

気管支喘息における カンジダ抗原吸入誘発試験の臨床的検討

— 遅延型気道反応を中心に —

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

猪 木 篤 弘

(平成6年2月22日受稿)

Key words: 難治性喘息, カンジダ抗原, 吸入誘発試験, 遅延型気道反応,
リンパ球幼若化反応

緒 言

気管支喘息は気道過敏性の亢進に基づく広範な可逆性の気道攣縮による呼吸困難発作を特徴とする¹⁾。この様な気道攣縮の機序は、これまで主としてダニ抗原と抗原特異的 IgE 抗体による I 型アレルギー反応が中心とされてきた。この様な IgE を介する機序に基づく小児のアトピー型喘息に対し、成人にみられる喘息においては、しばしば治療抵抗性であり遷延する喘息発作の故に副腎皮質ステロイドホルモン (以下ステロイド) が必要になるなど異なった様相を呈する²⁾ ことが明らかにされている。さらに原因となる吸入抗原についても、ダニ抗原ではなく真菌の中の特にカンジダ抗原が重要³⁾ と考えられ、しかもその病態は IgE - 肥満細胞・好塩基球系 - ヒスタミンの反応よりもむしろリンパ球を中心とする炎症細胞反応すなわち “細胞反応型アレルギー”⁴⁾ に基づくことが想定されている。この様な成人喘息における難治化は喘息治療の重要な課題であり、その機序の解明が必要である。

今回、難治性喘息の病態解明の目的でカンジダ抗原を用いた吸入誘発試験により、即時型、遅発型気道反応と共に遅延型気道反応をも含めて解析し、各種喘息病態との関連について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対 象

1989年1月から1993年7月まで岡山大学第二内科外来を受診または入院した気管支喘息患者に、カンジダ抗原を用いた皮膚反応を実施し即時型、遅発型、遅延型いずれか1つ以上の皮膚反応が陽性であった症例のうちで、各種検査が実施可能であった61例を対象とした。背景因子としては、男性41例、女性20例、年齢中央値44歳(11~80歳)であった。血清 IgE・RIST 値は656.7±1327.5 IU/ml であり、カンジダ IgE・RAST (score≥1) 陽性は15例で、カンジダ IgE・RAST (score≥2) 陽性は12例であった。ステロイド投与中の症例は24例でその投与量は prednisolone 換算平均6.69 mg/day であった。若年発症(<40歳)は29例、中高年発症(≥40歳)は32例で、重症度分類⁵⁾では重症22例、中等症34例、軽症5例であった。各種治療に抵抗し病型診断前の1年以上 prednisolone 換算で1日平均5 mg 以上を服用しているステロイド依存性の難治性喘息は61例中21例であった(表1)。

2. 方 法

1) 皮膚反応

皮膚反応には 10^{-4} のカンジダ抗原液(鳥居薬品社) 0.02 ml を皮内投与し20分、5時間、48時間後にその発赤と硬結の直径を測定して即時型、遅発型、遅延型反応を各々以下の様に判定した。

表1 対象症例背景因子

| | |
|--------------|--------------------|
| 症 例 数 | 61例 |
| 男 女 比 | 41/20 |
| 年 齢 | 中央値44歳(11~80) |
| 発 症 年 齢 | |
| 若 年(<40歳) | 29例 |
| 中 高 年(≥40歳) | 32例 |
| 重 症 度 | |
| 重 症 | 22例 |
| 中 等 症 | 34例 |
| 軽 症 | 5例 |
| 難 治 性 | |
| 難 治 | 21例 |
| 非 難 治 | 40例 |
| 血 清 I g E | |
| R I S T 値 | 656.7±1327.5 IU/ml |
| R A S T 値 | |
| カンジダ score≥1 | 15例 |
| score≥2 | 12例 |

即時型反応は発赤径20 mm 以上または膨疹径 9 mm 以上を陽性とし、遅発型反応、遅延型反応は発赤径10 mm 以上、膨疹径 9 mm 以上を陽性とした。

2) 抗原吸入誘発試験

抗原吸入誘発試験は非発作時に行い、抗原吸入前72時間におけるピークフロー(以下 PEF)の測定を Mini-Wright Peak Flow Meter (Clement Clarke 製)にて行い、日内変動の範囲を決定し、各時間帯における最低値を試験判定の基準値とした。

(1) カンジダ抗原吸入液の作成

今回抗原吸入誘発試験に用いた抗原液は、カンジダ抗原凍結乾燥末(鳥居薬品社)を生理食塩水で希釈して10倍の希釈系列とし、最低濃度 10^{-8} から最高濃度 10^{-4} までとした。

(2) 抗原吸入誘発試験の標準法

抗原吸入誘発試験は「気管支喘息及び過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法」⁵⁾に準じて行ったが、48時間にわたって経過観察を行うために以下のように一部変更を加えた。

最初はカンジダ抗原皮膚反応の閾値濃度から、Devil-biss Model 646 neblizer を用いて5 L/min で2分間吸入させた。吸入後15分にて PEF を

測定し、検査直前の PEF と比較して低下率が20%未満であれば順次濃度をあげて吸入を繰り返し、吸入後15分の PEF が20%以上低下した時点で吸入を中止した。一方、最高濃度2分間吸入後も PEF の低下がなければ、さらに1分間吸入を追加して終了した。抗原吸入後30分、その後は就寝時間まで1時間毎、翌日以降は起床時から就寝時まで2時間毎に48時間まで PEF を測定した。なお就寝中や PEF 測定時間外に喘鳴、呼吸困難等の自覚症状が出現した際には臨時に PEF 測定を行った。

3) 気道反応の判定と抗原吸入誘発試験による分類

(1) 気道反応の判定

抗原吸入後各時点における基準 PEF 値より20%以上の低下を気道反応陽性、20%未満の低下を陰性と判定した。すなわち抗原吸入後1時間以内にピークを示す気道反応を即時型気道反応(immediate asthmatic response: IAR)、3から12時間にピークを示す気道反応を遅発型気道反応(late asthmatic response: LAR)、24時間以降にピークを示す気道反応を遅延型気道反応(delayed asthmatic response: DeAR)とした。測定した PEF が基準 PEF 値より20%以上低下していても抗原吸入試験に先立って測定した PEF 日内変動と比較し日内変動の範囲内であれば陰性と判定した。

(2) 気道反応による症例分類

カンジダ抗原吸入誘発試験により、IAR、LARの有無に関わらず DeAR を認めた症例を DeAR 症例とした。DeAR を伴わず LAR を認めた症例を LAR 症例とし、DeAR および LAR を伴わず IAR のみを認めた症例を IAR 症例とし、有意の気道反応を認めなかった症例を陰性とした。

4) 連用している気管支喘息治療薬剤

治療薬剤に関して可能な症例については吸入試験の標準法に従い、 β -刺激剤、テオフィリン製剤、抗コリン剤、ベクロメサゾン、インターアル及びその類似薬は12時間、抗ヒスタミン剤とステロイド剤(経口、注射)は24時間抗原吸入に先立って投与を中止したが、薬剤中止により発作が出現する症例では可能な限り薬剤を減量

して行った。また抗原吸入後48時間にわたって経過観察を続けることから、中等症以上の症例では薬剤中止による喘息発作出現の可能性が考えられたため、原則としてLAR出現もしくは吸入誘発8時間後より定期薬剤の投与を再開した。なおIAR, LAR, さらにはDeAR自体が強く、呼吸困難を認めた場合、IARには β -刺激剤吸入, LARとDeARには β -刺激剤吸入とテオフィリン製剤の点滴投与を行い、改善が不十分な症例に限りさらに速効性ステロイド剤を投与した。

5) リンパ球幼若化反応

リンパ球幼若化反応は、末梢血から単核球を分離後10% fetal calf serum 加 RPMI-1640にて 1.0×10^6 /ml に調整し、カンジダ抗原を添加培養した。使用したカンジダ抗原液はカンジダ抗原凍結乾燥末(鳥居薬品社)をRPMI-1640にて10 mg/ml に調整し、5, 25, 125倍に希釈したものを用いた。6日間培養後 ^3H -thymidineの取り込みからStimulation index (S.I.)を算出した。

6) 解析方法

各群間の平均値の差の検定にはt検定を用い、P valueは $P < 0.05$ を有意とした。また各群間の百分率の差の検定には原則として χ^2 検定を用い期待度数が5以下の項目を含む場合のみFisherの直接確率計算法を用いた。

結 果

1. カンジダ抗原による皮膚反応の成績

対象とした気管支喘息61例の皮膚反応は即時型、遅発型、遅延型全ての皮膚反応陽性15例、即時型のみ陽性12例、即時型と遅発型陽性3例、即時型と遅延型陽性6例であった。さらに遅発型のみ陽性2例、遅発型と遅延型陽性6例であり、遅延型皮膚反応のみ陽性は17例であった。

2. カンジダ抗原吸入誘発試験の成績

吸入誘発試験を実施した全例の結果を示す(表2)。今回のカンジダ抗原吸入誘発試験において何らかの気道反応を呈したのは61例中26例(42.6%)であった。各気道反応別の区分では、単独の気道反応を認めた症例はIAR 2例, LAR 12例, DeAR 4例であった。一方複数の気道反応

を認めた症例はIAR+LAR (dual asthmatic response : DAR) 1例, LAR+DeAR 5例, IAR+LAR+DeAR 2例であった。従って、全体でDeARは11例に認められた。

3. DeARの典型例

DeAR群のうち2例の吸入誘発試験の経過を、PEFの日内変動と比較して呈示する(図1, 2)。

症例1, 62歳男性。発症年齢は55歳でprednisolone 5 mg/day内服中の重症、難治性喘息であり、誘発試験の判定はIAR(-), LAR(+), DeAR(+)であった(図1)。カンジダ抗原液 10^{-7} から吸入を開始し、最高濃度 10^{-4} を3分間吸入して終了した。IARは認めなかったが、吸入

表2 カンジダ抗原吸入誘発試験結果

| 症例 | 性別 | 年齢 | 気道反応 | | |
|----------------|----|----|------|-----|------|
| | | | IAR | LAR | DeAR |
| 1 | M | 41 | + | + | + |
| 2 | M | 58 | + | + | + |
| 3 | M | 57 | - | + | + |
| 4 | M | 62 | - | + | + |
| 5 | M | 48 | - | + | + |
| 6 | F | 37 | - | + | + |
| 7 | F | 75 | - | + | + |
| 8 | M | 60 | - | - | + |
| 9 | F | 65 | - | - | + |
| 10 | M | 37 | - | - | + |
| 11 | M | 57 | - | - | + |
| ----- | | | | | |
| 12 | M | 32 | + | + | - |
| 13 | M | 44 | - | + | - |
| 14 | M | 46 | - | + | - |
| 15 | M | 43 | - | + | - |
| 16 | M | 69 | - | + | - |
| 17 | F | 52 | - | + | - |
| 18 | M | 45 | - | + | - |
| 19 | M | 60 | - | + | - |
| 20 | F | 42 | - | + | - |
| 21 | F | 44 | - | + | - |
| 22 | F | 53 | - | + | - |
| 23 | M | 55 | - | + | - |
| 24 | F | 70 | - | + | - |
| ----- | | | | | |
| 25 | M | 48 | + | - | - |
| 26 | F | 44 | + | - | - |
| ----- | | | | | |
| 症例 27~61 (35例) | | | - | - | - |

後約4時間でPEFが著明に低下(最大40%)し、以後就寝までPEFの低下は持続した。なお定期の薬物療法は、LARの出現を確認した抗原吸入後5時間目から再開した。翌日は著変を認めなかったが、44時間後より再び呼吸困難発作を伴うPEFの著明な(最大30%)低下が観

察され、 β -刺激剤の吸入とテオフィリン点滴に加え即効性ステロイド剤の投与が必要であった。

症例2, 60歳男性。発症年齢は51歳で、症例1と同様にprednisolone 5 mg/day内服中の重症、難治性喘息であり、誘発試験の判定はIAR(-), LAR(-), DeAR(+)であった(図

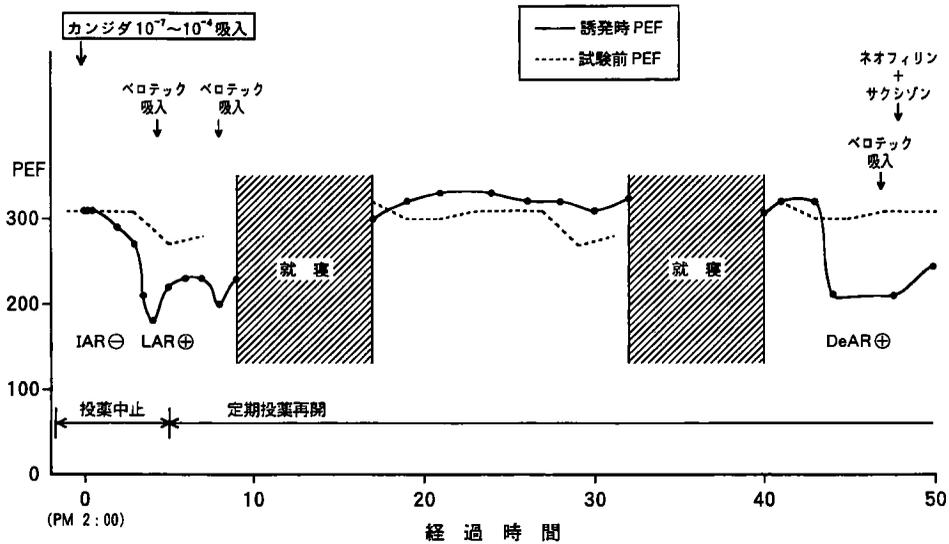


図1 症例1, 62歳男性。発症55歳, 重症難治性喘息, Prednisolone 5 mg/day内服中。PEFはカンジダ抗原液吸入後約4時間後より最大40%低下し就寝まで持続した。翌日のPEFは基準値と差を認めなかったが、44時間後より再び最大30%の低下が認められ、LAR陽性、DeAR陽性と判定した。

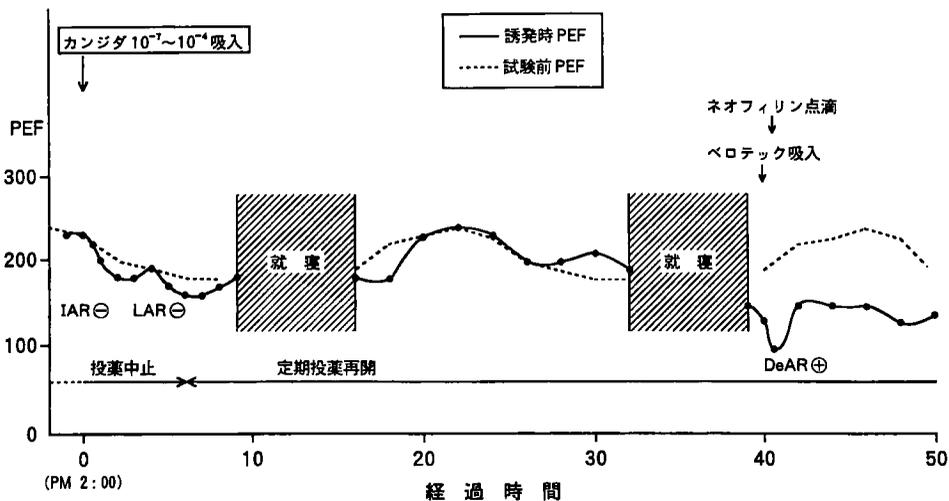


図2 症例2, 60歳男性。発症51歳, 重症難治性喘息, Prednisolone 5 mg/day内服中。カンジダ抗原液吸入後PEFは基準値と差を認めなかったが、約40時間後に最大50%低下し喘息発作が出現し、DeAR単独陽性と判定した。

2). カンジダ抗原液 10^{-7} から吸入を開始し最高濃度 10^{-4} を3分間吸入して終了した。その後 PEF の低下は見られなかったが、抗原吸入後約40時間で明らかに低下(最大50%)して喘息発作が出現した。 β -刺激剤の吸入とテオフィリン点滴投与を行って発作は消失したが、その後も PEF の低値が続いた。

4. 気道反応と背景因子の関連

1) 発症年齢

各気道反応別発症年齢の検討では、陰性群 33.5±19.7歳, IAR 群29歳, LAR 群41.9±10.7歳, DeAR 群47.9±13.5歳で、陰性群に比較し、DeAR 群の発症年齢が有意に高かった ($P < 0.05$)。また各気道反応別に中高年発症群と若年発症群の比率を検討した。その結果、陰性群35例では中高年発症が15例(42.9%), IAR 群では2例とも若年発症であり、LAR 群では中高年発症が13例中9例(69.2%), DeAR 群では11例中8例(72.7%)であり、陰性群に比較し LAR 群、DeAR 群に中高年発症が多い傾向があった(図3)。

2) 難治性との関連

各気道反応と難治性喘息との関連を検討した。その結果、難治性喘息症例は陰性群35例中9例(25.7%), IAR 群では2例中1例(50%), LAR 群では13例中4例(30.8%), DeAR 群では11例中7例(63.6%)であり、DeAR 群では陰性群に比較して有意($P < 0.05$)に難治性喘息患者が多く認められた(図4)。

3) 皮膚反応との関連

各気道反応と皮膚反応との関連を検討した。その結果、即時型皮膚反応は陰性群35例中23例(65.7%), IAR 群2例中2例(100%), LAR 群13例中6例(46.2%), DeAR 群11例中5例(45.5%)に各々認め IAR 群、陰性群で高率に陽性であった。また遅発型皮膚反応は陰性群35例中11例(31.4%), IAR 群2例中1例(50%), LAR 群13例中7例(53.8%), DeAR 群11例中6例(54.5%)であり、DeAR 群、LAR 群でやや高率であった。遅延型皮膚反応は陰性群35例中21例(60%), IAR 群2例中2例(100%), LAR 群13例中11例(84.6%), DeAR 群11例中10例(90.9%)であり、陰性群以外は各群とも

高率に陽性であった(図5)。

5. 血清 IgE 抗体との関連

1) 血清総 IgE 抗体

各気道反応と血清 IgE・RIST 値との関連を検討した。その結果、陰性群 508 ± 1096 IU/ml, IAR 群 1136 IU/ml, LAR 群 1219 ± 2100 IU/ml, DeAR 群 428 ± 920 IU/ml であり、IAR 群, LAR 群に比べ DeAR 群でやや低値の傾向であった(図6)。

2) 抗原特異的 IgE 抗体

各気道反応とカンジダ特異的 IgE・RAST との関連を検討した。その結果、score 1 以上を陽性とした場合、陰性群35例中6例(17.1%), IAR 群2例中2例(100%), LAR 群13例中4例(30.8%), DeAR 群11例中3例(27.3%)が陽性であり、IAR 群についてのみ陰性群と比べ有意差を認めた ($P < 0.05$) (図7)。なお score 2 以上を陽性とした場合でも IAR 群は陰性群に比べ陽性例が多い傾向にあったが、その他の群間には差は認めなかった。

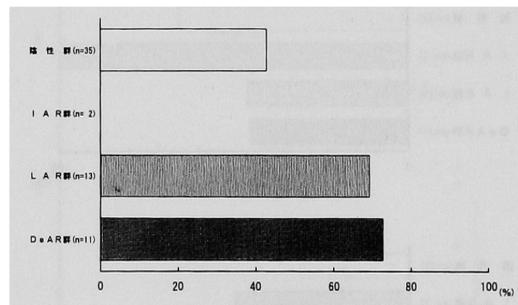


図3 各気道反応群における中高年発症の比率、陰性群に比べ LAR 群、DeAR 群において高率であった。

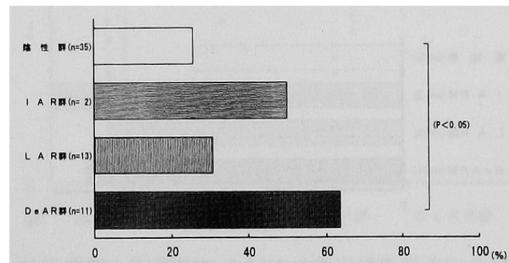


図4 各気道反応群における難治性喘息症例の比率、DeAR 群は陰性群に比べ有意($P < 0.05$)に高率であった。

方法等の条件も一定ではない。そのため結果をそのまま比較することはあまり意味がないと考えられる。

一方、今回の検討では従来より報告されている IAR, LAR の気道反応よりさらに遅れて、24時間以降に出現する気道反応を認め DeAR とした。Pelikan¹⁶⁾は吸入抗原や対象患者の背景因子等の詳細は不明であるが、抗原吸入誘発試験により LAR よりさらに遅れて出現する気道反応を認め delayed asthmatic response として報告している。今回の検討では61例中11例(18.0%)に DeAR を認め Pelikan の報告における17%とほぼ同程度の陽性率であった。また今回 DeAR 群の中に IAR+LAR+DeAR 型あるいは LAR+DeAR 型以外に DeAR 単独型が4例含まれていたことから IAR, LAR とは独立した気道反応であると考えられた。

DeAR 群の発症年齢は陰性群に比較して有意に高く、中高年発症は72.7%であり LAR 群における69.2%と共に IAR 群、陰性群に比べ高率であった。難治性との関連では DeAR 群に占める難治群の割合は63.6%で陰性群25.7%に比較して有意に高率であり、IAR 群、LAR 群と比べても高率であった。従ってカンジダ抗原による吸入誘発試験における DeAR の出現は中高年発症型難治性喘息²⁾の成立と密接に関連すると考えられた。

気道反応とカンジダ皮膚反応との関連については、DeAR 群における遅延型皮膚反応の陽性が90.9%と高率であった。しかしながら各群とも60~100%と比較的高率に遅延型皮膚反応が出現しており、カンジダ抗原による DeAR と遅延型皮膚反応との関連は明らかではなかった。

カンジダ特異的 IgE・RAST 値による検討では、DeAR 群は他群に比較し有意な陽性率の上昇はなかった。月岡¹⁷⁾によれば、カンジダ抗原吸入誘発試験陽性群における特異的 IgE・RAST 陽性率 (score \geq 2) は13.3%と低率であり、IAR, LAR との関連の検討では差が認められていない。近藤ら¹⁸⁾は、小児を対象としたカンジダ抗原吸入誘発試験による検討で、特異的 IgE・RAST 陽性率が IAR 陽性群は陰性群に比較して有意に高かったが、IAR 陽性群と LAR 陽性

群との間には有意差はなかったとしている。

難治性気管支喘息患者に対する気管支肺胞洗浄法 (以下 BAL) による肺局所のリンパ球の検討¹⁹⁾²⁰⁾では、カンジダ抗原に対するリンパ球幼若化反応が亢進しており、この時の IL-2 産生の亢進も報告されている。また重症難治性喘息患者の末梢血リンパ球もカンジダ抗原刺激により IL-2 産生²⁰⁾ならびに好中球遊走活性 (NCA) が亢進し、IL-2 産生能と有意に相関すること²¹⁾も報告されている。吸入されたカンジダ抗原に対するリンパ球、マクロファージ系の免疫応答により種々のサイトカインが産生され、これにより好中球、好酸球が肺局所に遊走し、ロイコトリエンをはじめとする各種ケミカルメディエーターが放出される。木村の提唱する“細胞反応型アレルギー”に基づいて難治性喘息が引き起こされる機序が推定される。

カンジダ抗原に対するリンパ球幼若化反応と気道反応の関連では、いずれかの気道反応陽性の群では気道反応陰性群や健康人対照に比べ、リンパ球幼若化反応が亢進していた。さらに各気道反応別に比較してみると、DeAR 群では陰性群や IAR 群に比較して有意に亢進しており、また LAR 群に比較しても高値の傾向があった。従って DeAR の発現機序に、リンパ球を中心とする免疫異常の関与が強く示唆された。

木村²⁾は、ステロイド依存性喘息で特に中高年になって発症する血清 IgE 値の低い一群の症例があり、III型・IV型アレルギー反応に基づく前述の“細胞反応型アレルギー”と称すべき病態を背景に発症する中高年発症型難治性喘息 (Late onset intractable asthma : LOIA) の独立性を提唱している。今回の成績からカンジダ抗原により誘発される DeAR が、LOIA の成立機序に重要な役割を担うことが明らかになった。

結 論

今回難治性喘息の病態を解明する目的で、カンジダ皮膚反応陽性の気管支喘息61例にカンジダ抗原吸入誘発試験を行い以下の結果を得た。

1. 従来報告されていた気道反応 (IAR, LAR, IAR+LAR) 以外に24時間以降に出現す

る遅延型気道反応 (DeAR) を11例 (18.0%) に認めた。

2. DeAR 群には他の気道反応群, 陰性群に比べ中高年発症者, 難治性喘息が多かった。

3. 遅発型皮膚反応は LAR 群と共に DeAR 群でやや高率であり, 遅延型皮膚反応は陰性群以外いずれの群でも高率に陽性であった。

4. DeAR 群では血清 IgE・RIST値は他の気道反応群に比べやや低値の傾向であった。カンジダ特異的 IgE・RAST は陰性群や LAR 群との間に差を認めなかった。

5. カンジダ抗原によるリンパ球幼若化反応

は LAR 群と共に DeAR 群において亢進していた。

以上よりカンジダによる DeAR は喘息の重症難治化と密接な関係が有り, その機序としていわゆる細胞反応型アレルギーの関与が強く示唆された。

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の謝意を表すると共に直接御指導を賜った高橋清講師, 多田慎也講師に深謝いたします。なお, 本論文の要旨は, 第4回日本アレルギー学会春季臨床大会において発表した。

文 献

- 1) American Thoracic Society : Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* (1962) **85**, 762.
- 2) 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 —. *日本胸部疾患学会雑誌* (1983) **21**, 181—182.
- 3) 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.
- 4) 山村雄一, 光井庄太郎, 須藤守夫, 滝島 任, 小林節雄, 根本俊和, 熊谷 朗, 富岡玖夫, 石崎 達, 牧野 莊平, 川上保雄, 宮本昭正, 村中正治, 可部順三郎, 谷本晋一, 堀内淑彦, 信田隆夫, 伊藤和彦, 三宅忠夫, 岩倉 盈, 高納 修, 八倉隆保, 塩田憲三, 浜田朝夫, 松田昌子, 中島重徳, 木村郁郎, 西本幸夫, 城 智彦, 螺良英郎, 長野 準, 吾郷晋浩 : 日本アレルギー学会成人気管支喘息重症度判定基準委員会決定事項. *アレルギー* (1983) **32**, 1186—1199.
- 5) 牧野莊平, 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 : 気管支喘息及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.
- 6) Lowell FC and Schiller IW : Measurement of changes in vital capacity as a means of detecting pulmonary reactions to inhaled aerosolized allergenic extracts in asthmatic subjects. *J Allergy* (1948) **19**, 100—107.
- 7) 宮本昭正 : 喘息患者に於ける皮膚反応, 目反応, 並びに誘発試験の臨床的価値とその相関性. *アレルギー* (1960) **9**, 968—974.
- 8) Kelly CA and Gibson GJ : Relation between FEV_{1.0} and peak expiratory flow in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* (1988) **43**, 335—336.
- 9) Lebowitz MD : The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory diseases. *Pediatr Pulmonol* (1991) **11**, 166—174.
- 10) Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ and Dijkman JH : Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* (1992) **47**, 162—166.
- 11) 龍島 任 : 喘息の診断と管理のための国際委員会報告(日本語版), ライフサイエンス出版, 東京 (1992) pp 23—27.
- 12) 朱 博光 : 小児気管支喘息における抗原吸入誘発試験の再現性に関する検討. *アレルギー* (1985) **34**, 843—853.
- 13) Pepys J, Faux JA, Longbottom JL, McCarthy DS and Hargreave FE : *Candida albicans* precipitins

- in respiratory disease. *J Allergy* (1968) **41**, 305—318.
- 14) Itkin IH and Dennis M : Bronchial hypersensitivity to extract of *Candida albicans*. *J Allergy* (1966) **37**, 187—194.
 - 15) 月岡一治, 中俣正美, 広野 茂 : カンジダ喘息発症機序に関する研究. 第五報 他の真菌及びハウスダストによる気管支喘息との比較. *アレルギー* (1987) **36**, 1047—1053.
 - 16) Pelikan Z : Delayed asthmatic response (DAR) and its pharmacologic modulation. *Agents Actions Suppl* (1990) **31**, 49—54.
 - 17) 月岡一治, 中俣正美, 広野 茂 : カンジダ喘息の発症機序に関する研究. 第4報 カンジダに対する IgE 抗体, 凝集抗体, 沈降抗体と喘息重症度および吸入誘発病型との関連. *アレルギー* (1987) **36**, 902—908.
 - 18) 近藤 久, 鶴田光敏, 早川洋一, 中原 務, 津田こずえ, 宮田隆夫, 矢崎雄彦, 肥田康俊, 宇理須厚雄, 鳥居新平, 近藤 謙 : 小児カンジダ喘息に対する臨床的検討. *アレルギー* (1984) **33**, 381—388.
 - 19) 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 液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**, 779—789.
 - 20) 宮川秀文 : 重症難治性喘息におけるⅣ型アレルギー反応に関する研究. 第1編 カンジダ抗原による末梢血中及び BALF 中リンパ球の interleukin 2 (IL-2) 産生能の検討. *岡山医誌* (1988) **100**, 565—575.
 - 21) 宮川秀文, 難波一弘, 白石高昌, 名部 誠, 榎本 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 — カンジダ抗原による IL-2 産生能と好中球遊走活性 — . *アレルギー* (1988) **37**, 12—18.

**Clinical studies on inhalation provocation test of
Candida antigen in bronchial asthma**

Atsuhiro INOKI

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Various allergic mechanisms participate in the reversible bronchospasms of an asthma attack. *Candida albicans* was suspected as the causative antigen in late-onset and severe intractable asthma. In this study, inhalation provocation test was performed with *Candida* antigen to evaluate the asthmatic responses of asthmatic patients with positive skin reaction to *Candida* antigen. More than 20% decrease in peak flow after antigen inhalation was considered an asthmatic response and such responses were classified as immediate (IAR), late (LAR) or delayed (DeAR) depending on the time course after antigen inhalation.

Provocation tests induced asthmatic responses in 26(42.6%) patients and 11(42.3%) showed DeAR. Eight of the 11 patients with DeARs had late onset asthma and 7 patients had intractable asthma. Furthermore, patients with DeAR showed higher lymphocyte responses to *Candida* antigen than those with IAR or LAR. These data indicate that EeAR to *Canidia* antigen plays an important role in the pathogenesis of severe intractable asthma.