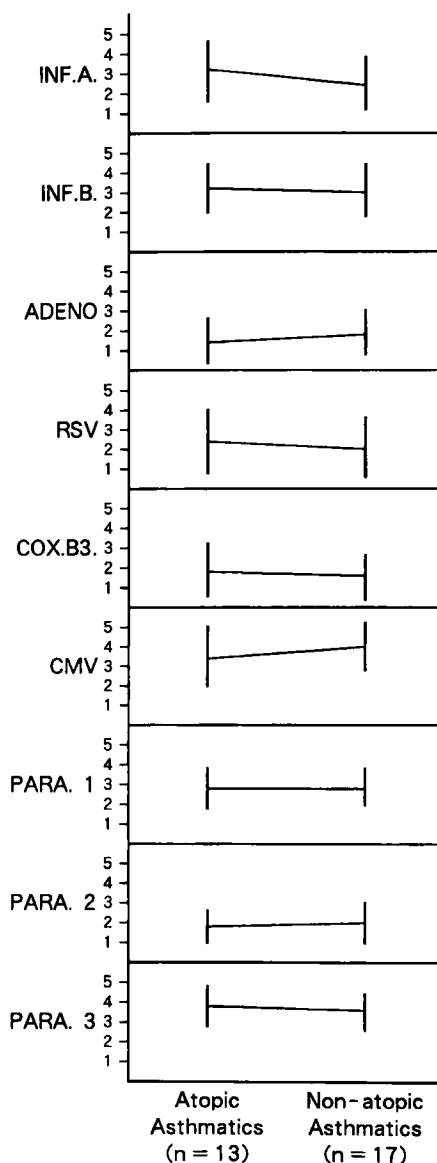


Fig. 1 A comparison of various anti-virus antibody titers between atopic and non-atopic asthmatics (group 1). INF: Influenza Virus; ADENO: Adenovirus; RSV: Respiratory Syncytial Virus; COX. B 3: Coxsackie B type 3; PARA: Parainfluenza Virus. Antibody titers were converted to log scale.

を明らかにするため、group 1をアトピー型、非アトピー型の2群にわけて検討したところ、全項目で有意な差は認められなかった。

次に、重症度別に検討すると、ステロイド依

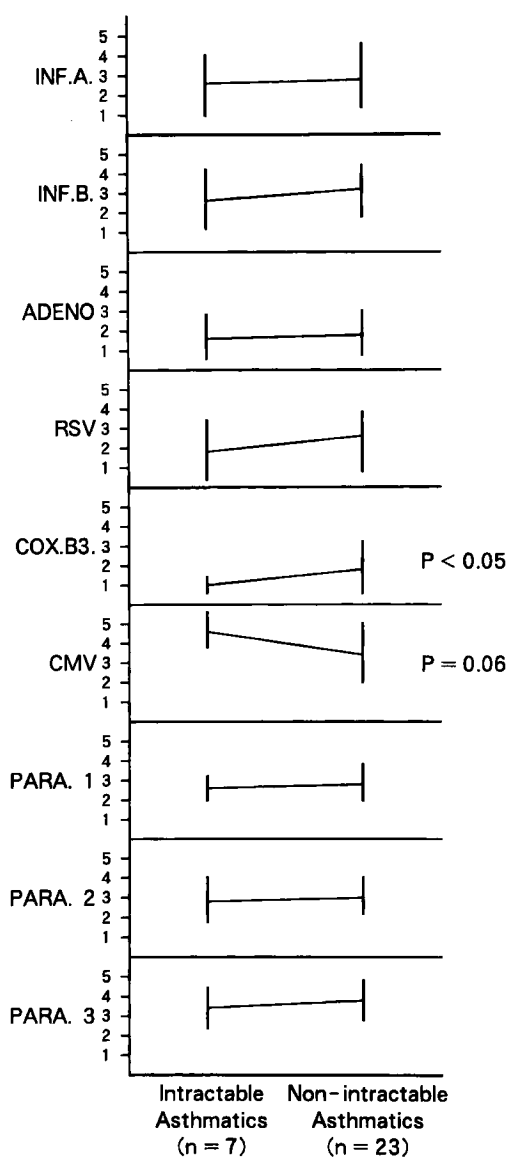


Fig. 2 A comparison of various anti-virus antibody titers between intractable and non-intractable asthmatics (group 1). INF: Influenza Virus; ADENO: Adenovirus; RSV: Respiratory Syncytial Virus; COX. B 3: Coxsackie B type 3; PARA: Parainfluenza Virus. Antibody titers were converted to log scale.

存例でコクサッキーB群3型(Cox. B3)が有意に低値($p < 0.05$)であり、またサイトメガロ

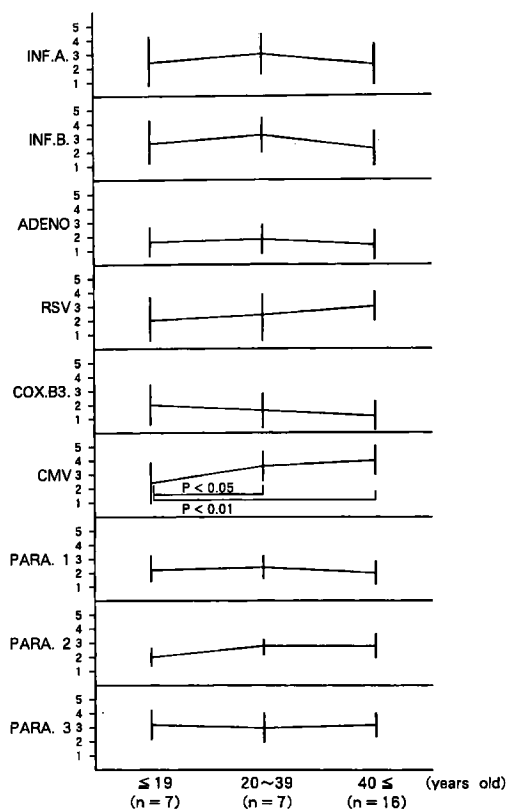


Fig. 3 A comparison of various anti-virus antibody titers among three age groups of asthmatics (group 1). INF: Influenza Virus; ADENO: Adenovirus; RSV: Respiratory Syncytial Virus; COX. B 3: Coxsackie B type 3; PARA: Parainfluenza Virus. Antibody titers were converted to log scale.

Table 2 Antibody titers against CMV and Parainfluenza virus 3 (PARA. 3) of late onset asthmatics (group 2).

	CMV	PARA. 3'
Atopic		
Non-intractable (n = 10)	7742 ± 4107*	2.3 ± 1.0
Intractable (n = 5)	16664 ± 18217	3.2 ± 0.98
Non-atopic		
Non-intractable (n = 10)	7665 ± 6380	2.3 ± 0.92
Intractable (n = 6)	6150 ± 5305	2.7 ± 0.75

* Values were mean ± SD.

' Antibody titers against PARA. 3 were converted to log scale.

ウイルス(CMV)については有意ではないものの、やや高値であった($p=0.06$)。また、それ

以外のウイルス抗体価には差が認められなかった (Figure 2). すなわち, ステロイド依存例における CMV 抗体価の高値は, 他のウイルス抗体価がステロイド依存例でいずれも低値を示していることと対照的であり, 興味深い所見と思われた.

さらに, 年齢による修飾の影響を除外する目的で, group 1 を19歳以下, 29から39歳, 40歳以上の3群にわけて検討すると, 19歳以下の群で他の群より有意に CMV の抗体価が低い結果が得られた (Figure 3). この成績は, ステロイド依存例が比較的高齢であることから, CMV 抗体価の高値については年齢の影響を否定できないものと考えられた.

また, アトピー型, 非アトピー型では比較検討したが, 有意差は認められず, 非アトピー例にアトピー素因を持つ症例が含まれている可能性があり, さらに検討が必要と思われた.

2. 各喘息病態における抗 Para. 3 及び抗 CMV 抗体価の検討

前項で判明した様にウイルス抗体価が年齢に影響を受けることなどから, 対象の項で述べた如く年齢と病型分類に留意して group 2 を設定し, group 1 の検討で著明な高値を示していた Para. 3 ウイルスと, ステロイド依存例において高値の傾向が窺われた CMV の抗体価について検討した. その結果, 病型と重症度別のおのおの組み合わせで分類した4群間で Para. 3 と CMV の抗体価に有意な差は認められなかった

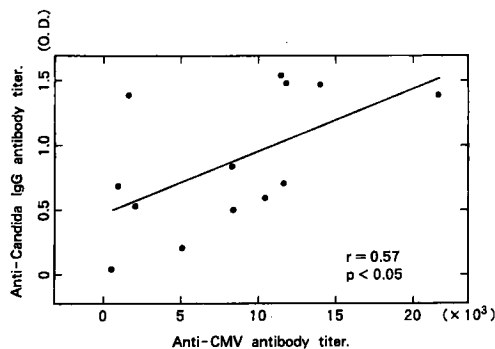


Fig. 4 A correlation between titers of anti-CMV antibody and anti-Candida IgG antibody in late onset asthmatics (group 2). O. D. : Optical Density.

(Table 2).

3. CMV 抗体価と抗カンジダ I g G 抗体価及びリンパ球幼若化反応の検討

以上の検討では, CMV に対する抗体価がステロイド依存例で高値かどうかを明らかにできなかったが, CMV が発症あるいは重症化に何らかの役割を果たしている可能性が考えられる. そこで, 年齢の影響を除外する目的で設定した中・老年発症の group 2 を対象に, 重症の成人喘息で特に重要と考えられるカンジダ抗原に対する抗原特異的 IgE 値, リンパ球若化反応と, CMV に対する抗体価との相関を検討した. その結果, 抗 CMV 抗体値 (ELISA) と, 特異的 I g G 値 (Figure 4) ($p < 0.05$) およびリンパ球幼若化反応 (Figure 5) ($p < 0.05$) の間に有意な相関が認められ, カンジダ抗原の感作に CMV が何らかの関与をしていることが示唆された. すなわち, カンジダが重要な役割を演じていると考えられる重症喘息の発症に, CMV 感染が何らかの役割を果たしている可能性が想定された.

4. カンジダ抗原とウイルス抗原の共通抗原性の検討

ウイルス感染がカンジダ抗原による感作に影響を与える機序のとひとつとして, 両者に共通の抗原性が存在する可能性が考えられる. そこで, カンジダ抗体が CMV などのウイルス抗原に結合しうるかどうかを, 抗カンジダヒト型モノク

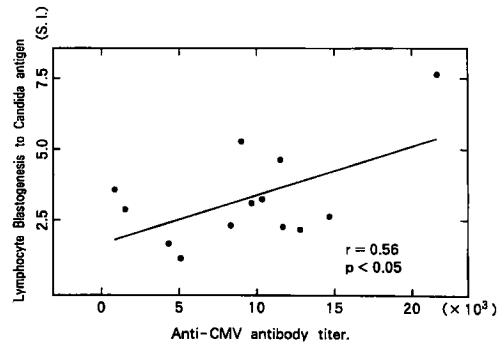


Fig. 5 A correlation of anti-CMV antibody titers and lymphocyte blastogenesis against Candida antigen in late onset asthmatics (group 2). S. I. : Stimulation Index.

ローナル抗体 (2 F11) で、抗ウイルス抗体価 (CF, HI 法) を測定したところ、2 F11抗体は、CMV の他のウイルス抗原に結合活性は示されず、CMV とカンジダの共通抗原性は証明し得なかった。

考 察

成人喘息は、ハウスダスト、ダニに対する IgE 抗体を基盤とする小児喘息とは異なり、IgE 抗体の反応系を証明することが困難で、むしろカンジダ抗原に対し強いリンパ球の感作状態を示す症例が多い。このような症例の病態では、気道局所に好酸球、好中球、好塩基球などの炎症細胞が深く関与しており¹⁴⁾、その要としてリンパ球の役割が重要視されている¹⁰⁾¹⁵⁾。かかる反応病態を木村は細胞反応型アレルギーとしてとらえることを提唱している⁹⁾。従って、小児喘息では、ダニなどのアレルゲンに対する暴露が気道過敏性成立機序の一因と考えられているが、成人喘息においてはかかる機序では説明が困難であり、細胞反応型アレルギーという観点からの解析が必要であろう。

一方、成人喘息の発症に際し高熱や上気道感染症状を示す症例が多いことから、ウイルス感染が細胞反応型アレルギーを介する発症機序に何らかの役割を果たしている事が想定されるため、今回喘息患者の気道感染ウイルスの血清抗体価を測定した。その結果、アトピー素因の有無や、重症度でも明瞭な抗体価の特徴は認められなかったものの、ステロイド依存例で抗 CMV 抗体価が高値である可能性が示唆された。また、その抗 CMV 抗体と、カンジダ抗原に対する IgG 抗体およびリンパ球幼若化反応の有意な相関が認められた。なお、ステロイド非依存例でコクサッキー B 群 3 型ウイルスの抗体価が低値を示したが、その意義については不明である。

著者らの一連の検討から、LOIA をはじめとする成人非アトピー型喘息では、肺胞や末梢血のリンパ球がカンジダ抗原に対して強く感作されており¹⁰⁾¹⁵⁾、同時に血清中の抗カンジダ IgG 抗体の高値が認められている¹¹⁾。さらに、カンジダ抗原の吸入誘発試験¹⁶⁾で認められる遅発型あるいは遅延型気道反応は、その強度、持続時間に

おいて実際の発作によく似ていることが示されている¹⁷⁾。したがって、かかるアレルギー学的特徴は、発作の出現増悪に重要な役割をはたしていると考えられ、病因的意義も深いものと言えよう。かかる観点から、今回得られた CMV に対する免疫反応がカンジダ抗原に対する反応と相関する成績は、これらの症例の発症機序を考える上で興味深い所見と思われる。

そこで、CMV 感染がカンジダに対する免疫応答を増強するとすればその機序が問題となる。近年、膠原病などにおいて、外部の病原体に対する免疫応答が身体内部の抗原に交差反応を呈して、自己抗体を産生する可能性が指摘されており、これを molecular mimicry と呼んでいる²⁰⁾。同様の機序が外因性抗原相互間、すなわち CMV とカンジダの間で働く可能性が想定される。そこで今回、CMV とカンジダの共通抗原性を検討するために、著者らが喘息患者末梢血から作成したカンジダ抗原特異的なヒト型モノクローナル抗体 (未発表) を用いて、抗カンジダ抗体の抗 CMV 抗体価を測定してみたが、有意な CMV 抗原への結合は認めることができなかった。なお、この抗体はカンジダ細胞表面のマンナンの糖鎖部分に対する抗体であり、そのエピトープは CMV には存在しないように思われたが、カンジダ菌体の蛋白成分との共通抗原性については十分に検討できておらず、従って今回の検討のみでは molecular mimicry の機序は否定できない。

さらに、成人の難治性喘息においては好塩基球表面の IgG receptor の発現増大が示されているが¹⁹⁻²⁰⁾、CMV 感染細胞に IgG receptor が発現する報告²¹⁾とあわせて、かかる機構を介して CMV 感染が喘息発症に関与している可能性がある。現時点では CMV とカンジダの免疫反応の相関の本態は不明であるといわざるをえず、今後さらなる検討が必要と思われる。

結 論

気管支喘息発症に対するウイルスの関与を検討するために、喘息患者血清中の各種気道感染ウイルス抗体価を測定し、カンジダ抗原に対する感作状態との関連性や共通抗原性の有無につ

いて検討した。

1. 各種気道感染ウイルスに対する抗体価は、アトピー型と非アトピー型との間に有意な差は認められなかったが、ステロイド依存例では非依存例と比べ、Cox. B3に対する抗体価が有意に低値であり ($p < 0.05$)、抗 CMV 抗体価は逆に高値の傾向が認められた。

2. カンジダ抗原に特異的な IgG 抗体価およびリンパ球幼若化反応と、抗 CMV 抗体価との間にはそれぞれ有意な相関が認められ ($p < 0.05$) ($p < 0.05$)、CMV がカンジダ抗原の感作に関与する可能性が示唆された。

3. 著者らが樹立した抗カンジダ抗体を用い

て、抗 CMV 抗体を測定したところ陰性であり、CMV のウイルス抗原とカンジダ抗原との共通抗原性による機序は証明できなかった。

以上、カンジダ抗原による細胞反応型アレルギーの機序が重要な成人喘息において、その発症に CMV の役割が示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導ならびに御校閲を賜った岡山大学医学部第二内科学教室木村郁郎教授に深甚の謝意を表します。また、直接御指導いただいた高橋 清講師に深謝いたします。

なお、本論文の一部は第24回胸部疾患学会中国四国地方会にて発表した。

文 献

- 1) Cookson WOC, Sharp PA, Fauz JA and Hopkin JM : Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* (1989) **1**, 1292—1294.
- 2) Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, and Cogswell JJ : Exposure to house dust mite allergen (Der P I) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* (1990) **323**, 502—507.
- 3) Platts-mills TAE, Chapman MD, Pollart S, Luczynska CM, and Ward JrGW : Specific allergens evoking immune reactions in the lung : relationship to asthma. *Eur Respir J (suppl)* (1991) **13**, 68 s—77s.
- 4) Rackeman FM : A Working Classification of asthma. *Am J Med* (1947) **3**, 60.
- 5) Swineford O Jr : Asthma classification of causes. *J Allergy* (1954) **25**, 151—167.
- 6) 木村郁郎 : 喘息の病型とその本質論—中高年発症型難治性喘息の独立性. *日胸疾患誌* (1983) **21**, 181—182.
- 7) 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・エムペー・ジャパン, 東京 (1985) pp 23—40.
- 8) Kimura I, Takahashi K, Tada S, Takeda M, Eda R, Miyagawa H, Ogurusu K, Kanehiro A, Kimura G : Studies on the mechanism of steroid dependent intractable asthma.—With reference to type III and IV allergy— ; in *Advances in Asthmology 1990*, Kobayashi S and Bellanti JA eds, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam (1991) pp 431—436.
- 9) 木村郁郎 : 気管支肺病変におけるアレルギーとリンパ球. *アレルギー* (1990) **19**, 12—16.
- 10) 武田 昌 : 気管支喘息におけるリンパ球機能に関する研究. 第1編 気管支喘息における BAL 中並びに末梢血中リンパ球の吸入抗原に対する幼若化反応の検討. *岡山医誌* (1991) **103**, 387—397.
- 11) 小栗栖和郎, 高橋 清, 多田慎也, 宗田 良, 難波一弘, 高田 稔, 難波康夫, 金廣有彦, 谷本 安, 木村 五郎, 高橋寿保, 木村郁郎, 谷崎勝朗 : 成人喘息における I g G サブクラス抗体に関する研究, 第1報 血清中抗原特異的 I g G サブクラス抗体と遅発型気道反応の関連について, *アレルギー* (1991) **40**, 506—515.
- 12) Engvall E and Perlmann P : Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA. *J Immunol* (1972) **109**, 129—135.
- 13) Guesdon JL, Ternynck T and Avrameas S : The use of avidin-biotin interaction in immuno-

- zymatic techniques. *J Histochem Cytochem* (1979) **27**, 1131—1139.
- 14) 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, 谷崎勝郎: House Dust による気管支喘息患者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.
 - 15) 宮川秀文, 難波一弘, 白石高昌, 名部 誠, 楨本 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.
 - 16) 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.
 - 17) 高橋 清, 多田慎也, 木村郁郎: 好中球, 喘息に関与する細胞をめぐって: 第10回六甲カンファランス, メディカルトリビューン, 東京 (1989) pp 82—102
 - 18) 山本一彦: MHC と微生物抗原の類似性. *臨免疫* (1989) **21**, 16—21.
 - 19) Takahashi K and Kimura I: A considerable technique for identification of peripheral basophils under scanning electron microscopy. *J Clin Electron Microsc* (1984) **17**, 593—594.
 - 20) 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 I g G 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 I g G 抗体の役割に関する検討. *岡山医誌* (1986) **98**, 525—535.
 - 21) Rahman AA, Teschner M, Sethi KK, and Brandis H: Apperance of I g G (Fc) receptor (s) on cultured human fibroblasts infected with human cytomegalovirus. *J Immunol* (1976) **117**, 253—258.

**Studies on the mechanism of initial attack in intractable asthma
Part 1.**

**The possible role of various respiratory viruses
in bronchial asthma**

Minoru TAKATA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Allergen exposure leads to production of the specific IgE antibody and bronchospasm in atopic asthmatics. However, in adult cases with non-atopic asthma, the mechanism of asthma attack is still unknown. We observed that many adult asthmatics had fever and cold symptoms immediately before developing their first attack. Therefore, we measured the serum antibody titers against nine viruses (Influenza A and B, Adenovirus, RSV, Coxsackie B type 3, CMV, Parainfluenza type 1, 2, and 3), and analyzed their relationship with other clinical parameters to elucidate the possible role of virus infection in inducing asthma attack.

(1) No difference in antibody titers was observed between atopic and non-atopic asthmatics. (2) Steroid-dependent asthmatics had a higher antibody against CMV, and lower antibody against Coxsackie virus as compared with non-steroid dependent patients. (3) The anti-CMV antibody showed a significant correlation with the specific IgG antibody and lymphocyte blastogenesis to Candida antigen. (4) To examine the cross reactivity between Candida antigen and CMV, Candida antigen-specific-human monoclonal antibody was used but the result was negative.

These findings suggest that the relationship between CMV and Candida is important in the pathogenesis of non-atopic adult asthmatics, although the mechanism is still unknown.