

◎原 著

気管支喘息臨床病型に対する Tリンパ球の関与の検討

御船尚志, 横田 聡, 保崎泰弘, 梶本和宏, 光延文裕, 谷崎勝朗

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

要旨：気管支喘息症例の臨床病型に対するTリンパ球の役割を明らかにするために、気管支肺胞洗浄液中のCD3、CD4、CD8陽性細胞の比率を検討した。

1. Ia：気管支攣縮型におけるCD3陽性細胞は $75.6 \pm 6.52\%$ 、Ib：過分泌型では $75.4 \pm 16.5\%$ 、II：細気管支閉塞型では $61.0 \pm 12.5\%$ であり、いずれの病型においても有意な差は認められなかった。
2. CD4陽性細胞についてはIa型 $47.4 \pm 6.11\%$ 、Ib型 $39.5 \pm 8.70\%$ 、II型 $46.3 \pm 6.91\%$ 、CD8陽性細胞についてはIa型 $28.3 \pm 8.77\%$ 、Ib型 $35.5 \pm 12.3\%$ 、II型 $29.4 \pm 11.5\%$ と過分泌型で他の2病型とは違う傾向を示したが、有意ではなかった。
3. 活性化を示すHLA-DR陽性細胞はCD4、CD8陽性細胞とも気管支攣縮型で高い傾向が認められたが有意ではなかった。以上、今回の検討では各臨床病型間でTリンパ球の関与に明らかな差は見られなかったが、気管支攣縮型に対する活性化型Tリンパ球より強い関与の可能性が示唆された。

索引用語：気管支喘息臨床病型、Tリンパ球、CD4陽性リンパ球、CD8陽性リンパ球、活性化リンパ球

key words : clinical type of bronchial asthma, T-lymphocyte, CD4 + lymphocyte, CD8 + lymphocyte, activated lymphocyte

はじめに

抗原吸入後5-7時間後に出現するlate asthmatic response (LAR)は、immediate asthmatic response (IAR)に比較し、気道狭窄の持続時間が長く、組織学的には気管支平滑筋攣縮、多数の好酸球を中心とする炎症細胞浸潤が認められる粘膜浮腫、気道内分泌物貯留が存在し¹⁾、慢性気管支喘息の病態と類似しており、気管支喘息の重症化、難治化を説明する重要な現象と考えられている。一方、臨床的に見ると発作時の気管支

喘息症例は気管支攣縮型、過分泌型、細気管支閉塞型の3病型に分類され^{2,3)}、このうちより複雑化・難治化した病型と考えられる過分泌型、細気管支閉塞型の病型はLARの病態と一致する部分も多いと考えられる。

LAR出現時には、気管支肺胞洗浄液中にCD3陽性リンパ球(Tリンパ球)の増加が認められる⁴⁾。現在では、気管支喘息の病態は慢性の気道アレルギー炎症と考えられており、リンパ球、好中球、好酸球、肥満細胞などの多くの炎症細胞の関与が認められる⁵⁾。気管支粘膜生検での観察で

は、気道上皮剥離、リンパ球浸潤⁶⁾、好酸球浸潤⁷⁾、肥満細胞の脱顆粒⁸⁾といった所見が認められ、特にCD3陽性リンパ球が喘息患者の気道粘膜に豊富に存在することが明らかになってきている⁹⁾。Tリンパ球からの cytokine が、Bリンパ球からのIgE産生を調節したり、好酸球などの炎症細胞の遊走・活性化を起こすことはよく知られており、抗原吸入後にはCD4陽性リンパ球の肺への集簇が認められる¹⁰⁾。

今回、臨床的に認められる病態と、気管支肺胞洗浄液中のリンパ球の subpopulation との関係について検討したので報告する。

対 象

対象は、当院に入院中の気管支喘息症例13例(男性4例、女性9例、平均年齢47.4才)で、谷崎らの分類に基づいて3病型に分類した。すなわち、I a. 気管支攣縮型：発作時の呼吸困難が主として気管支攣縮によると判断される症例7例、I b. 気管支攣縮+過分泌型：発作時気管支攣縮とともに一日100ml以上の喀痰分泌を伴う症例3例、II. 細気管支閉塞型：発作時の呼吸困難に気管支攣縮と同時に細気管支の閉塞状態が関与していると考えられる症例3例である (Table 1.)。

Table 1. Patient's characteristics

Age (yr)	Sex	IgE ¹⁾	RAST	Skin Test	FVC(ml)	%FVC	FEV1.0(ml)	FEV1.0%	Asthma Type
38	F	20.0	-	-	2260	87.6	1670	73.9	I a
56	F	6893	+	+	2390	108.6	1860	77.8	I a
63	F	1024.6	+	+	1590	71.3	1210	76.1	I a
66	F	102.6	+	+	2330	115.3	1900	81.6	I a
65	F	2419	+	+	1940	90.2	1460	75.3	I a
50	M	35.9	+	+	3080	83.5	1990	64.6	I a
39	M	968	+	+	3610	93.3	2570	71.2	I a
51	F	377	-	+	2590	111.1	1630	65.2	I b
41	F	19.2	-	-	2420	91.3	1750	72.3	I b
52	M	159.6	+	+	3020	91.2	2030	67.2	I b
60	M	509.3	-	-	3450	101.8	2880	83.5	II
46	F	1533.6	-	-	2290	92.0	1940	84.7	II
34	F	18.4	-	-	2150	97.3	1790	83.2	II

¹⁾Serum IgE levels, units per milliliter

方 法

気管支鏡下に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage, 以下BAL) を行った。右中葉に気管支鏡を楔入し、37°Cの生理的食塩水50mlで3回洗

淨し、直ちにシリコン加工したガラス容器に吸引回収した。steel mesh で濾過後、回収液 (BAL fluid, 以下BALF) は、4°C、1200rpm、10分間遠沈し、細胞成分を分離し、総細胞数を算定した。細胞の同定は、塗末標本作製後 May-Giemsa 染色を行い、細胞を500個数え、算定した。リンパ球の subpopulation についてはSRLに依頼し、cytefluorograph を用い、CD3 (T cells), CD4 (T helper/inducer), CD8 (T suppressor / cytotoxic), HLA-DR の比率を算定した。

結 果

1. BALF中の気道遊走細胞

BALF中の気道遊走細胞の総細胞数は、II：細気管支閉塞型においてI a：気管支攣縮型、I b：過分泌型に比べ増加傾向が認められたが、有意ではなかった。細胞分類では、好中球がII型においてI a型、I b型に比して有意に増加していた。リンパ型はI a型で増加傾向を示したが有意な差は認められなかった。好酸球はいずれの病型間にも差は認められなかった (Table 2.)。

Table 2. Composition of cells in BAL fluid

	I a	I b	II
Fluid recovery (%)	41.3±18.2	43.9±11.2	61.2±7.61
Total cells (×10 ⁴ /ml)	17.6±11.2	19.7±11.2	32.8±34.7
Macrophage (%)	70.0±33.6	84.6±8.95	85.7±8.51
(×10 ⁴ /ml)	9.93±7.21	16.0±7.30	29.1±32.0
Lymphocyte (%)	27.6±34.7	13.2±8.13	8.80±6.13
(×10 ⁴ /ml)	7.32±11.0	3.18±3.50	2.20±1.83
Eosinophil (%)	1.77±0.99	1.90±0.95	1.63±2.22
(×10 ⁴ /ml)	0.23±0.18	0.44±0.42	0.25±0.21
Neutrophil (%)	0.61±0.66	0.33±0.12	3.30±1.45
(×10 ⁴ /ml)	0.07±0.06	0.05±0.01	1.07±1.17

2. BALF中リンパ球の subpopulation

BALF中のCD3陽性細胞 (T cell) の比率はI a型、I b型に比べ、II型において低い傾向が認められたが有意ではなかった。CD4陽性細胞はI b型で低い傾向が認められ、逆にCD8陽性細胞はI b型で高い傾向が認められたが、いずれも有意ではなかった (Fig. 1)。CD4 /

CD 8 比は、I b 型でやや低い傾向が認められた (Fig. 2)。CD 4 陽性細胞, CD 8 陽性細胞のうち活性化状態を示す HLA-DR 陽性を示す細胞比率は、CD 4 陽性細胞では I a 型 > I b 型 > II 型であり、CD 8 陽性細胞では I a 型 > II 型 > I b 型で、CD 4, CD 8 ともに I a 型で高い傾向が認められたが有意ではなかった (Fig. 3)。

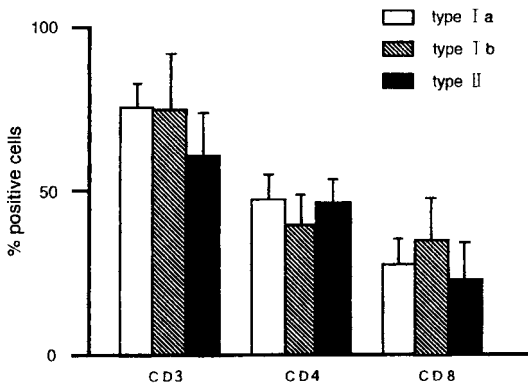


Fig. 1 Lymphocyte subpopulations in BAL fluid

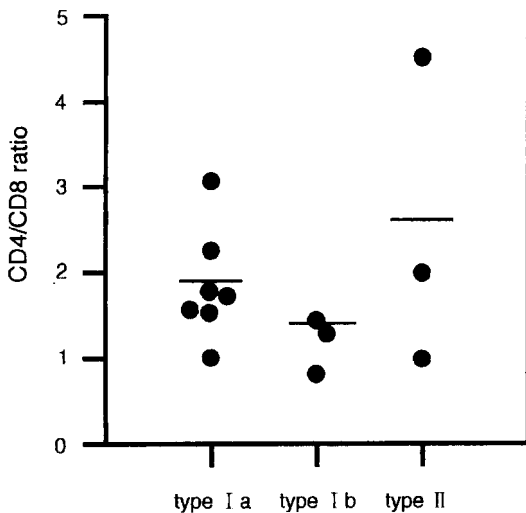


Fig. 2 Comparison of BAL CD 4 / CD 8 ratios among type Ia, type Ib and type II asthmatics

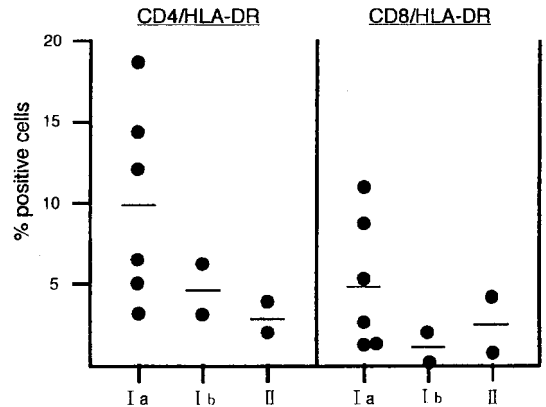


Fig. 3 Distribution of BALF T cell-activation antigens on CD 4 and CD 8 in relation to clinical asthma type

考 察

気管支喘息の急性発作時には末梢血中に活性化Tリンパ球が増加する¹¹⁾。また非発作時に比べ発作時には末梢血中のCD 4 陽性細胞は有意の減少を示す¹²⁾。さらに気管支喘息症例の気道内抗原暴露後には、末梢血中のCD 4 陽性細胞は減少し、肺内へ集簇することが報告され¹³⁾、気管支喘息の病態へのTリンパ球の関与が考えられる。好酸球は強力な炎症細胞であり、種々の mediator を放出し、喘息の病因に重要と考えられるが、活性化CD 4 陽性細胞と好酸球の間には強い相関が認められ¹³⁾、気管支喘息症例の気道炎症に大きく関与する考えられる好酸球をTリンパ球が調節している可能性も考えられる。

本研究では気管支喘息症例の3病型について、Tリンパ球の関与を調べたが、CD 3, CD 4, CD 8 のいずれの細胞も各病型間に有意の差は認められなかった。過分泌型の症例では気道の好酸球が関与し、細気管支閉塞型の症例では好中球が関与していることが示されている¹⁴⁾。好酸球に対する走化性 cytokine は PAF, RANTES, IL-2 など多数存在しリンパ球以外から放出されるものも多い。好中球に対する強力な走化性 cytokine としては Leukotriene B₄ があるがこれは肺胞マクロファージや好中球から放出され¹⁵⁾、リンパ球の関与は少ないものと考えられ、過分泌型、細気

管支閉塞型へのリンパ球の関与は明らかにはし得なかった。しかし、今回の検討では過分泌型、細気管支閉塞型ともに症例数が十分ではないため、さらに十分な検討が必要と考えられる。

近年、アレルギー性の慢性気道炎症が気管支喘息の基本病態と考えられ、気管支攣縮、気道粘膜浮腫、粘液過分泌といった気道の病理的变化に大いに関与していると考えられている¹⁶⁾。しかし、喘息の臨床所見すべてを炎症では説明できるとは言えず、気道過敏性と炎症との関連は明らかではないとする報告もある¹⁷⁾が、気道過敏性を結果的に惹起しうる気道上皮剥離や粘液過分泌に関与すると考えられる好酸球の調節にTリンパ球が関与する可能性は否定できないと考えられる。また、Tリンパ球の活性化は抗原暴露後24時間で出現し¹⁸⁾、Tリンパ球からの cytokine 放出は、急性期ではなく反応の慢性化に関与する可能性も考えられるため、今後重症喘息での詳細な検討が必要と考えられる。

文 献

- O'Byrne PM, Dolovich J, Hargreave FE : Late asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 136 : 740-751, 1987.
- 谷崎勝朗, 周藤眞康, 貴谷 光, 河内和久, 御船尚志, 竹内博泰, 厚井文一, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎 : 気管支喘息の臨床分類とその気道細胞反応の特徴。アレルギー39 : 75-81, 1990.
- 谷崎勝朗, 貴谷 光, 岡崎守宏, 御船尚志, 光延文裕, 古藤直紀, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎 : 気管支喘息の臨床分類—スコア—による診断基準の検討—。アレルギー41 : 489-496, 1992.
- Gerblich AA, Salik H, Schuyler MR : Dynamic T-cell changes in Peripheral Blood and Bronchoalveolar Lavage after antigen bronchoprovocation in asthmatics. 143 : 533-537, 1991.
- Barns, PJ : New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J. allergy Clin Immunol* 83 : 1013-1026, 1989.
- Roche WR, Williams JH, Beasley R, Holgate ST : Subepithelial fibrosis in bronchi of asthmatics. *Lancet* 1 : 520-524, 1989.
- Bousquet J, Chanaz P : Assessment and clinical relevance of eosinophil inflammation in asthma. *N Engl J Med* 373 : 1033-9, 1991.
- Laitinen LA, Heino M, Latinen A, Kava T, Haathela T : Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 131 : 599-606, 1985.
- Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, Frew AJ, Waldlaw AJ, Knowles G, Assoufi B, Collins JV, Durham S, Kay AB : Identification of activated T-lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 142 : 1407-1414, 1990.
- Gerblich A, Campbell AE, Schuler MR : Changes in T lymphocyte subpopulations after antigenic bronchial provocation in asthmatics. *N Engl J Med* 310 : 1349-1351, 1984.
- Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB : T-lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1 : 1129-1132, 1988.
- 谷崎勝朗, 貴谷 光, 御船尚志, 光延文裕, 木村郁郎 : 気管支喘息におけるリンパ球表面マーカー, CD4, CD8およびCD25の変動。医学と生物学 172 : 91-94, 1993.
- Walker C, Kaegi MK, Braun P, Blaser K : Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 88 : 935-942, 1991.
- Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F, Okano T, Honke

- N, Kimura I : A new modified classification of bronchial asthma based on clinical symptoms. *Internal Medicine* 32 : 197-203, 1993.
15. Lundgren JD, Shelhamer JH : Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. *J Allergy Clin Immunol* 85 : 399-402, 1990.
16. Djukanovic R, Roche WR, Elison JW : Mucosal onflammation in asthma. *Am Rev Respor Dis.* 142 : 434-457, 1990.
17. Chapman ID : The relationship between inflammation and hyperreactivity of the airways in asthma. *Clin Exp Allergy* 23 : 168-172, 1993.
18. Bentley AM : Increases in activated T lymphocytes, eosinophils and cytokine mRNA expression for interleukin-5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in bronchial biopsies after allergen inhalation challenge in atopic asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 8 : 35-42, 1993.

T cell subpopulation and asthma classification

Takashi MIFUNE, Satoshi YOKOTA,
Yasuhiro HOSAKI, Kazuhiro KAJIMOTO,
Fumihiko MITSUNOBU and
Yoshiro TANIZAKI

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

To clarify the role of T lymphocyte to patho physiological changls in He aiways, the relationship between T cell subpopulation in BALF and each clinical asthma type were investigated.

The proportion of BALF CD 3 +T cells in

patients with I a : simple bronchoconstriction type was $75.6 \pm 6.52\%$, $75.4 \pm 16.5\%$ in those with I b : hypersecretion type and $61.0 \pm 12.5\%$ in those with II : bronchiolar obstruction type. No significant differences were observed between 3 asthma types. The proportion of BALF CD 4 +T cells and CD 8 +T cells revealed different tendency in patients with type I b, compaired to patients with type I a or type II, but this was not significant. A higher proportion of CD 4 + and CD 8 +T cells in BALF expressing the T cell activation marker HLA-DR was observed in patients with type I a. compared to those with other clinial asthma types. However, these were not significant.