

過敏性肺臓炎の病態に関する研究

第 2 編

過敏性肺臓炎患者における沈降抗体に関する検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

榎 本 晃

(平成 2 年12月27日受稿)

Key words: 過敏性肺臓炎, 吸入抗原, 沈降抗体, HLA

緒 言

過敏性肺臓炎は Pepys らにより, はじめてアレルギー反応による疾患であることが明かにされ, 現在までに酪農従事者にみられる農夫肺症¹⁾²⁾, マッシュルーム, ヒラタケ, しいたけ等菌類栽培者³⁾, 養蚕業者⁴⁾, 砂糖きび加工業者⁵⁾にみられる職業性の例や, 鳩, インコ等鳥類の飼育者にみられる鳥飼い病⁶⁾など種々の抗原によるものが報告されている. 多くは住居内に多量に存在する真菌抗原の感作と暴露を受けることにより発症し, 比較的単発例が多い. また, 同一環境で生活し同一抗原に暴露されている同居家族においても家族内発症する例の報告⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾はあるが頻度は少なく, 過敏性肺臓炎発症に環境要因以外に個体の免疫応答能の差が関与していることが考えられる. 現在までに過敏性肺臓炎症例の液性免疫能としての沈降抗体に関する検討はあまり行われていない.

そこで過敏性肺臓炎症例とその同居家族, 種々の呼吸器疾患患者, 及びアレルギー性疾患を有しない健康人を対照として, 日常生活において接触する機会の多い常在真菌を中心とする種々の抗原に対する血清中の沈降抗体を検索し, 過敏性肺臓炎患者のこれら抗原に対する抗体産生能亢進に関する検討を行った.

対 象 と 方 法

「厚生省特定疾患・肺線維症調査研究班による

過敏性肺臓炎の手引きならびに診断基準¹¹⁾により, 確実または強い疑いと診断された過敏性肺臓炎患者40例 (男性7例, 女性33例, 17歳~74歳, 年齢中央値45歳), 今回対象とした過敏性肺臓炎患者と同一環境で生活している非発症同居家族15例 (男性8例, 女性7例, 25歳~61歳, 年齢中央値36歳), 過敏性肺臓炎以外の呼吸器疾患患者63例 (気管支喘息29例, 間質性肺炎19例, PIE 症候群9例, DPB 6例), (男性32例, 女性31例 9~79歳, 年齢中央値43歳), 健康人対照55例 (男性30例, 女性25例, 18~91歳, 年齢中央値38歳)の計173例を対象とした. 過敏性肺臓炎患者40例中4家系8例 (20.0%) は家族内発症例であった (Table 1).

患者及び対照者の血清を用いて Ouchterlony 法により, 25種の抗原 (Table 2) について沈

Table 1 対象

疾患名	例	男/女	年齢(中央値)
過敏性肺臓炎	40	7/33	17~74 (45)
同居家族	15	8/7	25~61 (36)
その他の呼吸器疾患	63	32/31	9~79 (43)
(気管支喘息)			
(間質性肺炎)			
(PIE 症候群)			
(DPB)			
健康人対照	55	30/25	18~91 (38)

降線の有無を調べた。Table 2 に示した抗原の 1) ~10) は Hollister-Stier 社製の過敏性肺臓炎診断キット用抗原を、17) ~22) 24) は Hollister-Stier 社製のスクラッチテスト用抗原を、11) ~16) は鳥居社製スクラッチテスト用抗原を使用した。また23) 25) は *Cryptococcus neoformans* (HUT 7532), *Trichosporon cutaneum* (HUT 7534) を、それぞれサブロー液体培地 (栄研) にて37°C 7日間静置培養した

培養上清を抗原として用いた。

結 果

1. 陽性沈降抗体数の検討 (Fig. 1)

1) 過敏性肺臓炎患者

過敏性肺臓炎患者40例では、1種類の抗原に対して5例(12.5%)、2種類の抗原に対して4例(10.0%)、3種類並びに4種類の抗原に対して各々6例(15.0%)、5種類の抗原に対して8

Table 2 沈降抗体用抗原

1) <i>Aspergillus fumigatus</i>	14) <i>Penicillium luteum</i>
2) <i>Cephalosporium acremonium</i>	15) Budgerigar serum
3) <i>Cryptostroma corticale</i>	16) Cotton
4) <i>Micropolyspora faeni</i>	17) <i>Paecilomyces varioti</i>
5) Pigeon dropping extract	18) <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
6) Pigeon serum	19) <i>Fusarium vasinfectum</i>
7) <i>Pullularia pullulans</i>	20) <i>Geotrichum candidum</i>
8) <i>Sitophilus granarius</i>	21) <i>Mucor racemosus</i>
9) <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	22) <i>Rhizopus nigricans</i>
10) <i>Trichoderma viride</i>	23) <i>Cryptococcus neoformans</i>
11) <i>Alternaria tenuis</i>	24) <i>Cryptococcus terreus</i>
12) <i>Candida albicans</i>	25) <i>Trichosporon cutaneum</i>
13) <i>Cladosporium cladosporoides</i>	

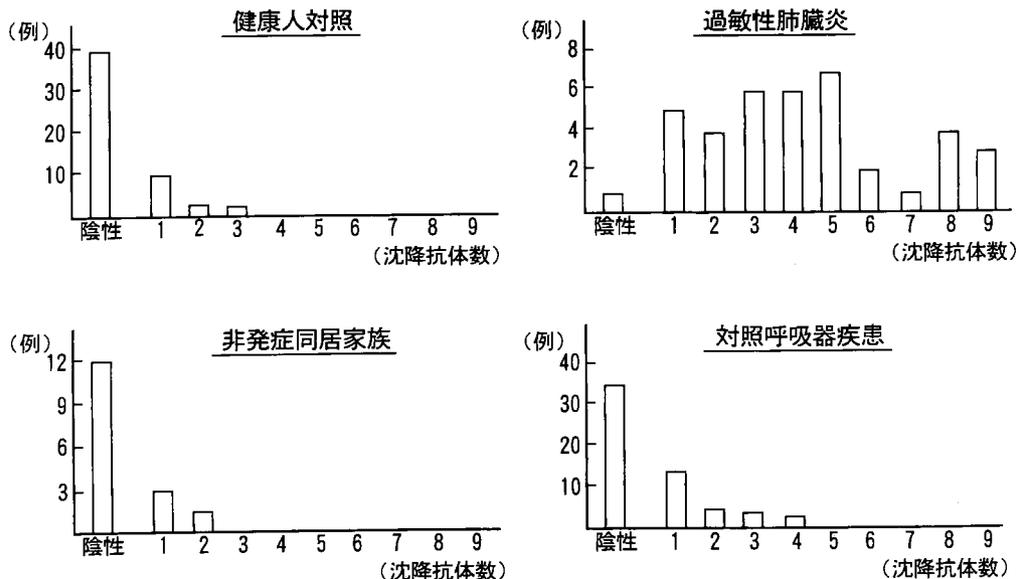


Fig. 1 過敏性肺臓炎, 非発症同居家族, 対照呼吸器疾患と健康人対照における沈降抗体検出数別の症例数を比較した。過敏性肺臓炎において多数の沈降抗体を保有する症例が最も多く存在した。

例 (20.0%), 6種類の抗原に対して2例 (5.0%), 7種類の抗原に対して1例 (2.5%), 8種類の抗原に対して4例 (10.0%), 9種類の抗原に対して3例 (7.5%) ずつであり, 25種類の抗原に対する沈降抗体陰性は1例 (2.5%) のみで, 40例中39例 (97.5%) に何れかの抗原に対する沈降抗体が認められた。また, 先に述べた抗原に対して沈降抗体陰性の1例も患者環境より検出された *Aspergillus nigar* に対しては沈降抗体陽性であった。

2) 非発症同居家族

過敏性肺臓炎患者同居家族15例では, 1種類の抗原に対して2例 (13.3%), 2種類の抗原に対して1例 (6.7%) に沈降抗体が認められたが, 3種類以上の抗原に対して沈降抗体の認められた例はなく, 15例中12例 (80.0%) では沈降抗体は認められなかった。沈降抗体の認められた3例中2例では同居する過敏性肺臓炎患者にも認められた抗原に対する沈降抗体が陽性であったが, 1例では異なる抗原に対する抗体であった (Table 3)。

3) 呼吸器疾患対照

過敏性肺臓炎以外の呼吸器疾患患者63例では, 1種類の抗原に対して12例 (19.0%), 2種類及び3種類の抗原に対して各々7例 (11.1%), 4種類の抗原に対して1例 (1.6%) と, 63例中27例 (42.9%) で何れかの抗原に対し沈降抗体

が認められた。

4) 健康人対照

健康人対照55例では, 1種類の抗原に対して11例 (20.0%), 2種類の抗原に対して2例 (3.6%), 3種類の抗原に対して1例 (1.8%) に沈降抗体が認められたが, 4種類以上の抗原に対して沈降抗体の認められた例はなく, 55例中41例 (75.0%) では沈降抗体は認められなかった。

2. 沈降抗体陽性症例頻度の検討

検索を行った25種類の抗原中1種類以上に対する沈降抗体が認められた例を陽性とし, 沈降抗体の全く認められなかった例を陰性とする, 陽性症例頻度はそれぞれ, 健康人対照55例中14例 (25.5%), 過敏性肺臓炎患者40例中39例 (97.5%) (*Aspergillus nigar* の症例を除くと100%), 過敏性肺臓炎患者同居家族15例中3例 (20.0%), 呼吸器疾患対照63例中27例 (42.9%) と, 過敏性肺臓炎患者は他の群と比較し, 沈降抗体陽性症例頻度は有意に高く, 過敏性肺臓炎患者同居家族と健康人対照の間には有意な差は認められなかった。 (Fig. 2)

また, 呼吸器疾患対照での疾患別の検討では気管支喘息患者29例中5例 (17.2%), 間質性肺炎19例中14例 (73.7%), PIE症候群9例中5例 (55.5%), DPB6例中3例 (50.0%) に何れかの抗原に対する沈降抗体が認められた。特に器質の変化を伴う呼吸器疾患である間質性肺炎,

Table 3 過敏性肺臓炎患者と同居家族の沈降抗体の対比

	家族 A		家族 B	家族 C	
	母	娘 (父)*	姉 (妹)	娘	(父)
Cephalosporium			+		
Cryptostroma	+	+			
Micropolyspora		(+)	+		+
Pigeon dropping					+
Pullularia			+	(+)	+
Thermoactinomyces	+				+
Trichoderma			+	(+)	
Candida	+				
Paecilomyces			+		
Rhizopus					+
Crypto. neoform.					+
Crypto. terreus	+	+		+	(+)
Tricho. cutaneum	+	+			+

* : ()内は非発症同居家族

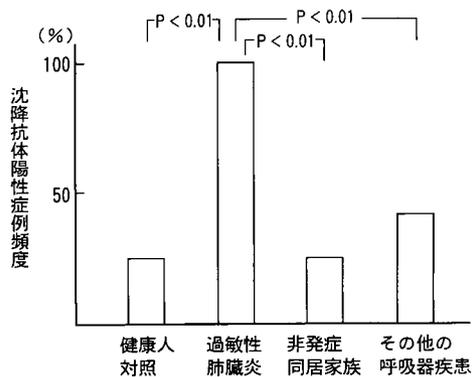


Fig. 2 過敏性肺臓炎, 非発症同居家族, 対照呼吸器疾患と健康人対照における沈降抗体陽性症例頻度を比較した。過敏性肺臓炎においては, ほぼ全例が陽性であり他の群と比べ有意に高率であった。

PIE 症候群, DPB を一括して評価すると34例中22例 (64.7%) に沈降抗体が認められるなど, 気管支喘息の29例中5例 (17.2%) と比較し沈降抗体の出現頻度が1%以下の危険率で有意に高率であった。

3. 平均沈降抗体数の検討

過敏性肺臓炎患者及び対照群における沈降抗体数の検討では平均沈降抗体数はそれぞれ, 健康人対照 0.33 ± 0.63 , 過敏性肺臓炎患者 4.40 ± 2.33 , 過敏性肺臓炎患者同居家族 0.27 ± 0.53 , 呼吸器疾患対照 0.81 ± 1.11 と, 過敏性肺臓炎患者は他の群と比較し, 1%以下の危険率で有意に高い沈降抗体数が認められたが, 過敏性肺臓炎患者同居家族と健康人対照の間には有意な差は認められなかった (Fig. 3)。

4. 沈降抗体陽性率の年齢別の検討

過敏性肺臓炎患者40例及び健康人対照55例において, 年齢別沈降抗体陽性率を検討したところ, 健康人対照では40歳未満で32例中7例 (21.9%), 40歳以上80歳未満で13例中3例 (23.1%), 80歳以上10例中4例 (40.0%) と加齢と共に陽性率が高くなる傾向が見られたが, 過敏性肺臓炎患者では40歳未満15例中15例 (100%), 40歳以上25例中24例 (96.0%) と, 加齢によって沈降抗体陽性率の増加する傾向は認められなかった (Fig. 4)。

5. 抗原別沈降抗体陽性率

1) 過敏性肺臓炎

過敏性肺臓炎患者40例における各抗原別の沈降抗体陽性率を検討したところ, *Cryptococcus terreus* 23例 (57.5%), *Trichosporon cutaneum* 16例 (40.0%), *Cryptococcus neoformans* 16例 (40.0%), *Thermoactinomyces vulgaris* 16例 (40.0%), *Candida albicans* 14例 (35.0%), *Micropolyspora faeni* 11例 (27.5%), *Pullularia pullulans* 11例 (27.5%) の7種類で25%以上の高い陽性率が認められた。

2) 非発症同居家族

過敏性肺臓炎患者同居家族15例における各抗原別の沈降抗体陽性率を検討したところ, *Cryptococcus terreus*, *Trichoderma viride*, *Pullularia pullulans*, *Micropolyspora faeni* の4種類で各々1例 (6.7%) ずつであった。

3) 呼吸器疾患対照

呼吸器疾患対照群63例における沈降抗体陽性率を検討したところ, 5例以上に沈降抗体が認められたのは *Candida albicans* 10例 (15.9%), *Micropolyspora faeni* 6例 (9.5%), *Thermoactinomyces vulgaris* 5例 (7.9%) の順であり, 過敏性肺臓炎に次いで高率であった。

4) 健康人対照

健康人対照55例における沈降抗体陽性率を検討したところ, *Cepharosporium acremonium*,

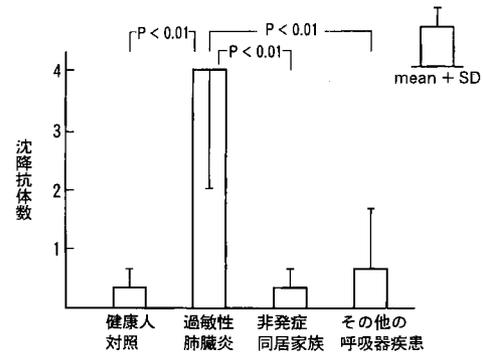


Fig. 3 過敏性肺臓炎, 非発症同居家族, 対照呼吸器疾患と健康人対照における平均沈降抗体数を比較した。過敏性肺臓炎において最も多くの沈降抗体数が検出されており, 他の群と比較して平均沈降抗体数は有意に高値であった。

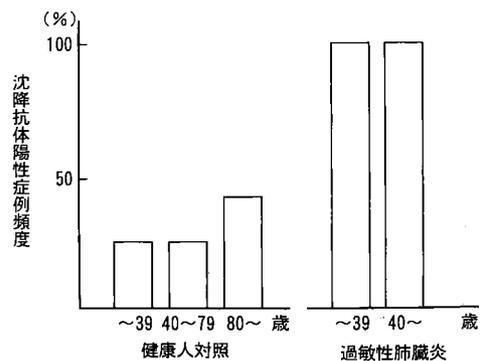


Fig. 4 健康人対照並びに過敏性肺臓炎の年齢別沈降抗体陽性頻度を検討した。健康人対照では高齢者でやや高率に沈降抗体が検出される傾向であったが, 過敏性肺臓炎では年齢による差は認められなかった。

Pullularia pullulans が各々3例(5.5%), *Cryptostroma corticale*, *Thermoactinomyces vulgaris* が各々2例(3.6%)であり, その他の症例については1例(1.8%)のみ陽性であった.

6. 沈降抗体陽性パターンの検討

過敏性肺臓炎患者においては多数の沈降抗体が検出されることが明かとなったが, 複数の抗原に対する沈降抗体が単に各抗原間の共通抗原性によるものか否かを検討するため, 過敏性肺臓炎患者において沈降抗体が高率に陽性となる *Trichosporon cutaneum* (T. cutaneum), *Cryptococcus neoformans* (C. neoformans), *Cryptococcus terreus* (C. terreus) の3種類について, いずれかの抗原に対する沈降抗体陽性の30例を対象として沈降抗体の陽性パターンを検討した. これら3種類の抗原がすべて陽性であったのは9例のみであり, その他の21例は2種類あるいは1種類のみ抗原に陽性であり, 共通抗原性を持つ抗原に対する沈降抗体のような一定のパターンは認められなかった(Table 4).

7. HLA 抗原との関連

HLA 抗原の出現頻度を過敏性肺臓炎患者12例について, 日本人の HLA 分布¹²⁾を対照に比較検討したところ, HLA-A11 抗原が41.7%と対照の17.4%と比較し高い頻度で認められた.

考 察

過敏性肺臓炎の病態は外因性の吸入抗原によって感作された後, 特異抗原を吸入することにより肺局所において起こるIII型およびIV型アレルギー反応によるものであり, その発症には沈降抗体に代表される液性免疫および肺のリンパ球浸潤, 肉芽腫性病変に代表される細胞性免疫の双方が関与していると考えられる. 過敏性肺臓炎が新しい疾患概念として提唱された当初は, その発症原因として吸入抗原に対して血清中に沈降抗体が出現することが重要と考えられ農夫肺症患者¹³⁾¹⁴⁾や鳩飼い病患者¹⁵⁾の特異抗原に対する血清中沈降抗体の検討が行われた. しかしその後, 同一抗原に感作され沈降抗体を持ちながら過敏性肺臓炎を発症しない例のあること¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾が報告された. 血清中の沈降抗体は抗原を吸入することにより感作が成立し, 単に沈降

Table 4 沈降抗体陽性パターン

症例	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cryptococcus terreus</i>	<i>Trichosporon cutaneum</i>
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	-
11	+	+	-
12	+	-	+
13	+	-	-
14	+	-	-
15	+	-	-
16	+	-	-
17	+	-	-
18	+	-	-
19	+	-	-
20	+	-	-
21	-	+	+
22	-	+	+
23	-	+	+
24	-	+	+
25	-	+	+
26	-	+	+
27	-	+	-
28	-	+	-
29	-	-	+
30	-	-	+

Table 5 HLA 抗原の出現頻度(%)

	過敏性肺臓炎	健康人対照		過敏性肺臓炎	健康人対照
A 2	16.7	41.7	CW 1	8.3	26.9
A 11	41.7	17.4	CW 3	33.3	45.8
A 26	33.3	20.8	CW 4	16.7	10.2
A W 24	75.0	63.1	CW 7	33.3	18.7
A W 31	8.3	16.0			
			DR 1	16.7	13.9
B 7	8.3	11.1	DR 2	33.3	33.0
B W 39	8.3	7.2	DR 4	33.3	39.9
B W 44	8.3	12.6	DR 5	8.3	6.4
B W 46	8.3	8.3	DR W 6	16.7	31.0
B W 48	16.7	4.5	DR W 8	33.3	26.2
B W 51	8.3	16.8	DR W 9	25.0	26.2
B W 54	16.7	14.5			
B W 56	8.3	11.1			
B W 60	8.3	12.6			
B W 61	33.3	17.5			

抗体のみが陽性となる状態は実際の過敏性肺臓炎の発症よりも高率に認められると考えられる。また、沈降抗体の存在は過敏性肺臓炎発症において必要条件ではあるが十分条件ではなく、リンパ球を中心とする細胞性免疫が発症の機序に強く関与していると考えられてきた¹⁹⁾²⁰⁾。このような観点から、末梢血リンパ球²¹⁾²²⁾²³⁾ならびに気管支肺泡洗浄により得られた肺局所リンパ球²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾に関する免疫学的な検討は多く報告され、肺局所における感作リンパ球の存在²⁷⁾、抗原特異的あるいは非特異的のサプレッサー T リンパ球機能²⁸⁾²⁹⁾の低下等が、感作された個体が発症するために重要であることが明らかにされてきた。しかしながら、同一環境に生活しているながら暴露された抗原に感作される者と感作されない者が存在し、過敏性肺臓炎を発症するには抗原に感作された沈降抗体陽性者であることが必要である。過敏性肺臓炎発症には抗原に汚染され、抗原暴露を受ける環境の存在と、暴露され吸入する抗原に対する個体の沈降抗体産生能の異常な亢進、並びに細胞性免疫の亢進がそろっていないなければならない。

今回、過敏性肺臓炎患者の血清中に存在する種々の抗原に対する沈降抗体を対照群と比較検討することにより、過敏性肺臓炎患者では対照群に比べ同時に多種類の抗原に対する沈降抗体が認められ、しかもその出現頻度も高く、種々の抗原に対し沈降抗体をつくりやすい状態にあると考えられた。一方で、過敏性肺臓炎の患者環境は通常抗原となりうる種々の真菌による汚染が著明であることも、環境調査から明かである。しかしながら、過敏性肺臓炎患者と同一環境で生活している同居家族においては、健康人対照と同程度の沈降抗体しか認めておらず、過敏性肺臓炎患者において多数の沈降抗体が出現する原因が、単なる環境の汚染によるものではなく、宿主側の免疫応答能異常によって暴露抗原に対する抗体産生能が亢進していることによると推察された。一方、対照呼吸器疾患の内、間質性肺炎、PIE 症候群、DPB は、健康人対照と比較し沈降抗体の陽性率が高値であった。器質的呼吸器疾患の基礎病態が存在することにより吸入抗原の気道におけるクリアランスの低下、

末梢気道肺泡領域の炎症による抗原呈示能の亢進、あるいは抗体産生系の活性化された状態などの要因が関与している可能性が考えられ、経気道抗原感作の機序を考える上でも興味ある成績であった。しかしながら、いずれの対照呼吸器疾患においても沈降抗体の陽性率、沈降抗体数ともに過敏性肺臓炎と比較し低値であり、高率に多数の抗原に対して沈降抗体が認められる過敏性肺臓炎患者では特異な患者環境と共に、経気道暴露抗原に対する免疫異常が存在すると考えられた。また、健康人対照では加齢と共に沈降抗体の陽性率が高率となる傾向が窺われ、加齢に伴う免疫能の変化が影響しているとも思われたが、過敏性肺臓炎症例では各年齢層にわたって同程度に高率であり、沈降抗体出現と年齢との関連は認められなかった。

当初、夏型過敏性肺臓炎において患者血清中に沈降抗体が高頻度に認められることより原因抗原として *C. neoformans* が注目された³⁰⁾。その後、患者環境からの検出頻度、患者血清中の抗体価、吸入誘発試験等の成績から *T. cutaneum* が原因抗原として注目され、*C. neoformans* に対する沈降抗体は *T. cutaneum* との共通抗原性によるとの報告³¹⁾もある。そこで、過敏性肺臓炎患者において沈降抗体検出頻度の高かったこの2種類の真菌と *C. terreus* の3種類の抗原について沈降抗体を検討した。共通する一定のパターンは認められず、夏型過敏性肺臓炎の原因抗原の多様性がうかがわれると共に、過敏性肺臓炎において高率に出現する沈降抗体が単なる共通抗原性に基づくものではないと考えられた。

過敏性肺臓炎発症に関連する遺伝的素因の存在については過敏性肺臓炎患者における HLA 抗原の出現頻度が検討されており、白人鳩飼い病患者において Ritter ら³²⁾の HLA-DR 3, Selman ら³³⁾の HLA-DR 7 の出現頻度が高率であるとの報告があるが、対照群と差を認めないと Rodey らの報告³⁴⁾もある。また、本邦においては夏型過敏性肺臓炎の発症と HLA-DQW 3 との間に弱い相関が認められたとの安藤ら³⁵⁾の報告がある。今回の検討では、過敏性肺臓炎患者における HLA-AII の出現頻度が対照とした日

本人の HLA 分布における出現頻度と比較し推計学的に有意に高率であり、今後さらに地域差も含めた検討を要すると考えられた。また、今回対象とした過敏性肺臓炎患者40例には家族内発症例（いずれも血縁関係）が8例（20.0%）と比較的高頻度に認められている。同居家族の多くは過敏性肺臓炎患者と同一環境で生活しているにもかかわらず発症しておらず、過敏性肺臓炎発症に環境的因子と並んで遺伝的素因が強く関与していることが窺われた。

以上より、過敏性肺臓炎患者が発症に至る機序として、患者環境における多種類の吸入抗原の存在と、暴露された抗原に対し抗体を産生しやすいという免疫応答能異常の関与が示唆された。

結 論

1. 過敏性肺臓炎患者では健康人対照と比較し多数の沈降抗体が高率に検出された。
2. 他の器質的病変を伴う呼吸器疾患患者では

過敏性肺臓炎患者より低率ではあったが健康人対照に比べ沈降抗体出現率が高値であった。

3. 同一抗原暴露環境にある非発症同居家族との比較では、過敏性肺臓炎患者では多数の沈降抗体が高率に検出された。

4. 加齢と共に健康人対照では沈降抗体検出率が高くなる傾向であったが、過敏性肺臓炎患者では一定の傾向を認めなかった。

5. 過敏性肺臓炎患者では対照と比較し HLA-A11 抗原の出現が高率であった。

6. 過敏性肺臓炎発症には環境因子と共に宿主の免疫応答能異常が強く関与していることがうかがわれた。

本稿の要旨は、第37回日本アレルギー学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚なる謝意を表するとともに、直接御指導頂いた多田慎也講師に深謝いたします。

文 献

- 1) 本間作彦, 南 幸論, 松崎道幸, 藤屋秀一, 棟方 充, 西村正治, 中野郁夫, 奥山悠子, 与沢宏一, 寺井継男, 大崎 饒, 村尾 誠: 北海道北部酪農村における農夫肺疫学調査. 日胸疾患会誌 (1979) 17, 775-781.
- 2) 鎌田 等, 斉藤 昇, 高木 浩: 北海道の酪農業者にみられた農夫肺, 肺のびまん性散布性陰影. 日臨 (1974) 32, 146-149.
- 3) 中沢次男, 金谷邦夫, 梅枝愛郎, 笛木隆三, 小林節雄: しいたけ栽培者肺-しいたけ胞子に起因する過敏性肺臓炎一. 日胸臨 (1981) 40, 934-938.
- 4) 金谷邦夫, 中沢次夫, 淡島史佳, 関 健鏗, 豊田武久, 笛木隆三, 小林節雄, 福田玲子: 養蚕関係者にみられた過敏性肺臓炎と思われる1例. アレルギー (1976) 25, 732-737.
- 5) 継 真: バガス病 (Bagassosis) に関する研究. 医療 (1969) 23, 318-330.
- 6) 木村 仁, 鈴木俊雄, 西尾 裕, 山中 晃: セキセイインコ愛玩者にみられたびまん性散布性陰影の1肺生検例. 日胸疾患会誌 (1975) 13, 684-685.
- 7) 町田和子, 浦上栄一, 倉島篤行, 芳賀敏彦, 米田良蔵, 雫本忠市: 2家族で家族内発生した過敏性肺臓炎. 日胸疾患会誌 (1980) 18, 836-836.
- 8) 松井 薫, 宮川トシ, 川幡誠一, 越智規夫: 家族3人の同時発症を含む夏型過敏性肺臓炎の8例. 日胸疾患会誌 (1981) 19, 512-512.
- 9) 清水直樹, 渡辺淳一, 松尾 豊, 竹島正幸, 井上正人, 人見文雄, 人見 泰, 大和人士, 浜家一性, 松島敏春: 夫婦間にみられたクリプトコッカス性過敏性肺臓炎. 日胸臨 (1981) 40, 871-876.
- 10) 田村昌士, 小室 淳, 緒方良二, 村上剛久, 西島康之: 農夫肺の家族内発生. 日胸臨 (1981) 40, 390-397.
- 11) 村尾 誠, 田村昌士, 河合 健, 本間行彦, 滝島 任, 今野 淳, 近藤有好, 山内 晃, 米田良蔵, 近藤康夫, 永井 裕, 影山圭三, 野辺地篤郎, 滝沢敬夫, 岡安大仁, 横山 武, 山本正彦, 三上理一郎, 北谷文彦,

- 泉 孝英, 西本幸男, 岡田泰二, 螺良英郎, 長野 準: 過敏性肺臓炎の臨床的研究. 日胸疾患会誌 (1980) **18**, 373—380.
- 12) 徳永勝士, 十字猛夫: 日本人の HLA 分布. 日臨 (1984) **42**, 335—344.
- 13) Pepys J, Riddell RW, Ctren KM, Clayton YM: Precipitins against extracts of hay and fungi in the serum of patients with farmer's lung. *Acta Allergy* (1961) **16**, 76—77.
- 14) Pepys J, Jenkins PA: Precipitin (F. L. H.) test in farmer's lung. *Thorax* (1965) **20**, 21—35.
- 15) Reed CE, Sosman AJ, Barbee RA: Pigeon bleeder's lung. A newly observed interstitial pulmonary disease. *JAMA* (1965) **193**, 261—265.
- 16) Roberts RC, Zais DP, Emanuel DA: The frequency of precipitins to trichloroacetic acid-extractable antigens from Thermophilic actinomycetes in farmer's lung patients and asymptomatic farmers. *Am Rev Respir Dis* (1976) **114**, 23—28.
- 17) Fink JN, Barboriak JJ, Sosman AJ, Buskosky RJ, Arkins JA: Antibodies against pigeon serum proteins in pigeon bleeders. *J Lab Clin Med* (1968) **71**, 20—24.
- 18) Cormier Y, Belanger J, Durand P: Factors influencing the development of serum precipitins to farmer's lung antigen in Quebec dairy farmers. *Thorax* (1985) **40**, 138—142.
- 19) Caldwell JR, Pearce DE, Spencer C, Leder R, Waldman W: Immunologic mechanisms in hypersensitivity pneumonitis. I. Evidence for cell-mediated immunity and complement fixation in pigeon bleeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* (1973) **52**, 225—230.
- 20) Richerson HB: Acute experimental hypersensitivity pneumonitis in the guinea pig. *J Lab Clin Med* (1972) **79**, 745—757.
- 21) Hansen PJ, Penny R: Pigeon-bleeder's disease. Study of the cell mediated immune response to pigeon antigens by the lymphocyte culture technique. *Int Arch Allergy* (1974) **47**, 498—507.
- 22) Moore VL, Fink JN, Ruff LL, Barboriak JJ, Schlueter DP: Immunological events in pigeon bleeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* (1974) **53**, 319—328.
- 23) Allen DH, Basten A, Williams GV, Woolcock AJ: Familial hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* (1975) **59**, 505—514.
- 24) Paterson R, Wang JLF, Fink JN, Calvanico NJ, Roberts M: IgA and IgM antibody activities of serum and bronchoalveolar fluid from symptomatic and asymptomatic pigeon bleeders. *Am Rev Respir Dis* (1979) **120**, 1113—1118.
- 25) Moore VL, Pedersen GM, Hauser WC, Fink JN: A study of lung lavage materials in patients with hypersensitivity pneumonitis. In vitro response to mitogen and antigen in pigeon bleeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* (1980) **65**, 365—370.
- 26) Schuyler MR, Thigpen TP, Salvaggio JE: Local pulmonary immunity in pigeon bleeder's disease. A case study. *Ann Int Med* (1978) **88**, 355—358.
- 27) Mornex JF, Cordier G, Pages J, Vergnon JM, Lefebvre R, Brune J, Revillar JP: Activated lung lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* (1984) **74**, 719—728.
- 28) Keller RH, Calvanico NJ, Stevens JO: Hypersensitivity pneumonitis in nonhuman primates. I. Studies on the relationship of immunoregulation and disease activity. *J Immunol* (1982) **128**, 116—128.
- 29) Keller RH, Fink JN, Lyman S, Pedersen G: Immunoregulation in hypersensitivity pneumonitis. I. Differences in T-cell and macrophage suppressor activity in symptomatic and asymptomatic pigeon bleeders. *J Clin Immunol* (1982) **2**, 46—54.
- 30) 宮川トシ, 越智規夫, 高橋久雄: 抗クリプトコッカス抗体を持つ過敏性肺臓炎. アレルギー (1978) **27**, 160

—161.

- 31) Shimazu K, Ando M, Sakata T, Yoshida K : Hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. *Am Rev Respir Dis* (1984) **130**, 407—411.
- 32) Ritter C, Sennekamp J, Mollenhauer E, Rosinger N, Niese D, Luttkenhorst M, Baur MP, Stroehmann I : Pigeon breeder's lung association with HLA-DR 3. *Tissue Antigen* (1983) **21**, 374—379.
- 33) Selman M, Teran L, Mendoza A, Camarena A, Cordero E, Lezama M, Rubio HM : Increase of HLA-DR 7 in Pigeon Breeder's Lung in a Mexican Population. *Clin Immunol Immunopathol* (1987) **44**, 63—70.
- 34) Rodey GE, Fink J, Koethe D, Schlueter D, Witkowski J, Bettonville P, Rimm A, Moore V : A study of HLA-A, B, C, and DR specificities in pigeon bleeder's disease. *Am Rev Respir Dis* (1979) **119**, 775—759.
- 35) Ando Y et al : HLA-DQw 3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. *Am Rev Respir Dis* (in press).

**Studies on the pathogenesis of
hypersensitivity pneumonitis**

Koh MAKIMOTO

**Part 2. The examination of precipitating antibodies in patients
with hypersensitivity pneumonitis**

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

The presence of precipitating antibodies has been recognized to be essential for the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis, although the mechanism of this antibody formation is still obscure. Precipitating antibodies were examined in patients with various respiratory disease including hypersensitivity pneumonitis. Patients with hypersensitivity pneumonitis had more precipitating antibodies than patients with bronchial asthma, PIE syndrome and other fibrotic lung diseases. Furthermore, asymptomatic family members of patients with hypersensitivity pneumonitis living in the same environment were shown to have few precipitating antibodies as a normal control. The presence of polluted air containing an antigen such as fungi is necessary but not enough for the antibody formation.

These findings suggest that the high responsiveness of the immune system of the respiratory tract would be important as well as the existence of contaminated air for the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis.