

難治性喘息の発症病態に関する研究

第 1 編

難治性喘息の臨床的検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

中 山 堅 吾

(平成 4 年 2 月 6 日受稿)

Key words : intractable asthma, Candida, IgG, neutrophil, transbronchoscopic lung biopsy

緒 言

気管支喘息は、広汎な気道の狭窄にもとづく可逆性の呼吸困難発作を臨床的な特徴とする、比較的予後良好な疾患であると考えられてきた。しかし、近年、特異的、非特異的治療法はもとより対症療法に長足の進歩の認められているにもかかわらず、重篤な発作を繰り返し、時には死に至る様な難治性喘息症例の対策が問題となっている¹⁾。かかる難治性喘息の概念は、Peshkin and Taft²⁾が最初に問題提起し、「重症通年性の喘息で入院を必要とし、種々のアレルギー学的治療を施行しても反応しないもの」と定義した。その後、Bernstein³⁾らも同様の提唱をしている。一方、本邦においては根本⁴⁾、光井⁵⁾らによって難治性喘息の定義が述べられているが、1973年に日本アレルギー学会総会において、「難治性喘息とは、通常の治療では改善されず、またステロイド剤を用いなければ日常生活ができない重症通年性の気管支喘息⁶⁾」と定義づけられた。これらの難治性喘息は、中高年に初発するいわゆる“late onset asthma”⁷⁾に多くみられ、アトピー型喘息を代表とする小児期発症の“early onset asthma”とは異なった病態が考えられている。

近年、喘息の死亡率は、ステロイド剤の使用法の工夫と各種治療薬の発達により、一時期に比べ年間1.0%以下¹⁾とやや減少傾向にあるにもかかわらず、非アトピー型の late onset asthma

においてその割合は高く⁸⁾、特に難治性喘息では年間3.0%¹⁾と高率である。しかるに今だその病態に関する詳細な報告は少なく、従って難治性の予測、管理、治療に際してその病態を解明することは急務であると考えられる。かかる観点から難治性喘息の病態を明らかにする目的で、本編では喘息について難治性喘息、非難治性喘息別にその臨床像、アレルギー学的並びに免疫組織学的所見を検討した。

対 象 と 方 法

対象には当科外来へ通院中または入院中の気管支喘息患者のうち、難治性喘息の検討を目的に、一応各種基礎的検討を行い得た計60例(男性33例、女性27例、年齢分布:17歳~71歳、平均年齢:33.9歳、発症年齢:平均26.7歳、罹病期間:平均15.8年)を用いた。このうち目的の難治性喘息は27例で、一方対照とした非難治性喘息は33例で、これら2群の患者背景は Table 1 の如くである。なお、難治性喘息及び対照となる非難治性喘息の基準は以下の如くとした。

難治性喘息:各種治療に抵抗し、病型診断前の1年以上 prednisolone 換算で1日平均で5 mg以上を使用している、いわゆるステロイド依存性喘息患者。

非難治性喘息:上記規定に該当しない症例であるが、本編ではステロイドの使用歴がなく軽症~中等症で、しかもアトピー型喘息患者を対

Table 1 Characteristics of the bronchial asthmatics

	Intractable asthmatics		Non-intractable asthmatics	
Number	27	♂13 ♀14	33	♂20 ♀13
Age (mean)	26-71 (51.2)		17-66 (28.6)	
Onset (mean)	7-66 (33.6)		5-31 (19.7)	
Duration	1-57 (17.2)		1-43 (14.4)	

象とした (Table 1)。

次に臨床的並びに基礎的検討項目を以下の如き方法で行った。

1. 発作の季節性

初診時からの発作状況、問診等より発作型と持続型、季節性と通年性発作型に分類した。

2. 気道感染と喘息発作との関連

上記と同様、発作状況、問診及び臨床検査成績より検討した。

3. アレルギー学的検討

1) 皮膚反応試験

8種類のアレルゲンエキスを (ハウスダスト、ソバ、絹、ブタ草、カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリア、クラドスポリウム) の皮膚反応試験を行い、ハウスダスト及びカンジダの即時型陽性群並びに遅発、遅延型皮膚反応陽性群、又、全ての陰性群の3群に分類した。

2) 血清 IgE 値

総 IgE 値は RIST 法により測定し、また抗原特異的 IgE 抗体は、喘息の代表的な吸入抗原であるハウスダストと、重症喘息との関連性が想定されている真菌類を代表してカンジダを選び、RAST 法により測定した。なお、ハウスダストは RAST score 2+以上、カンジダは 1+以上を陽性とした。

3) 沈降抗体

Longbottom, Pepsy らの方法⁹⁾に準じた免疫拡散法を用いて、今回はカンジダについてのみ測定した。

4) 抗ヒト免疫グロブリンに対する反応好塩基球出現率 (direct count of reactive basophils, 以下 DCRB)

木村らの方法¹⁰⁾¹¹⁾により、患者末梢血に抗ヒト IgE 及び抗ヒト IgG 血清を添加し、洋梨状を呈する好塩基球の出現率を算出した。

4. 末梢血白血球分類

May Giemsa 染色塗抹標本より好酸球、好中球百分率を算出した。

5. 気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid, 以下 BALF) の細胞成分

教室の竹山らの方法¹²⁾に準じて得られた BALF の出現細胞比率を、難治性喘息と非難治性喘息別に検討した。

6. 肺機能検査

努力呼出曲線から、%肺活量、1秒率の他に、細気管支領域の変化を見る目的で、 $\dot{V}_{25}$ についても検討を行った。なお $\dot{V}_{25}$ は、日本胸部疾患学会肺生理専門委員会の提案¹³⁾する、予測値に対する百分率、すなわち % $\dot{V}_{25}$ を算定して比較検討した。

7. 胸部レ線所見

立位平面の胸部 X-P 上、血管又は気管支陰影と不連続で肉眼的に認識可能な範囲の孤立性の微細粒状影、すなわち micronodular shadow¹⁴⁾の有無について検討した。

8. 気管支肺生検所見

経気管支肺生検法 (transbronchoscopic lung biopsy¹⁵⁾, 以下 TBLB) により右肺の B₉あるいは B₁₀ 入口部や、B₉あるいは B₁₀ の分岐部から気管支粘膜と、右肺の B₉あるいは B₁₀ の細気管支・肺胞組織を採取し、そのホルマリン固定一パラフィン切片を Hematoxylin-Eosin 染色し、光学顕微鏡下で観察した。今回は教室の原田の分類¹⁶⁾に従い、区域気管支領域及び細気管支・肺胞領域についての組織学的異常所見の出現率を検討した。

結 果

1. 発作の季節性

喘息症例を発作の持続性による分類で比較すると、難治性喘息症例 (以下難治群) は全例発作持続型であったが、非難治性喘息症例 (以下非難治群) では発作持続型は 8% と少なく、逆に発作型の喘息は 92% と高率であった。次に発作の時期による分類では難治群は 95% が通年性であったが、非難治群では逆に 89% が季節性の喘息であった (Fig. 1)。

2. 気道感染と喘息発作との関連

気道感染症により喘息発作が誘発され易い症

例は、難治群では90%と高率であり、発作の誘因として気道感染の重要性が示された。そこで発作中高頻度に膿性痰を認める症例を検討したところ、難治群では約半数の47.6%に認められた。さらに末梢血白血球数及び好中球数については、難治群では白血球数は8,400であったが、好中球は73.0%と高率であった (Table 2)。

3. アレルギー学的検討

1) 皮膚反応試験

アトピー型喘息の病因として最も普遍的と考えられているハウスダストと、非アトピー型重症喘息との関連が想定されているカンジダにつ

いて検討を行った。まずハウスダストの即時型皮膚反応陽性率は、難治群では40.9%であったが、非難治群では95.8%の高い陽性率であった。又、カンジダは難治群では55.0%、非難治群では46.3%と有意な差は認められなかった。

次に、ハウスダストの遅発、遅延型皮膚反応を呈したのはごく少数例であった。またカンジダの遅発・遅延型皮膚反応は、難治群が20.8%に比し非難治群は5.0%と低率であった。

一方、今回実施した8種類の即時型皮膚反応が、全て陰性であった症例は難治群では20.0%に認められたが、非難治群では7.1%と低率であった (Fig. 2)。

2) 血清 IgE 値

総 IgE 値は難治群では 439 ± 492 IU/ml と比較的低値であったが、非難治群ではアトピー型喘息を主な対象としたこともあり、 2197 ± 2425 IU/ml と著明高値を呈した (Fig. 3)。

さらに抗原特異的 IgE 抗体を検討したところ、ハウスダストの RAST score 陽性率は難治群では28.4%と低率であったが、非難治群では陽性率91.2%と高率であった。また、カンジダの RAST score について検討すると、その陽性率は難治群で36.1%、非難治群33.2%とほぼ同等の結果であった (Fig. 2)。

3. 沈降抗体

カンジダ抗原に対する沈降抗体は難治群では33.3%と、非難治群の15.0%に比べ高い陽性率を認めた (Fig. 2)。

4) direct count of reactive basophils (DCRB)

抗ヒト IgE 及び抗ヒト IgG を添加した際の反応好塩基球を指標に喘息病態を検討したところ、抗ヒト IgE に対する反応好塩基球出現率は、

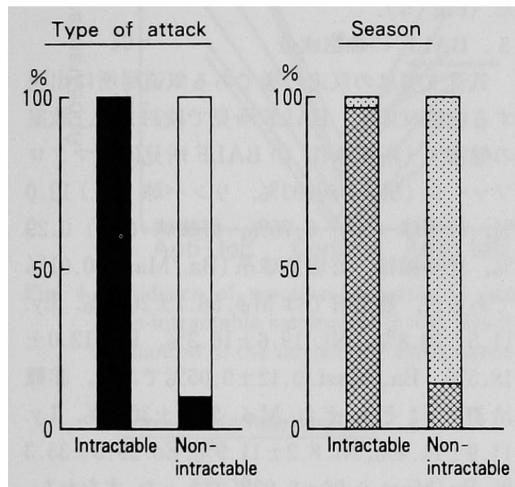


Fig. 1 Type and season of asthmatic attack in the intractable (n=27) and the non-intractable asthmatics (n=33). Type of attack was classified by continuous (■) and sudden (□) type attack, and seasonality was perennial (▨) and seasonal (▤) type attack. Allmost all of the intractable asthmatics had continuous and perennial asthma.

Table 2 Correlation between respiratory infection and induction of asthmatic attack

Type of asthma	Respiratory infection	Purulent sputum	WBC	Neutrophil
Intractable asthmatics (n=27)	90%	47.6%	8400±1566	73.0±11.4
Non-intractable asthmatics (n=33)	28	6.3	7013±228.7	52.0±10.3

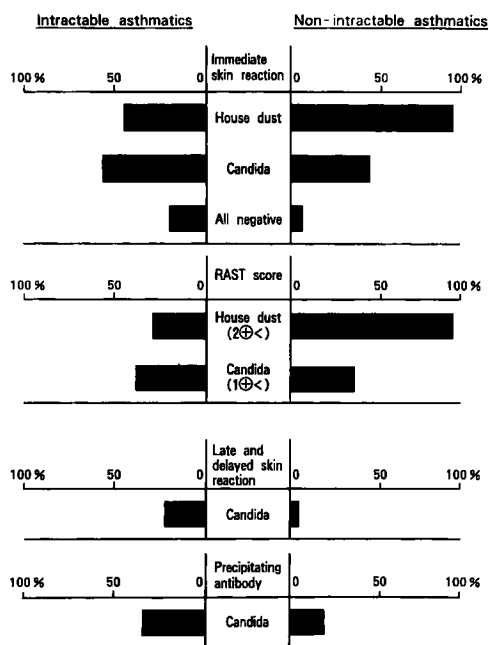


Fig. 2 Laboratory findings for allergic examination in the intractable ($n=27$) and the non-intractable asthmatics ($n=33$). The positive immediate skin reaction and IgE RAST score to house dust allergen was frequently observed in the non-intractable asthmatics. The positive late and delayed skin reaction and precipitating antibody was frequently observed in the intractable asthmatics.

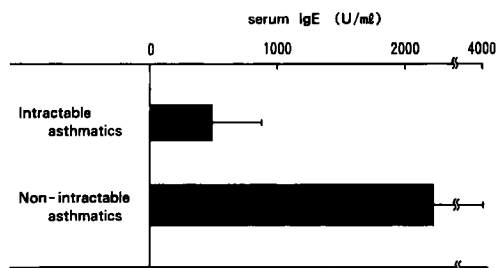


Fig. 3 Comparison of serum IgE level in the intractable ($n=27$) and the non-intractable asthmatics ($n=33$). Serum IgE level in the intractable asthmatics was lower than that in the non-intractable asthmatics.

難治群の $45.4 \pm 23.3\%$ に比し非難治群は $52.7 \pm 20.6\%$ とやや高率であった。逆に抗ヒト IgG では、難治群は $24.5 \pm 15.3\%$ と非難治群の $19.2 \pm$

10.1% に比しやや高い傾向が認められた。なお難治群には抗ヒト IgG に対する反応性がかなり高い症例も認められるので、難治性喘息の好塩基球は、非難治性喘息のそれに比べ、IgG を介する反応系がより関与している可能性が示唆された (Fig. 4)。

4. 末梢血白血球分類

末梢血好酸球は、難治群では $4.5 \pm 3.9\%$ であったが、非難治群では $7.2 \pm 5.0\%$ と好酸球増多が認められた。一方、末梢血好中球は、難治群では $74 \pm 10\%$ と非難治群の $51 \pm 15\%$ に比し好中球増多所見を示した。すなわち、難治群では好中球が、非難治群では好酸球が多い傾向にあった (Fig. 5)。

5. BALF の細胞成分

気管支喘息の反応の場である気道局所に出現する細胞反応を、BALF 所見で検討した。教室の健康人 (非喫煙者) の BALF 所見は、マクロファージ (Mφ.) 86.93% 、リンパ球 (Ly.) 12.0% 、好中球 (Nt.) 0.76% 、好酸球 (Eo.) 0.29% 、肥満細胞、好塩基球系 (Ba./Mast.) 0.01% であるが、難治群では Mφ. $56.7 \pm 20.0\%$ 、Ly. $11.5 \pm 10.8\%$ 、Nt. $19.6 \pm 16.3\%$ 、Eo. $12.0 \pm 18.5\%$ 、Ba./Mast. $0.12 \pm 0.05\%$ であり、非難治群ではそれぞれ Mφ. $51.7 \pm 30.1\%$ 、Ly. $11.9 \pm 11.4\%$ 、Nt. $8.2 \pm 11.9\%$ 、Eo. $29.5 \pm 35.3\%$ 、Ba./Mast. $0.08 \pm 0.03\%$ であった。すなわち、末梢血と同様難治群は非難治群に比べ好中球が有意に高率であったが ($p < 0.05$)、好酸球は逆に非難治群が高率であった (Fig. 6)。

6. 肺機能検査

%肺活量は難治群が $83.5 \pm 22.0\%$ と、非難治群の $108.2 \pm 21.5\%$ に比べ低下傾向が認められた。また、1秒率は、難治群では $58.5 \pm 30.9\%$ と非難治群の $66.9 \pm 10.8\%$ に比しやや強い閉塞性換気障害が認められた (Fig. 7)。

次に、細気管支領域の変化を $\dot{V}_{25}$ と比較すると、難治群では $13.6 \pm 7.0\%$ と非難治群の $32.8 \pm 18.8\%$ に比べ有意な低下が認められた ($p < 0.01$)。すなわち、難治群における肺機能検査の特徴としては、末梢気道領域の閉塞性換気障害の存在することが示された (Fig. 8)。

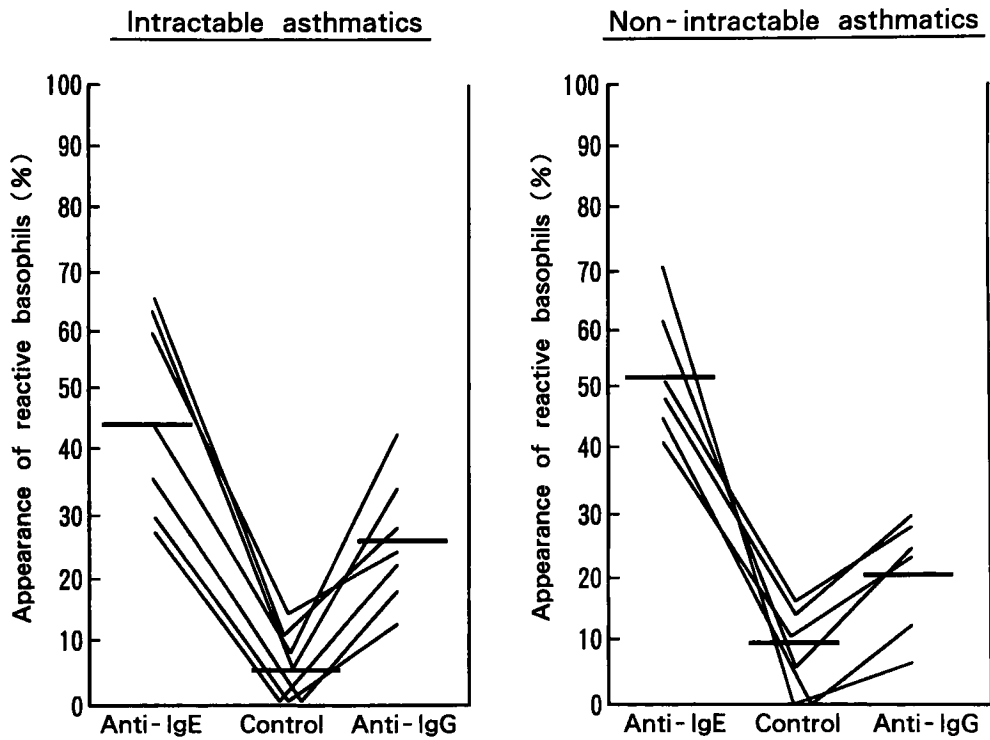


Fig. 4 Incidence of reactive basophils to immunological stimuli in the intractable (n=7) and the non-intractable asthmatics (n=6). Reactivity of basophils by anti-IgG antibody stimulation was enhanced in the intractable asthmatics in comparison of the non-intractable asthmatics.

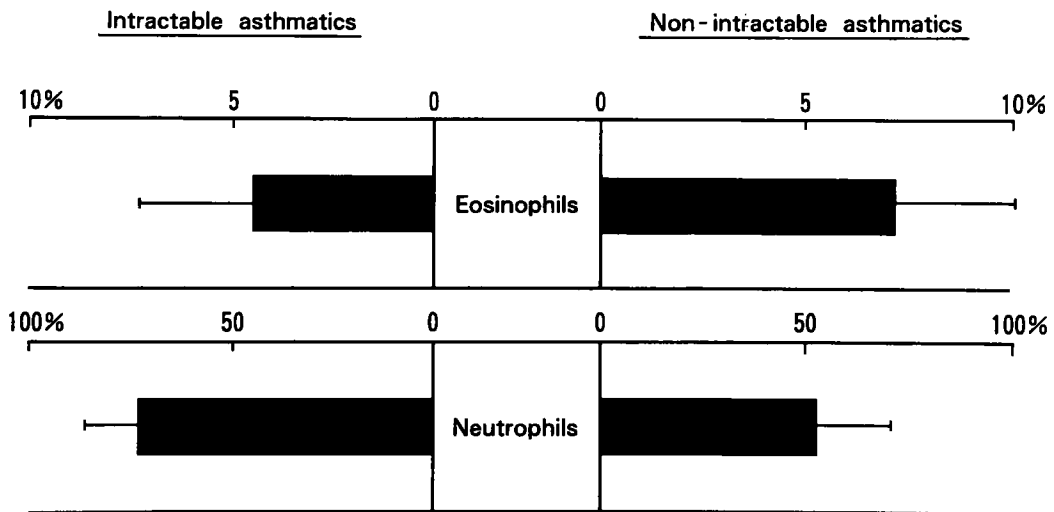


Fig. 5 Incidence of eosinophils and neutrophils in the peripheral blood of the intractable (n=27) and the non-intractable asthmatics (33). Neutrophils increased in the intractable asthmatics.

7. 胸部レ線所見

何らかの器質的な気管支肺胞領域の病変が喘

息病態に関与するか否かを明らかにする目的で、胸部レ線での微細粒状影の所見について検討し

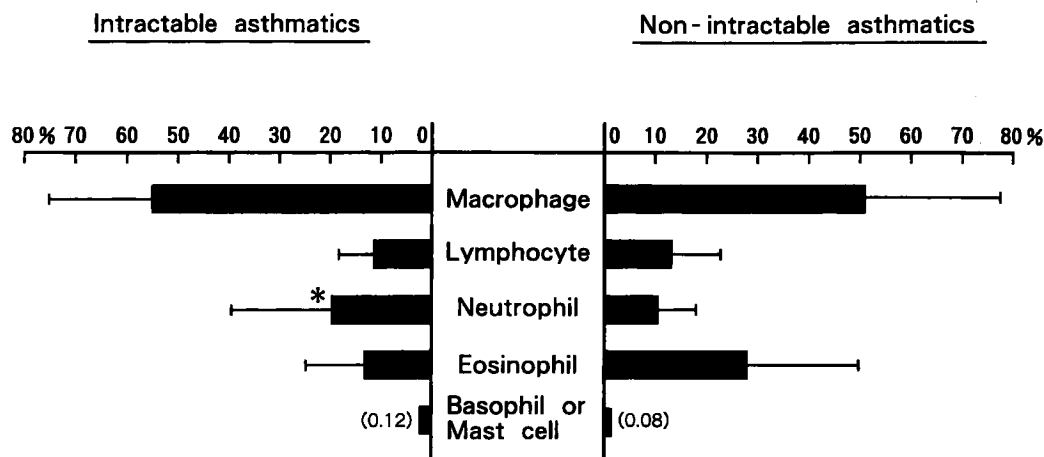


Fig. 6 Incidence of cells in bronchoalveolar lavage fluid of the intractable (n=8) and the non-intractable asthmatics (n=9). Neutrophils in BALF increased markedly in the intractable asthmatics ($p < 0.05$).

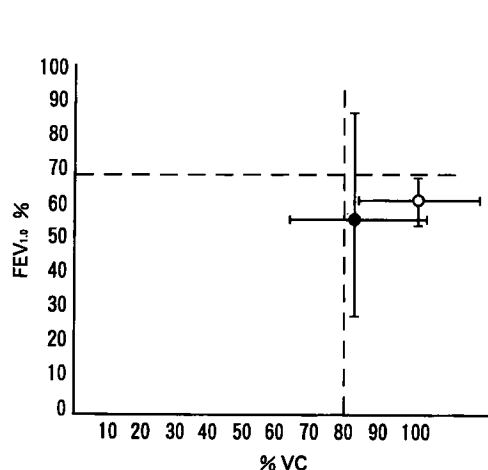


Fig. 7 Comparison of values of %VC and FEV_{1.0} % in flow volume curve of the intractable (●, n=27) and the non-intractable asthmatics (○, n=33). The fall of %VC and FEV_{1.0} % was shown in the intractable asthmatics.

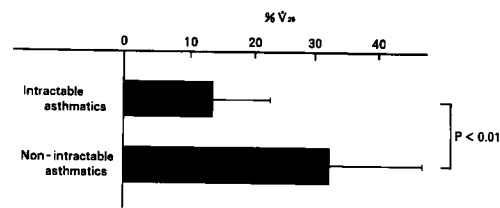


Fig. 8 %V₂₅ in flow volume curve of the intractable (n=27) and the non-intractable asthmatics (n=33). A striking fall of %V₂₅ was observed in the intractable asthmatics.

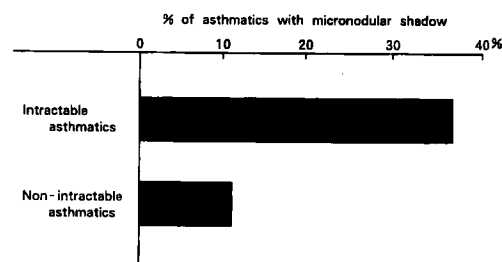


Fig. 9 Incidence of the intractable (n=27) and the non-intractable asthmatics (n=33) with micronodular shadows on the chest X-ray film. Micronodular shadows were frequently observed in the intractable asthmatics.

た。その結果、微細粒状影が認められた症例は、難治群で19例中7例（37%）と非難治群の16例中2例（12%）に比べ高い出現率であった。従って、難治群では肺に器質的な障害を伴っていることが示唆された（Fig. 9）。

8. 気管支肺生検所見

肺の形態的变化を検討する目的で、原田の分類¹⁶⁾に従って、区域気管支領域と肺泡領域の気管支肺生検所見を検討した。その結果 Table 3 の

如く、まず区域気管支領域では、基底膜あるいは筋層の肥厚を認めた症例はそれぞれ難治群では80%、80%、非難治群では50%、25%と、い

Table 3 Microscopic findings of transbronchial lung biopsy (TBLB) specimens in the asthmatics

	Segmental bronchus			Alveolar space and septa		
	thickening of		vascular enlargement of bronchial mucosa	infiltration of		
	basement membrane	smooth muscle		eosinophils	macrophage	mononuclear cell
Intractable asthmatics (%)	4/5 (80)	4/5 (80)	1/5 (20)	0/4 (0)	3/4 (75)	2/4 (50)
Non-intractable asthmatics (%)	2/4 (50)	1/4 (25)	0/4 (0)	3/5 (60)	1/5 (20)	4/5 (80)

ずれも難治群で高率であった。また粘膜下の血管拡張は、難治群では20%に認められたが非難治群では認められなかった。すなわち、難治性喘息症例では非難治群に比較して基底膜、筋層の肥厚等の組織学的変化がより強く認められる傾向が窺われ、喘息の難治化に肺の器質的病変が関与しているものと考えられた。次に、肺泡領域では、肺泡内マクロファージが難治群で75%の症例に認められたのに比し、非難治群では20%と低率であった。好酸球の浸潤所見は難治群には認められなかったが、非難治群では60%に認められた。また、単核球浸潤は難治群では50%、非難治群では80%に認められた。すなわち、非難治群における好酸球増多は BALF 所見と一致していた (Table 3)。

考 察

現在、気管支喘息の成因についてはさまざまな説があるが、その基本となる原因がアレルギーであることは諸家の一致するところであろう。かかる観点からの最近の研究では、IgE 抗体は当然のことながら、それ以外に short term-sensitizing IgG (IgG ST-S)¹⁷⁾¹⁸⁾を始めとした IgG 抗体などの免疫グロブリンが関与している可能性が明らかにされ、さらに I 型以外の III 型、IV 型アレルギー反応¹⁹⁾、すなわち細胞反応型アレルギー²⁰⁾が関与していることも明らかにされるなど多くの研究がなされ、喘息の分類も画一的に成しえないのが現状であろう。

一方、これら喘息の病態解明の進歩と同時に

治療面でも近年著しい発達をとげており、喘息の死亡率からみても年間 1%以下¹⁾と減少傾向をたどり、特に若年者のアトピー型喘息を中心とした非難治性喘息では、飛躍的な治療効果の改善を認めている。しかしながら、難治性喘息に関しては年間 3%¹⁾とまだ高い死亡率であり、その病態の解明が急がれる。そこで今回は、成人で 10%前後、小児で 1~2%前後を占める²¹⁾と言われている難治性喘息の病因・病態を解明する目的で、非難治性の臨床像を代表していると思われるアトピー型喘息を対照に選び、その臨床像と病態像を対比して難治化要因の特異性を検討した。その結果、難治性喘息の臨床像の特徴は、既報の成績¹⁾²⁾⁵⁾と同様発作は通年性で持続性であり、発作の誘因としては上気道炎を含めた感染を機会に喘息発作が増悪する傾向が強く、また、膿性痰を認める症例は、発作時のみも含めると難治群の約半数近く (47.6%) を占めた。事実感染型喘息と呼ばれるものに重症喘息が多く¹⁾²¹⁾、通年性の持続発作型となる場合が多い。そのような状況では、当然気道過敏性も閾値が高くなり、喘息の悪化要因²²⁾となることから、気道感染は喘息の発症及び悪化要因の一つと考えられた。さらに難治性喘息では、急性炎症所見を認めない (CRP 陰性) 際の好中球が末梢血で $74 \pm 10\%$ 、BALF で $19.6 \pm 16.3\%$ といずれも増加しており、最近 chemical mediator として重視されているヒスタミン以外のロイコトリエン類 (leukotrienes, LTs²¹⁾) の産生のは大半は好酸球や、好中球に由来していることが報告されて

いる²³⁾。このため難治性喘息において、末梢血さらには標的臓器である肺局所に好中球増多があればLTsの総量が多くなることも想定できる。LTsはヒスタミンに比べ微量でも気管支平滑筋の収縮力及び収縮時間がともに強いとされており²⁴⁾、このため喘息発作がLTsにより惹起されれば発作はより強く、遷延することが考えられる。すなわちLTsに惹起される喘息は、持続発作性、非季節性となり、感染により重症発作をきたすという特徴も備えているものと考えられる。かかる特徴は、今回検討を行った難治性喘息とよく一致しており、従って難治性喘息とはLTs優位の発作であることが示唆された。さらにLTsは、主として末梢気道の収縮力が強いと言われており²⁵⁾、今回の検討でも% $\dot{V}_{25}$ が難治群で著明に低下していることから、かかる病態におけるLTsの関与が示唆される。

喘息の起因抗原としては吸入性抗原が重要で、今回の検討でも特に若年のアトピー型喘息にハウスダストの皮膚試験をおこなうと、大多数の症例が即時型反応陽性であったが、難治性喘息症例では低率で、しかもハウスダストのIgE RAST陽性率も低く、また、真菌類を代表するカンジダの即時型皮膚反応、及びIgE RASTは両群間で差は認められなかった。従って、難治性喘息においてはアレルゲンとしてのハウスダストの意義、及びカンジダの即時型アレルギー反応の意義は大きくないものと考えられた。しかしながら、最近気管支喘息に関与する抗体について、IgG ST-S¹⁷⁾¹⁸⁾の如きIgG抗体を介する反応が考えられており、今回の検討からも難治性喘息患者の好塩基球は抗ヒトIgEのみならず抗ヒトIgGにも反応しやすいことが判明した。さらに近年、抗原特異的IgG1抗体の関与も明らかにされつつある点²⁶⁾も勘案すると、難治性喘息は非難治性喘息に比べIgG抗体を介する非即時型アレルギー反応の関与が想定され、難治化要因としてさらに今後の重要な検討課題と考えられた。なお、8種類の即時型皮膚反応全て陰性を示したのは、難治群の20%に見られ興味深い所見であった。すなわち、真菌群も含めて頻用される抗原抽出液の即時型皮膚反応陽性率が難治例ほど低下するとの根本⁴⁾、伊藤²¹⁾、光井²⁷⁾ら

の報告と一致しており、難治性喘息の特徴の一つとして挙げられよう。しかしながら、難治性喘息症例は生体のアレルギー反応が全般的に低下する比較的高年齢層が多いことも考慮する必要があり、その点については第2編で年齢別による検討を行う予定である。

次に、カンジダの遅発・遅延型皮膚反応及び沈降抗体の陽性率が、非難治性喘息に比べ難治性喘息では高頻度であった。かかる所見から、気管支喘息の病因の一つとしてIII型、IV型アレルギー反応の関与¹⁹⁾も当然のことながら考慮しなければならない。山内²⁸⁾らは肺に形態学的な変化を引き起こす慢性呼吸器疾患においては、真菌類の沈降抗体の陽性率が高く、また真菌が2次的増悪因子として関与している可能性が強いとも述べており、喘息の難治化要因及び難治性喘息の成因との関連も含め興味ある報告である。今回検討した胸部レ線上、肺胞あるいは間質内の器質的病変を表すと言われている微細粒状影(micronodular shadow)を認める症例も難治群に多く、また、肺の器質的障害もTBLBで確認された。かかる点に関して、原田¹⁶⁾らはTBLB所見より、区域気管支領域では発症年齢が高くなるほど、また、肺胞細気管支領域では罹病期間が長いほど組織変化が強くなる傾向を報告している。今回の結果でも、基底膜の肥厚、筋層の肥厚等組織学的変化が中高年者を中心とする難治性喘息でより強く認められた。これら気管支壁等の器質的变化は気道を慢性的に狭窄し、このため発作による気道の攣縮、喀痰排泄遅延等により容易に重症発作を来たし、また、慢性的な喘息となるものと考えられる。今後、肺の形態的变化が難治化に及ぼす影響、さらにはアレルギー学的機序を含め、肺に器質的变化を来たす要因につき免疫組織学的な検討が望まれる。

以上の様な難治性喘息の病態の解明は、難治性喘息の治療大系を確定するばかりでなく、複雑多岐にわたる気管支喘息の病態を明らかにする上でも意義深いものがあり、今後の喘息研究において重要な課題であると考えられた。

結 論

難治性喘息の病態を解明する目的で、臨床像

を初め免疫組織学的所見等を、軽・中等症でステロイド非使用のアトピー喘息（33例）を対照とし、これと難治性喘息（27例）を対比することにより、難治性喘息の特徴を検討した。

1. 難治性喘息の大多数の症例が、持続発作型で通年性であった。

2. 感染の関与が、喘息の悪化、及び難治化要因の一つと考えられた。

3. 難治群は非難治群に比べ、カンジダ抗原の遅発・遅延型皮膚反応、及び沈降抗体陽性率が高く、また、抗IgG抗体に対する好塩基球の反応性が亢進していたことから、IgE系のみならずIgG系を介する反応の関与も示唆された。

4. 難治性喘息では、末梢血のみならず肺のBALF中に好中球が増加しており、難治化要因の一つと考えられた。

5. 難治性喘息では、肺機能検査上、末梢気道領域の閉塞性障害($\%V_{25}$)が強く認められた。

6. 難治性喘息では、胸部レ線上、肺胞あるいは間質内の器質的病変を表す micronodular shadow を有する症例が高頻度に認められた。

7. TBLBにおける組織学的所見では、難治性喘息において肺の器質的な変化が強く認められ、難治化の重要な要因と考えられた。

以上、難治性喘息発作の特徴は、通年性で、感染により悪化し、IgE系の反応以外のアレルギー反応及び、気道に遊出した好中球がその発作に関与し、さらには末梢気道の器質的变化の存在が難治化要因として重要と考えられた。

稿を終わるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に深謝いたします。さらに直接ご指導、ご教示をいただいた高橋清講師に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第32回アレルギー学会総会において発表した。

文 献

- 1) 高納 修：難治性喘息の病態。アレルギー（1978）27, 40—49.
- 2) Peshkin MM and Tuft HS : Rehabilitation of the intractable asthmatic child by the institutional approach. Q Rev Pediat (1956) 11, 7—9.
- 3) Bernstein IL, Allen JE, Kreinder L, Ghory JE and whol TH : A community approach to juvenile intractable asthma, a new concept in treatment. Pediatrics (1960) 26, 586—595.
- 4) 根本俊和：難治性喘息の実態と臨床。日医新報（1972）2533, 3—9.
- 5) 光井庄太郎, 須藤守夫：難治性喘息の定義について。アレルギー（1975）24, 109—115.
- 6) シンポジウム「難治性喘息の治療の諸問題」。アレルギー（1974）23, 62—69.
- 7) Molina C, Brun T, Conlet G and Delage J : Immunopathology of the bronchial mucosa in "late onset" asthma. Clin Allergy (1977) 7, 137—145.
- 8) 川上保雄, 野口英世, 豊泉 忠, 高島盛輝, 木庭 等, 島袋良夫：喘息死の臨床的観察。治療（1967）49, 1269—1280.
- 9) Pepys J, Fauz JA, Longbotton TL, McCarthy DS and Hargreaul FE : Candida albicans precipitins in respiratory disease in man. J Allergy (1968) 41, 305—318.
- 10) 木村郁郎, 谷崎勝朗：好塩基球及び好酸球の適切な同時直接算定法の考察とその臨床的評価。医学のあゆみ（1969）69, 25—28.
- 11) 木村郁郎, 谷崎勝朗, 佐藤周一, 高橋 清, 上田暢男, 斎藤勝剛：アトピー型気管支喘息と好塩基球—好塩基球脱顆粒試験—。臨床免疫（1974）6, 865—869.
- 12) 竹山博泰：気道細胞反応からみた呼吸器疾患の研究—第1編気管支肺胞洗浄法による気管支喘息の病態に関する研究—。岡山医誌（1981）93, 667—683.
- 13) 日本胸部疾患学会肺生理専門委員会：大気汚染による呼吸障害を検出するための呼吸器能検査法の現時点における考え方とその評価。日胸疾患会誌（1976）14, 443—458.

- 14) 北本 治：びまん性散布性陰影の概説・肺のびまん性散布陰影。日本臨床社，東京（1974）pp 1—6.
- 15) Anderson HA and Fontana RS : Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary disease : Technique and results in 450 cases. *Chest* (1972) **62**, 125—128.
- 16) 原田 寛：呼吸器アレルギーにおける肺の組織学的研究—第1編 アレルギー性呼吸器疾患における生検肺の組織学的検討—。岡山医誌（1980）**92**, 509—530.
- 17) Assem ESK, Turner Warwick M, Cole P and Shaw KM : Reversed anaphylactic reaction of leucocytes in intrinsic asthma. *Clin Allergy* (1971) **1**, 353—361.
- 18) Bryant DH, Burns MW and Lazarus L : New type of allergic asthma due to IgG "reaginic" antibody. *Br Med J* (1973) **4**, 589—592.
- 19) 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IL2産生能と好中球遊走活生—。アレルギー（1988）**37**, 12—18.
- 20) 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.
- 21) 伊藤和彦, 高納 修：気管支喘息の難治化と治療方針。臨床成人病（1976）**6**, 1017—1025.
- 22) 小林節雄：気管支喘息の成因に対する最近の考え方。治療（1977）**59**, 1113—1117.
- 23) 高橋 清, 清水一紀, 難波一弘, 中山堅吾, 岡田千春, 辻 光明, 中藤研一, 多田慎也, 木村郁郎：重症難治性喘息における末梢血好中球分画からのロイコトリエン産生能に関する検討。アレルギー（1988）**37**, 322—330.
- 24) 平田文雄：Leukotriene. *Biomed Sci* (1982) **3**, 38—46.
- 25) Robert A Lewis K Frank Austen : Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell dependent compounds. *Nature* (1981) **293**, 103—107.
- 26) 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, 金広有彦, 谷本 安, 木村五郎, 高橋寿保, 木村郁郎：成人喘息におけるIgGサブクラス抗体に関する研究 第1報 血清中抗原特異的IgG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.
- 27) 光井正太郎, 須藤守夫：難治性喘息の病態とその対策。日医新報（1974）**12**, 740—745.
- 28) 山内信和：気管支喘息の病因。免疫と疾患（1981）**1**, 313—316.

Studies on pathogenesis of intractable asthma
Part 1. Characteristics of clinical and immuno-pathological
findings in intractable asthma

Kengo NAKAYAMA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

To clarify the pathogenesis of intractable asthma, clinical features, allergic examinations, pulmonary functions and histological findings were evaluated in 27 intractable asthmatics compared with 33 non-intractable asthmatics.

Almost all of the intractable asthmatics had chronic and perennial asthma attacks and also had highly frequent episodes of respiratory infection.

IgG-as well as IgE-mediated allergic reactions were proved by the findings of skin reaction, IgE RAST score, precipitating antibody and reactivity of basophils to anti-immunoglobulin antisera in the intractable asthmatics but not in the non-intractable asthmatics.

Neutrophils of BALF and peripheral blood increased markedly in the intractable asthmatics as compared with the non-intractable asthmatics.

The fall of $\% \dot{V}_{25}$ in flow volume curve in the intractable asthmatics, indicated small air way obstruction.

Micronodular shadows on the chest X-ray film were frequently seen in the intractable asthmatics.

Many histological findings were shown on lung specimens obtained by TBLB in the intractable asthmatics.

These findings indicate that multiple factors of allergic reaction mediated by IgG, migrated neutrophils and organic changes of lung tissue lead to severe and intractable asthma attack.