

新潟アレルギー研究会誌

第 9 回 研 究 会 記 錄

Vol. 3 (1), 1986.

新潟アレルギー研究会

**服用しやすい
剤型の選択を……**



メフチン三二錠
メフチン顆粒
メフチンシロップ

特性 1. 低用量で強い気管支拡張作用を発揮する。
 2. 効果の発現は速やかである。
 3. 効果が長時間持続する。
 4. 気管支平滑筋の β_2 -受容体への選択性が高い。
 5. 強い抗アレルギー作用を有する。
 6. 優れた鎮咳・去痰作用を有する。

大塚製薬株式会社

第9回新潟アレルギー研究会

日 時 昭和61年6月14日（土）15:00～17:30

場 所 厚生年金会館 3階「芙蓉の間」

目 次

一般演題（敬称略）

- (1) 「乳幼児吐血例の食品アレルギーと内視鏡所見について」 1
 県立吉田病院 小児科
 ○桑原春樹 吉住昭
- (2) 「減感作療法に伴うアナフィラキシーショックの2例」 3
 新潟大学医学部 耳鼻咽喉科
 ○込田茂夫 長谷川聰
 山岸益夫 中野雄一
- (3) 「気管支喘息を伴ったP I E症候群の臨床的検討」 10
 新潟大学医学部 第2内科
 ○篠川真由美 藤田純二 星野重幸
 成田昌紀 河本広志 来生哲
 荒川正昭

話題提供

- (1) 「気管支肺胞洗浄と好酸球」 15
 国立療養所西新潟病院 呼吸器科
 近藤有好

質疑応答 20

特別講演

- 「アレルギーと好酸球」 21
 千葉大学医学部 第2内科助教授
 富岡玖夫先生

1. 乳幼児吐血例の食品アレルギーと内視鏡所見について

県立吉田病院 小児科

桑 原 春 樹 吉 住 昭

乳幼児期における吐血疾患は極めてまれであるが、今回われわれは3例の吐血例を経験し、うち2例は食品アレルギーと密接な関係が推測されたので報告する。

1例目は1才女児例で、主訴は吐血、家族歴は父方祖父に気管支喘息があり、既往歴では生後6カ月のときにビスケットを食べた後に蕁麻疹が、7カ月にはバナナを食べて、また1才1カ月にはハムを食べて後に蕁麻疹が出現している。現病歴は1才頃昼食にタラコを食べた後、午後2時半ころ突然吐血を認め、近医を受診したところ上部消化管出血の疑いで当科を紹介された。初診時所見では特に異常な所見は認められないため、上部消化管出血を疑い、内視鏡検査を施行した。内視鏡所見では食道は異常に胃体中部に軽度出血斑を認めたが、潰瘍性病変は認められなかった。その後の経過は順調であったが、ヴァニラアイスクリームを食べた後に口唇が腫脹したとの訴えがあり食品アレルギーを疑い検査を施行した結果好酸球7%，IgE 1336 U/mlであった。R A S Tスコアは表1の如くであった。

表1 R A S T Score (症例1)

食 品	s c	食 品	s c
卵 白	4	牛 乳	4
小 麦	2	ソ バ	2
米	3	トウモロコシ	2
タ ラ	0	サ ケ	3
マ グ ロ	2	大 豆	2
豚 肉	2	ピ ー ナ ツ	2
オ レ ン ジ	2	ポ テ ト	2

症例2は生後5カ月の男児で、主訴は吐血で現病歴は、生後5カ月の時に何等誘因なく突然に吐血を認めたため当科外来を受診した。内視鏡検査を施行したところ

上部消化管には特に所見が認められなかった。検査では IgE 2040U/ml, RASTスコアでは卵白が 3 であった。

症例 3 は生後 6 カ月の女児で、主訴は吐下血、現病歴は昨年の 2 月 23 日に、吐血を認めたため近医より上部消化管出血の疑いで当科を紹介された。内視鏡検査を施行したところ胃体中部後壁に出血を認めた。

小児における吐血疾患は、新生児メレナが代表的な疾患であるがそれ以外はまれな疾患とされている。しかしながら近年の小児内視鏡検査の発展により次第に出血の原因も究明されてきている。小児における食品アレルギーは、牛乳アレルギーが最も一般的であるが、牛乳アレルギーは牛乳に含まれる 5 種類のタンパク質がアレルゲンとなっておこるものとされている。このような牛乳アレルギーの小児に対して BLG, ALAなどを除去した代用ミルクである MA-1 がある。食品抗原における小児と成人を比較したところ、表 2 のように松村は小児では 1 位が牛乳、2 位が卵白、3 位が大豆であったと報告している。成人では宮本が 1 位アルコール類、2 位野菜類、3 位魚介類であったと報告している。

表 2 食品抗原の年令別頻度

順位	小児 ¹⁾	成人 ²⁾
	342 名	816 名
①	牛 乳	アルコール類
②	鶏 卵	野 菜 類
③	大 豆	魚 貝 類
④	豚	カ レ 一
⑤	魚 類	香 辛 類
⑥	果物・豆類	鶏 卵
⑦	穀 類	牛 乳

註) 1) : 各種アレルギー疾患児 (松村)

2) : 哮息患者 (宮本)

最近経験した乳幼児の吐血例について報告した。これらの原因として食品アレルギーの関与が疑われ、アレルゲンとしては、牛乳、卵白と推察できた。このような例にたいしてケトチフェンやトラニラストの投与も試みる価値があるものとおもわれた。

2. 減感作療法に伴うアナフィラキシーショックの 2 例

新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 中野雄一教授)

込 田 茂 夫 長 谷 川 聰
山 岸 益 夫 中 野 雄 一

I. はじめに

減感作療法は鼻アレルギー、気管支喘息、蜂アレルギーなど、Gell & Coombs のいわゆる I 型アレルギーに起因する疾患に対する根本的治療法で、その有効率はおおむね 70~90% と高率のため、多くの施設で広く行われている。一方、減感作療法は完成された治療法ではないとする見方がある。その根拠として、効果発現の機序が充分に解明されていないこと、治療期間が著しく長いこと、副作用を伴う場合があることなどがあげられている。最近、われわれは減感作療法に伴うアナフィラキシーショックの 2 症例を経験したので、その概要を報告し、若干の文献的考察を加えた。

II. 症 例

症例 1. 37 歳 女性。

主訴: 鼻閉、水性鼻漏、くしゃみ。

既往歴: 右慢性中耳炎、左滲出性中耳炎。

家族歴: 子供にアトピー性皮膚炎。

現病歴および経過: 30 歳頃より鼻症状があり、1984 年 6 月 22 日当科初診。鼻アレルギーの診断のもとに 6 月 29 日抗原検索のため皮内テストを施行したところ、その後よりショック状態となった。

皮内テストは 10 時 45 分施行、11 時に判定を行ったがその直後より気分不良を訴え、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼが出現、脈博微弱となり両肺野に湿性ラ音が聴取されるようになった。このため 5% ブドウ糖液にて血管を確保し、ハイドロコーチゾン総量 1 g、アミノフィリン 250 mg を静注し、同時に酸素の投与を開始した。その後の 25 分間、血圧は最高 90 mmHg、最低 50 mmHg と低いままであったが、正午頃より改善

し呼吸困難などの重篤な症状も改善傾向を示し始めた。一方、この頃より上半身の発疹が顕著となり、鼻閉も訴えるようになった。発疹は時間が経過するにつれて、下半身へ移動した。発症4時間後の15時にはほぼ全部の症状が消失したが、18時頃まで深呼吸すると気管がヒリヒリする感じが残った（図1）。

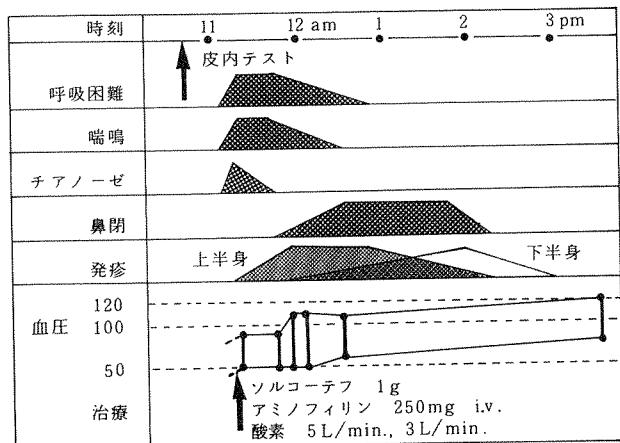


図1 症例1の経過

一晩、経過観察したが異常なく、翌日退院となった。その後、この患者は非特異的減感作療法と対症療法にて治療を続けている。

検査成績：初診時の鼻鏡検査では鼻粘膜は発赤し、軽度浮腫状で粘性鼻漏を認めた。鼻汁検査では好酸球が(+)、末梢血液像では好酸球は1.5%を占めた。皮内テストはヨモギ、クラドスボリウムが強陽性で、ハウスダスト、ダニ、スギ、ブタクサなど15種が陽性であった。RISTは139(IU/ml)で正常範囲、RASTはヨモギ、スギとともにindex 3以上と高値を示した。

症例2. 42歳 女性。

主訴：水性鼻漏、くしゃみ。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴および経過：14年前より主に秋、鼻症状があり1975年9月に当科を初診し、ヨモギ花粉症と診断され、翌1976年2月より8年間約1～2ヶ月の間隔でヨ

モギの減感作のため皮下注射（1万倍、0.5ml）を続けていた。1979年11月9日、約1ヶ月半ぶりに同量の注射をしたところ、その直後よりショック状態となった。

皮下注射は午前11時15分頃施行したが、その15分後より胃部不快感、顔面の浮腫、球結膜の充血、頸部の搔痒感、喘鳴、咳嗽、呼吸困難、血圧低下が出現した。症例1と同様に直ちに5%ブドウ糖液にて血管を確保し、ハイドロコロチゾン200mg、アミノ菲林250mgを静注し酸素吸入を開始した。その後呼吸困難、喘鳴はさらに増強したが、正午には改善傾向を示し血圧もほぼ回復した。発疹と搔痒感はその後も増強したが、これも午後1時をピークに改善し始め3時半にはほぼ全ての症状が消失した（図2）。

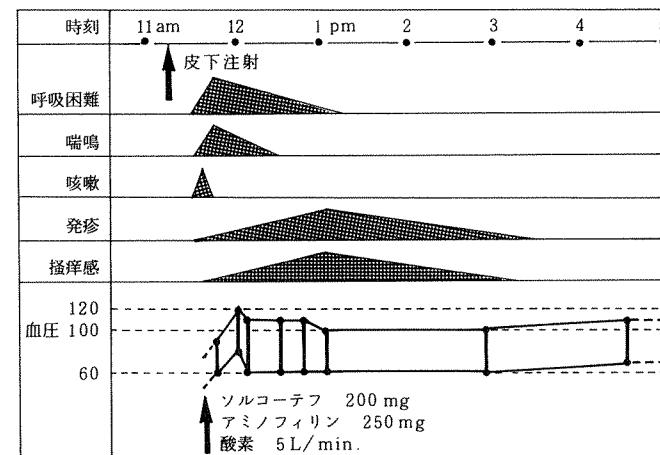


図2 症例2の経過

その後、この患者も非特異的減感作療法と対症療法で治療を続けている。

検査成績：1984年5月18日の皮内テストでは、ヨモギ、ブタクサが強陽性、米スギ、カンジダ、羊毛等6種で陽性であった。末梢血中の白血球数はショック前が7800/mm³、好酸球は15%，11月9日のショック直後ではそれぞれ7400および1%，翌日の11月10日では17600および0%，RISTは5月18日、11月9日、11月10日でそれぞれ51, 181, 110 IU/ml、といずれも正常範囲であったが、ショック直後で増加を示した。RASTはヨモギがそれぞれindex 3.8, 4.0<, 4.0<と増加、ブタクサは1.8, 1.0>, 1.8とほぼ不变であった。ヒスタミンはショック直後が0.58、翌日

は $0.68 \mu\text{g}/\text{dl}$ といずれも正常範囲であった（表 1）。その他、肝機能、電解質などに異常はなかった。

表 1 症例 2 の検査成績

検査成績 (S. 59)	5 / 18	11 / 9	11 / 10
皮内テスト			
ヨモギ	(2+)	shock	shock
ブタクサ	(2+)	直後	翌日
その他の 6種(+)			
好酸球 (%)		1	0
白血球 (/mm ³)		7400	17600
RIST (IU/ml)	51	181	110
RAST (index)			
ヨモギ	3.8	4.0<	4.0<
ブタクサ	1.8	1.0>	1.8
ヒスタミン ($\mu\text{g}/\text{dl}$)		0.58	0.68

III. 考 察

アナフィラキシーとは、抗原抗体反応後数分以内に惹起される、Gell & Cooms のいわゆる I 型即時型アレルギー反応をさすが、反応が全身におよび重篤な症状を示すものをアナフィラキシーショックという。臨床上、最も多くみられるのは薬剤性のもので、致命的ショックは大半が注射による。

(1) 頻度：

ペニシリン注射でのアナフィラキシーによる死亡は十数万～数百万に 1 回で、死亡にまで至らないものは 0.7 ～ 10 % とされている。また、日本では少ないが蜂をはじめとする昆虫の刺傷によるアナフィラキシーは、欧米では人口の 1 % 近くにも達するという報告もあり、社会問題にもなっている。

減感作療法に伴うアナフィラキシーの頻度についての報告は少ない。藤田の 1978 年のアンケート調査では、全国の大学、研究施設、病院 57 施設で抗原検索時、ショック症状を呈したもののが 2 例、気道症状が出現したものが 4 例、減感作療時にショック症状を呈したものではなく、気道症状を呈したもののが 14 例あったが、いずれも死亡例はなかった。

当科においては過去 10 年間、この 2 症例の他に気道症状を示すような重症例はない。

(2) 機序および原因：

機序は①抗原による感作と抗体の産生、②感作抗原の再曝露による肥満細胞、好中球からの化学伝達物質の遊離、③標的器官での化学伝達物質による症状発現の 3 段階を経るが、化学伝達物質の遊離は前述のように IgE を介するものに他に、最近では IgG4 やハプテンを介する機序も示されている。しかし、いずれの段階も十分に解明されているとはいえない。

臨床上の原因としては、①抗原の投与経路および量の問題の他に②生体側の問題がある。抗原検索の皮内テストや減感作療法の皮下注射時に、少量の抗原が血管内に誤って投与されることは十分考えられる。また一般に、抗原量が多くなるほど症状は重篤となるが、量の問題としてロットの変更による抗原濃度の変化はよく指摘されることである。生体側の問題としては、化学伝達物質遊離を起こしやすい状態すなわち花粉症患者においては花粉飛散期、感染症や風邪などの有熱時、気管支喘息の発作時、蕁麻疹の発疹時などである。われわれの 2 症例では原因抗原の血管内投与も考えられなくもないが、ヒスタミン閾値の低下など、なんらかの生体側の変化があったのではないかと思われる。特に症例 2 では 8 年にわたり、同様の注射を受けていたが、ショックを起こすまでは全く問題はなかった。同様な症例が Hanashiro らによって報告されている。

(3) 臨床症状：

I 型アレルギーに特有な反応としての平滑筋収縮、末梢血管拡張、毛細血管透過性亢進の 3 つの病態が根底となっている。症状は急速かつ急激に起るが、症状の発現が速ければ速い程、重篤となる。気道系では喉頭浮腫、気管支痙攣、鼻炎、心血管系では低血圧、不整脈、伝導障害、心停止、皮膚症状としては蕁麻疹、血管性浮腫、消化器系では嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、眼症状としては結膜炎様症状がみられる。われわれの症例でも喉頭浮腫、気管分泌亢進、鼻炎、低血圧、蕁麻疹、血管性浮腫、消化器症状がみられ、症例 2 では前駆症状として結膜炎症状もみられた。しかし幸いなことに、気道閉塞や心停止、明確な不整脈、心筋梗塞などはみられなかった。心電図上の変化や心筋障害は、血圧低下、血中酸素分压低下による二次的変化によるとする意見の他にアナフィラキシーによる直接的作用であるとする意見もある。

鼻炎症状として鼻閉は出現するが、くしゃみ、鼻漏はほとんど出現しない。こ

れは分泌腺にヒスタミンのレセプターがなく、また知覚神経では終末部のみにヒスタミンレセプターが存在するためと推定されている。

(4) 臨床検査所見：

血行動態の変化としては、心拍出力の低下、血圧低下、末梢動脈抵抗の増加、循環時間の延長が報告されている。

また末梢血の変化としてはヘモグロビンおよびヘマトクリットの上昇、血清蛋白の低下、特に血清アルブミンの低下、白血球、好酸球、好塩基球、血小板数の減少があげられる。好酸球の減少はショック臓器への集積によるものと考えられている。われわれの症例 2 では好酸球の低下が認められたが、ショック翌日の白血球数の増加と考えあわせるとステロイド投与の影響も否定できない。好中球、血小板数には変化は認められなかった。

血漿中ヒスタミンレベルは、測定した症例 2 では正常範囲内で増加は認められなかつたが、一般に重症度に比例して増加するとされている。Smith らの蜂の刺傷によるショック例では、重症例の血漿中ヒスタミンレベルは皮膚症状とは相関しなかつたが、心肺機能と相関したとしている。一方、Bleeker らによる犬の実験では同程度に血圧と心拍出量の低下した例でも、血漿中のヒスタミンレベルは個体によってまちまちであった。

その他、血液凝固因子 V 番、Ⅶ 番、フィブリノーゲンや補体の減少など血管内凝固の所見も報告されている。

IgE についての報告は少ない。われわれの症例 2 では IgE の総量およびヨモギに対する IgE がショック直後より増加し、翌日も若干減少したもののが続いた。症例 1、症例 2 ともに皮内テストで多抗原に対し陽性を示したが、こうした例では発症の危険性が高い可能性がある。

(5) 治療：

ショック発症後 10 分以内の処置が患者の予後を決定するので、いち早くその発生を認識し治療を開始することが重要である。疼痛等による血管迷走神経反射との鑑別が難しい場合はアナフィラキシーショックとして治療を開始するのが無難である。低血圧は急速かつ急激に出現するので、気道閉塞がなければ第一に血圧の維持が必要である。0.1% アドレナリンの皮下注射が、最初の処置としてあげられるが、これは気道閉塞に対しても有効である。0.2 ~ 0.5 ml 投与し、必要に応じて

10 ~ 15 分おきに繰返す。血管の確保や気道の確保、ステロイド、アミノフィリン、抗ヒスタミン剤、強心剤、酸素の投与など状況に応じて施行する。血液濃縮は最も最後まで持続するので、他の症状の消失後も十分に補液する必要がある。また、アドレナリンやハイドロコチゾンは速効性であるが、作用持続も短いので、いったん症状が消失しても薬効の切れる頃に症状が再燃する恐れがあるので注意を要する。抗原の投与が上肢の皮下注射や皮内注射による場合は注射局所より中枢側の駆血帯による緊縛と、局所へのアドレナリン投与も抗原吸収を遅延させる効果がある。われわれの症例ではアドレナリンの投与なしに救命し得たが、やはり第一に投与すべきであったと思われる。

(6) 減感作療法施行上の注意：

① 抗原の投与は画一的にせず case by case で行う。② 抗原の投与により、注射部位の硬結等の異常があった場合は次回の投与量は減らす。③ アナフィラキシーショック等の早期発見のため、注射後 30 分間は患者を帰さずに観察する。④ 注射間隔があつた場合は、再開時特に注意し、投与量を減らす。⑤ ショックに備え、常に救急医薬品を用意しておく。以上は基本的な注意事項であるが、これらを厳守することが大切である。

IV. まとめ

鼻アレルギーの減感作療法に伴うアナフィラキシーショックの 2 例を報告し、減感作療法の施行にあたっては十分な注意が必要なことを述べた。

3. 気管支喘息を伴ったP I E 症候群の臨床的検討

新潟大学医学部 第2内科

篠川 真由美 藤田 純二
星野 重幸 成田 昌紀
河本 広志 来生 哲
荒川 正昭

はじめに：

末梢血好酸球增多を伴い、肺浸潤を認める疾患の総称として、1952年ReederがP I E症候群を提唱し、同年それとは別個に、ほとんど同じ病態に対してCroftonがpulmonary eosinophiliaという名称を与え4型に分類した。その後これらの概念の不充分さは指摘されながらも、現在まで臨床的意義を持ち続けている。

一方アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（A B P A）は、1952年のHinsonによる3症例の報告から注目されるようになった。ABPAはその病像からCrofton分類のpulmonary eosinophilia with asthmaの中の1つとして取り扱われるが、英国では一過性肺浸潤を伴う気管支喘息の90%はABPAとされている。本邦では1984年の中沢らの報告によるとP I E症候群108例のうち、pulmonary eosinophilia with asthmaは61例（56.5%）であり、そのうちABPAは17例（28%）と比較的少なく、英国とはかなり異っている。

さらに、ABPAは、長い経過のうちに肺の線維化、広範な破壊をきたすことが知られており、早期診断の必要性が強調されている。そこで、今回例数は少ないのであるが、当科における気管支喘息を伴ったP I E症候群の臨床像を明らかにし、今後ABPAの早期診断、治療に役立てたいと考え検討したので報告する。

方 法：

過去10年間に当科で経験したABPA 6例と、気管支喘息を伴った原因不明のpulmonary eosinophilia with asthmaの3例、計9例を対象とした。A群をABPA、B群を原因不明のpulmonary eosinophilia with asthmaとして検査成績、臨床経過について検討した。

結 果（表1,2）：

表1 対象患者の臨床成績（1）

	年齢	性	気管支喘息 発症年齢	気管支喘息 罹病期間(年)	気管支喘息 (型)	気管支造影	好酸球数 (末血)	好酸球增多 (喀痰)	皮内試験 (Aspergillus)
A群			19.7 ±13.4	22.5 ±7.0			1864.7 ±1171.0		
1	21	M	1	20	アトピー	stenotic	558	(+)	immediate
2	48	F	23	25	アトピー	C E	1920	(+)	dual
3	49	F	25	24	アトピー	C E	3978	(+)	dual
4	40	M	27	13	アトピー	C E	2142	(+)	immediate
5	25	M	6	19	アトピー	C E	1300	(+)	immediate
6	39	M	36	34	アトピー	C E	1260	(+)	dual
B群			30.7 ±11.0	0.7 ±0.5			3447.7 ±2055		
1	37	M	36	0.6	混合性	N D	3213	(+)	(-)
2	28	M	38	0.3	混合性	irregular	1520	(+)	(-)
3	19	F	18	1.2	混合性	N D	5610	(+)	(-)

C E : Central Ectasis

表2 対象患者の臨床成績（2）

	Aspergillus				IgG	IgA	IgM	PaO ₂	PaCO ₂	%VC	FEV1.0%	%DLCO	予後	
	IgE	R A S T	沈降抗体	喀痰培養										
A群	12256.8 ±11911.4				1348.7 ±3268	347.5 ±93.0	200.2 ±82.1	86.8 ±13.2	40.7 ±5.3	93.4 ±16.5	64.3 ±11.0	106.7 ±18.5		
1	1800	N D	(+)	(-)	1400.0	394.0	158.0	78.0	47.5	97.0	68.3	129.0	I → IV	
2	4200	N D	(+)	(-)	1302.0	416.0	324.0	81.0	42.0	73.0	51.0	ND	V → V	
3	17445	2	(+)	(+)	829.3	219.1	131.1	82.0	43.0	81.3	64.7	94.8	I → IV	
4	33696	3	(+)	(+)	1182.8	467.0	181.7	113.5	34.8	117.3	76.9	115.3	I → IV	
5	5400	3	(+)	(+)	1676.7	294.0	127.3	83.0	43.0	106.0	73.5	81.7	I → II	
6	11000	0	(+)	(+)	1701.0	295.0	279.0	83.0	34.0	852	51.1	112.4	I → ?	
B群	1665.7 ±497.0				1898.9 ±1404.0	2182 ±23.7	154.3 ±41.5	52.0 ±5.0	42.2 ±4.0	85.8 ±10.0	81.4 ±8.1	76.2 ±13.1		
1	2150	N D	(-)	(-)	3520.0	191.0	192.0	48.0	37.8	95.0	87.2	63.9	?	
2	1156	0	(-)	(-)	1103.6	234.7	109.8	57.6	45.5	75.1	72.1	91.0	Steroid	
3	1691	0	(-)	(-)	1072.5	229.3	161.1	50.6	43.3	87.2	84.5	71.8	Steroid	

1) A 群

1例を除いてRosenbergの一次基準を満たすABPA 6例で全例アトピー型気管支喘息であった。アレルゲンに対する皮内テストではAspergillusを含む5種から19種平均9種に対して陽性を示し、Aspergillusに対して二相性反応を示したのは2例だった。Aspergillusに対する沈降抗体は全例陽性であったが、3例でcladosporium,

candida, penicillium など他の真菌に対する沈降抗体も陽性を示した。気管支喘息の罹病期間は13~34年、平均22.5年と、非常に長い経過をとっていた。末梢血好酸球数は平均1,864/mm³と増加しており、喀痰中にも全例認めた。血清 IgE 値は 1,800 ~ 33,696 平均 12,256.8 と異常高値を示し、IgA 値も 219 ~ 467 平均 347.5 と軽度高値を示した。5 例で IgE の経時的变化をみており、それを図 1 に示した。症例 5 以外は全例ステロイド剤を使用しており、Roy Patterson の stage 分類(図 2)をすると、表 2 に示したように 3 例が corticosteroid dependent asthma (IV), 1 例が fibrosis, 1 例が remission の状態にある。

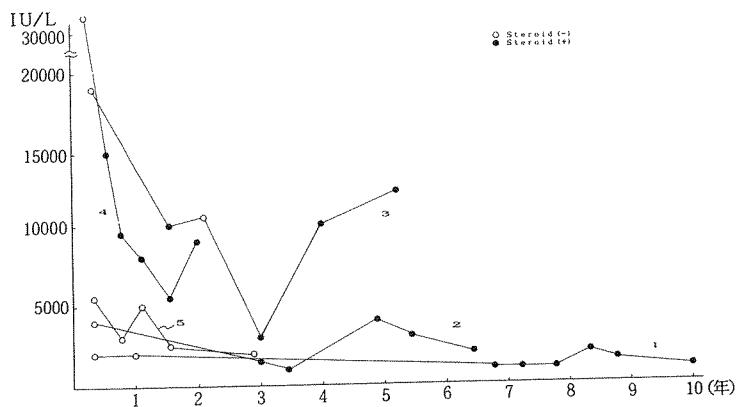


図 1 ABPA の IgE の経時的変化

- I. Acute
- II. Remission
- III. Exacerbation
- IV. Corticosteroid dependent asthma
- V. Fibrosis

(Roy Patterson et al. 1982)

図 2 ABPA Staging

2) B 群

気管支喘息を伴った原因不明の P I E 症候群 3 例で全例混合型喘息であった。気管支喘息の平均発症年令は30才で、平均約 8 か月後に末梢血好酸球增多と浸潤

影が出現し、P I E の診断をうけている。末梢血好酸球数は、平均 3,447 と増加し、血清 IgE 値は 1,150 ~ 2,150、平均 1,666 と上昇していたが、IgA 値は平均 218 mg/dl と正常範囲内であった。胸部 X 線像では移動する浸潤影および索状影を認めた。呼吸機能検査で DLCO が低下していた 2 例に経気管支肺生検を実施しており、1 例では、好酸球を主とする細胞の肺内浸潤が強く認められた。他の 1 例ではステロイド剤使用後のため、ごく軽い浸潤が認められるのみであった。3 例とも、ステロイド剤で浸潤影は速やかに消失し軽快したが、1 例は陰影消失後も喘息発作をくりかえしている。

考 察 :

気管支喘息を有する P I E 症候群について臨床的に検討したところ、A 群は B 群に比較して、気管支喘息発症から陰影出現までの期間が長いこと、血清 IgE 値が高いこと、皮内テストで Aspergillus 以外に数種のアレルゲンが陽性になるなどより、ABPA はアトピー型気管支喘息を基盤にして、長い経過中に Aspergillus に感作され発症すると思われる。血清 IgA 値に関しては、1980 年やはり Roy Patterson らが、ABPAにおいて Aspergillus の抗原刺激の結果として、IgA 抗体の上昇も指摘しており、私たちの結果でも A 群では IgA が高い傾向を認め、補助診断に有用と思われた。呼吸機能検査では、A 群で閉塞性障害が目立ち、B 群では拡散障害を認め、好酸球を主とする細胞浸潤が B 群で、より広範なのではないかと推測したがはっきりしなかった。

発症年令の早いアトピー型気管支喘息患者を診療する機会は多く、その中から ABPA が疑われる例を早期に発見し、適切な治療を行うためには、好酸球增多に比して不均衡な IgE の上昇を示し、Aspergillus を含む数種のアレルゲンに対する皮内テスト陽性者に注目し沈降抗体検査をくり返し実施していくことが必要であると考えられた。また、A 群でステロイド依存性となっている例で 2 年から 10 年の観察期間においては肺の線維化は認めておらず、今後も 7.5 mg/日前後のステロイド剤 (PSL) による治療を要すると考えられた。

参考文献

- 1) Reeder, W. H. and Goodrich, B. E.: Pulmonary infiltrates with eosinophilia (P.I.E Syndrome). Ann. Int. Med., 36 : 1217, 1952
- 2) Crofton, J. W., Livingston, J. L., Oswald, N. C. et al.: Pulmonary eosinophilia. Thorax, 7 : 1, 1952
- 3) Hinson, K. F. W. Moon, A. J. & Plumer, N. S.: Bronchopulmonary aspergillosis. Thorax, 7 : 317, 1952
- 4) 中沢次夫 他, 本邦におけるP.I.E症候群の現況, 第12回過敏性肺炎研究会, 1984
- 5) Rosenberg, M., Patterson, R., Mintzer, R., et al.: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann. Intern. Med., 86 : 405, 1977
- 6) Patterson, R., Greenberger P.A., Radin, R.C. et al.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis : staging as an aid to management. Ann. Intern. Med. 96 : 286, 1982
- 7) Patterson, R., Ghory, M.A., Greenberger, P.A. IgA antibody against Aspergillus fumigatus antigens in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin. Exp. Immunol. 42 : 395, 1980

話題提供

気管支肺胞洗浄と好酸球

国立療養所西新潟病院
近藤有好

はじめに

最近開発された気管支肺胞洗浄 (BAL) は、呼吸器疾患の診断や病態生理学的研究に広く使用され、多くの業績を挙げている。私共も、数年前から本法を使用し、塵肺症の質的診断や間質性肺炎の病態生理学的研究を行いつつあるが、今回は気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中にみられる好酸球について2,3の話題を提供したい。

方 法

- 1) BAL: 型の如く、右B⁴またはB⁵に気管支鏡を wedge し、滅菌生食水50mlずつを3回注入洗浄した。
- 2) BALF: 洗浄液中の細胞成分は静置沈降法によって slide glass 上に沈降させ、Giemsa 染色後細胞の分類を行った。その後、洗浄液を 250 xg, 10分間遠心し、上清について Albumin, IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, ACE, ADA, CEA その他を測定した。
- 3) 対象疾患は間質性肺炎、塵肺症、呼吸器感染症など51例である。

話 题

- 1) 各種呼吸器疾患におけるBALF中好酸球の出現頻度 (図1)

BALF中に出現する好酸球数は疾患によって異なるが、normal volunteersでは0.5%以下程度であるといわれる¹⁾。今回測定した各種呼吸器疾患では図1に示すごとく、IIPを主とする間質性肺炎(10例) 0~14.5%, 3.4±4.1%, アスペストージス(13例) 0~4.5%, 1.1±1.4%, 硅肺その他の塵肺(8例) 0~2.5%, 0.8±1.0%, 過敏性肺炎(3例) 1.5~10.5%, 4.6±5.1%, P.I.E症候群(5例) 8~34.0%, 19.1±13.7%, その他の肺疾患(12例) 0~2.0%, 0.5±0.6%で、normal volunteersよりは多かった。

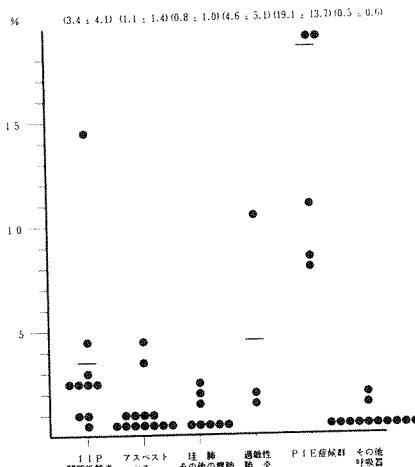


図1 各種呼吸器疾患とBAL中好酸球

2) 好酸球増加例の診断的意義

浸潤性陰影を示す疾患の診断は必ずしも容易ではないが、BAL中好酸球の出現頻度が診断に役立つ場合がしばしばある。以下にその1例を示す。

症例 R.H. 18歳女性

昭和59年6月頃から咳が出現し、8月初旬より38℃の発熱とたんが見られるようになつた。8月下旬には解熱したが、検診で胸部X線像に異常陰影を指摘され、「肺結核の疑い」で国立西新潟病院に入院した。最近9カ月で10kg体重が減少したといふ。

入院時の胸部X線像では、左上肺野に浸潤性陰影が認められ（写真1）、断層写真では胸膜下の肺野に淡い浸潤性陰影がみられた。かくたん中結核菌は頻回の検査にも拘わらず凡て陰性で、診断に難渋した。そこで、BALを行つたところ、

総細胞数	3.2×10^6
AM%	64%
Neutr	0.5%
Ly	1.5%
Eos	34%
OKT4/OKT8	0.67

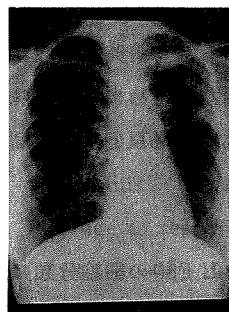


写真1 R.H., 18歳女性 (PIE症候群)
左上肺野に浸潤性陰影がみられ、断層写真(右)では
胸膜下領域の肺野に陰影は著明である。

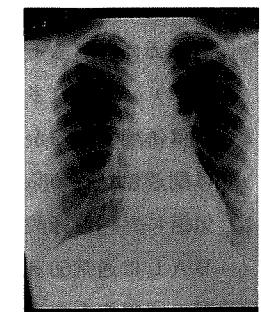
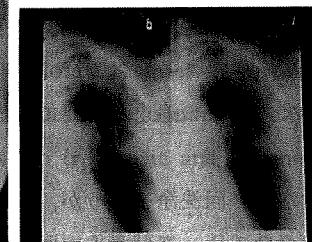


写真2 R.H., 18歳女性 (2カ月後)
プレドニンの服用によつて陰影は消失した。

で、好酸球の著増がみられた。PIE症候群と診断し、steroid剤を投与したところ症状は改善し、陰影は消失した（写真2）。

同様な症例が数例あるが、肺で起こるI型アレルギー反応の診断にはBAL細胞の分析が有用であると考えられる。

3) 特発性間質性肺炎 (IIP) とBAL中好酸球

Turner-Warwickら²⁾は、cryptogenic fibrosing alveolitisで、BAL中のリンパ球比率の多いものはsteroid剤や免疫抑制剤に良く反応し、予後も良好であるが、リンパ球が増加せず好酸球又は好中球の増加がみられる場合は反応は悪く、特に好酸球の増加する場合は進行性に悪化すると述べている。

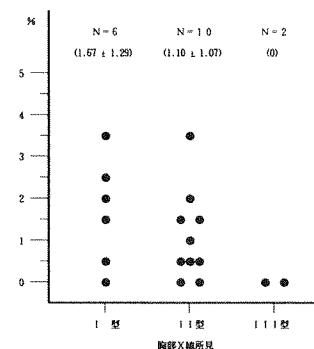


図2 特発性間質性肺炎
BALと胸部X線所見
好酸球 (%)

図2は、IIPの胸部X線像の型分類とBALF中好酸球の関連を示した自験例であるが、BALF中好酸球%はI型（微細粒状影）で最も高く、II型（粒状輪状影）、III型（多発輪状影）の順に減少した。症例数が少ないためにこの意味づけは不明であるが、胸部X線像と予後あるいはsteroid剤に対する反応性との間には関連性が認められているので³⁾今後の追求が必要であろう。

4) 気道における好酸球の分布

BALは通常50mlの滅菌生食水で3回洗浄を行うが、BALF中の細胞分類は3回の回収液を混合したものについて行っている。1回目の洗浄液はどちらかと言えば気動の洗浄液であり、3回目のそれはより末梢の気道と肺胞領域の洗浄液であると考えられる。そこで、各回収液を混合せずに、別個に測定すれば、気道および肺胞領域における洗浄細胞の分布が想定できると思われる。

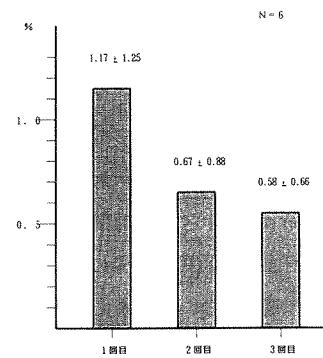


図3 BALFの分割採取
好酸球 (%)

図3は、各洗浄液中の好酸球%を示したものであるが、1回目が最も多く以下順に減少した。回収液単位体積当りの好酸球数は、回収液中の総細胞数が1回目では少なく、2,3回目には増加するので、必ずしも好酸球%とは平行しないが、各洗浄細胞間の数のバランスは洗浄液毎に異なっている。同様な現象は好中球にもみられるので、気道や肺胞領域における細胞の分布様式には差があると考えられる。従って、BALF中の細胞の分類を論じる場合には、洗浄方法の統一化が必要である。また、これらの病態と疾患との関連は今後に残された興味深い問題であろう。

文 献

- 1) 螺良英郎, 他: Broncho-alveolar Lavageに関する研究(第21回日本胸部疾患学会総会特別講演) 日胸疾会誌 19 : 792~800, 1981.
- 2) Rudd, R. M., Haslam, P. L., Turner-Warwick, M : Cryptogenic fibrosing alveolitis: relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. Am. Rev. Respir. Dis., 124 : 1 ~ 8, 1981.
- 3) 近藤有好, 他: 特発性間質性肺炎(IIP)の予後. 厚生省特定疾患「間質性肺疾患」調査研究班 昭和60年度研究報告書 p.49 ~ 58, 1981.

質疑応答

1. 気道過敏性とは？

(お答え)

「気道過敏性」とは、種々の刺激により、気道が過剰反応することを言う。気道反応は気道平滑筋の収縮、即ち気道狭窄反応をもって判定する。

臨床検査上での検索方法は、肺機能検査を行う。現在普及している方法は気管支を収縮させる物質（ヒスタミンやアセチルコリンなど）を吸入させ、1秒量の減少あるいは気道抵抗、呼吸抵抗の上昇をもって気道過敏性があるかないかを判定している。

気管支喘息の特徴の一つは気道過敏性を有することと言われている。他の疾患でも気道過敏性がみられることがあるが、気管支喘息では気道過敏性は著明である。気道過敏性を発現する機序は諸説あり（炎症、自律神経、物理的刺激、化学伝達物質、その他）、一定の見解は得られていない。

気道過敏性亢進の説明として、1) Vagotonia 説（迷走神経緊張説）、2) β -遮断説、3) 非アドレナリン作動性抑制神経（N A I N）の機能異常などが考えられているが、いずれも1つで気道過敏性の亢進を全て説明できないのが実情である。

（国立療養所西新潟病院呼吸器科）
中 俣 正 美、月 岡 一 治

特別講演

好酸球とアレルギー

Role of eosinophils in allergy

千葉大学医学部第二内科

助教授 富 岡 玖 夫

Hisao Tomioka, M. D., D. Msc.

Associate Professor

The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Chiba University

〒280 千葉県千葉市亥鼻 1-8-1

TEL 0472-22-7171 Ext. 2166

1-8-1 Inohana, Chiba City, Chiba 280, Japan.

（目 次）

1. はじめに
2. 好酸球とアレルギー
 - 1) 気管支喘息と好酸球 表 1. 好酸球の生物学的役割
 - 2) 好酸球の産生・分布・動態 表 2. 好酸球の分布と動態
 - 3) 好酸球遊走因子と刺激の受容体の増加
 - 4) 好酸球にたいする免疫学的刺激
 - 5) 好酸球の構造と産生物質 表 3. 好酸球の細胞構成と産生物質
 - 6) 好酸球由来の生物活性物質 表 4. 好酸球の成熟度と細胞内顆粒と酵素
 - A) アレルギー反応を促進する好酸球の役割
 - (1) ペルオキシダーゼ（E P O）の細胞障害活性
 - (2) M B P, E C P, E D N の組織障害活性
 - (3) ロイコトリエンとP A F
 - B) アレルギー反応を抑制している好酸球由来の物質
 - (1) アリルサルファターゼ
 - (a) アリルサルファターゼとS R S - A, E C F - A

- (b) アリルサルファターゼとロイコトリエン・スルフォン
 - (2) ヒスタミナーゼ
 - (3) ホスフォリパーゼ D
 - (4) EPOによるロイコトリエンの不活性化
 - (5) CLCによるリゾホスファチドの分解
 - (6) 好酸球由来プロスタグランдинによるアレルギー反応の制御
3. 好酸球機能の多面性
4. おわりに

1. はじめに

1879年 Paul Ehrlichによって好酸球の存在が記載されて以来、多くの疾患における血液中あるいは組織中の好酸球増加現象が報告されていた。その多くは現象の羅列であり好酸球の生物学の本質には迫るものでなかった。末梢血液中好酸球増加(blood eosinophilia)が気管支喘息などのアレルギー疾患および寄生虫感染症(特に蠕虫感染症)に認められることは確立事実であり、疾患診断の指標になっている。ある種の細胞が生物反応に参画し、如何にその細胞の機能あるいは生物学的役割を発揮しているかという疑問には、2つの概念的な答えが用意されよう。即ち、その細胞が生体機能にとって利益をもたらしているのか(beneficial role)、あるいは害をしているのか(hazardous role)という観点からの解答である(表1)。

表1 好酸球の生物学的役割

生体にとって有利 (Beneficial Role)	生体にとって不利 (Hazardous Role)
アレルギー反応の制御	
寄生虫感染症における寄生虫の排除	アレルギー反応の増幅 過好酸球増加症候群における 組織障害
生体反応の制御 (Regulatory Function)	生体反応の増幅 (Effector Function)

この観点は、人間の側の勝手な解釈が介在し、純粹に生物学的解釈とはいにくい。生物学的な観点からは、細胞が生体反応の発現に効果を発揮している(effect role)か、あるいはその反応を調節している(regulatory role)かという問い合わせができる。多くの生体細胞がこの二つの相反する機能を発揮しうると考えて間違いない。好酸球の生物学も、好酸球がアレルギー反応に対し、抑制的に働いているというテーゼにより花開き、このテーゼに対するアンチ・テーゼにより、その effect role についての研究が進展しているといつても過言ではない。即ち、好酸球の特殊顆粒に存在する major basic protein (MBP) が寄生虫の排除のみならず、生体内において組織障害をもたらすことが証明されている。しかし、この問題とても、ヒトの胎盤に MBP と同じ物質が存在し、血清中の MBP レベルが妊娠中には正常値の10倍高く、妊娠が終ると正常になる事実により、MBP の生理的役割を説明する必要に迫られている。

また最近では、ヒトの好酸球を用いた研究が進展し、末梢血液から精製された好酸球が必ずしも均一な細胞集団でなく、機能的に異なった細胞の集りであることが証明されつつある。当然リンパ球や肥満細胞のように細胞亜群が存在するか否かという疑問が提起されるが、現時点では、細胞の比重差により細胞画分について研究が行われているのみである。これまでの実験事実からは、活性化状態の異なる細胞の機能を観察しているに過ぎないという見解であるが、好酸球に特異的に反応する单クローニング抗体の作成も進展していることから、リンパ球の亜群の同定と同じ手法で解析が進められるであろう。好酸球が生体内で、その機能を発揮するためには、いかなる刺激によって細胞が活性化され、細胞がいかなる生理活性物質を放出してその機能を発揮するかという疑問に到達する。当然好酸球が外界の刺激を受容するレセプターの問題が討論されねばならない。最近、好酸球、好中球、マクロファージ、血小板の細胞表面には、肥満細胞・好塩基球の細胞表面に存在する高親和性の IgE レセプターとは異なる、低親和性 IgE レセプターが存在することが証明されている。このレセプターを介した刺激による好酸球の反応性が今後の研究課題の一つである。好酸球の生物学には興味ある研究課題が山積しているが、複雑な病態における好酸球の機能を解析するためには、基礎的な研究の成果を充分に理解してヒトの病態を解析することにある。病態における好酸球の機能を動的に把握するためには、好酸球反応を支配する高次機能の存在(たとえば免疫応答の中核からの支配あるい

は影響)も考慮する必要があろう。好酸球の産生・分布・動態や好酸球の分化・成熟過程と機能との関連等の基礎的な知見も臨床病態を理解する助けになろう。これらの基礎的な研究を通じて、好酸球が参画する病態の解析が進展すると考える。また詳細な臨床的洞察が新しい基礎的研究を刺激することが出来ると信ずる。

2. 好酸球とアレルギー

IgEの発見とそれにつづく IgE 依存性アレルギー反応 (I型アレルギー反応) の機序が解明される過程で、好酸球の動員機構とその機能が注目されたのは当然の成行であった。肥満細胞・好塩基球から免疫学的刺激により遊離された好酸球遊走因子(例えば、eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis:ECF-A)は好酸球を血液中(blood compartment)からアレルギー性炎症局所組織内(tissue compartment)へ動員し(細胞走化性と運動性の付与)，炎症局所に蓄積させ(運動性の解除: deactivationと呼ぶ)，活性化するか，あるいは活性化準備状態にする。組織内に浸潤した活性化状態にある好酸球は，なんらかの刺激(免疫学的あるいは非免疫学的刺激)により，細胞内顆粒に保持する酵素やその他の物質(preformed mediators)および/あるいは新しく細胞内で生成した生理活性物質(newly generated mediators)を放出する。従って，アレルギー性疾患における好酸球の機能あるいは生物学的役割は，好酸球の放出するこれらのケミカルメディエーターの生理活性の総和あるいは相乗効果の表現である。本講演では，気管支喘息における好酸球の役割を中心にして好酸球の生物学を概説する。

1) 気管支喘息と好酸球

臨床的な観察からは，気管支喘息患者における末梢血液好酸球増加と喀痰中好酸球増加は良く認められる現象であるが，必発ではない。末梢血液好酸球数と気道の狭窄の程度とは逆相関するという報告¹⁾もある。実際には気管支喘息の治療に用いられる多くの薬物(気管支拡張薬，DSCG，ステロイド等)は末梢血液好酸球を急速に減少させるので，実地の臨床では診断の指標になりにくい。また，末梢血液好酸球の実数の動態が気管支喘息にたいするステロイド治療の指標になるという指摘¹⁾も必ずしも実用的でない。充分に呼吸機能が保たれていても高度の好酸球増加が存在したり，逆に呼吸機能が著しく低下しているのに好酸球増加が存在しなかったりするからである。また，末梢血液好酸球増加や喀痰中好酸球

増加がアレルギー性気管支喘息(extrinsic or atopic asthma)のみならず非アレルギー性気管支喘息(intrinsic or nonatopic asthma)にもしばしばみとめられるので，好酸球増加がアレルギーの存在を示す指標にはならない。鈴木²⁾も気管支喘息と好酸球に関して「末梢血液好酸球数と，確認された抗原の存否，血清 IgE 値の高低，発作の程度，アセチルコリンで検出される気道の過敏性などの間に有意の相関はない」と述べ、「一般的には，気管支喘息患者の病態把握や予後推測上役に立たない」と結論している。

このように個々の患者についてある時点での好酸球数の算定が直接診断や治療に結びつかないが，気管支喘息における組織障害と好酸球の関係は強いことが示唆されている。事実，喘息死患者の小，中気管支の内腔には好酸球，マクロファージ，リンパ球，基底膜のついた上皮細胞などの細胞成分および細胞崩壊物を含む粘液栓が形成されている。好酸球の気管支壁への浸潤は特徴的な所見で，時としてシャルコ・ライデン結晶(CLC: Charcot-Leyden Crystal)やクルシュマン螺旋体(Curschmann's spiral)が喀痰栓の中に認められる。これらの所見は好酸球が喘息の病態の成立に重要な役割を担っている事を強く示唆している。このような所見と，好酸球の機能の解明により気管支喘息は「chronic desquamative eosinophilic bronchitisである」という主張がある³⁾。

2) 好酸球の産生・分布・動態

ある病態における好酸球の役割を推定するために，末梢血液中の好酸球数を算定して，好酸球増加や好酸球減少を判定している。しかし，末梢血液中の好酸球数を算定したのみで，組織中(tissue compartment)でその機能を発揮していると考えられる好酸球の動態を反映しているとは考え難い。したがって，好酸球増加症や好酸球減少症の病態の把握には，好酸球の産生・分布・動態などを理解する必要がある。

一般に，血液中の好酸球数の正常値は2-5% (250 / μ l)以下とされているが，末梢血液中の好酸球数は全身に分布する好酸球の5%にも満たないとされている⁴⁾。血液中における好酸球の半減期が数時間と短いことから，好酸球の機能は組織内において発揮されていると考えるのが妥当である。好酸球の動態を考えるときは，好中球の場合と同様に①骨髄(bone marrow compartment)，②末梢血

液 (blood compartment), ③組織 (tissue compartment) の間でいかなる情報交換が行われて、好酸球の動態が調節されているかを知る必要がある。端的な疑問は、正常者では何故 2-5% に末梢血液中好酸球の比率が保たれているのであるか、ということである。好酸球の分布・動態についての知見を簡単にまとめた (表 2)。

表 2 好酸球の分布と動態

骨髓	末梢血液	組織
分布比 200	: 1	: 400
数	2-5%	
半減期	5-8時間*	
寿命	3-6日	8-12日**
最終の運命	不明。恐らく消化管、気道を通って死滅する。	
脱颗粒、マクロファージによる貧食もある。		

* イヌでは 30 時間、ラットでは 8-12 時間。

** 好中球は 2-5 日。

3) 好酸球遊走因子と刺激の受容体の増加

好酸球が血液中から組織内に動員されるためには、いわゆる好酸球遊走因子の存在が重要である。これらの因子は、好酸球に①ある一定方向に遊走する力を与える (chemotaxis) ものと、②好酸球に運動性 (chemokinesis) を与える因子がある。これらの因子の中には、組織内に動員された好酸球を組織局所に局在させる作用 (deactivation) がある。さらに、これらの因子は、好酸球のもつ各種の受容体の増加をもたらし、おそらく好酸球の被刺激性を高めていると考えられる。⁵⁾ 内容の詳細は省略する。

4) 好酸球にたいする免疫学的刺激

好酸球は貧食作用があり、貧食刺激により細胞から酵素や脂質由来のケミカルメディエーターを遊離する。また、免疫グロブリンにたいするレセプター、補体レセプター、好酸球遊走因子にたいするレセプター、PAF にたいするレセプター等が存在する。これらのレセプターを介して、好酸球は刺激をうけケミカルメディエーターを精製遊離する。最近、注目されているのは、IgE にたいする低親和性のレセプターをもっていることが証明されて、このレセプターを介して抗原

- IgE 抗体複合物の刺激による好酸球の活性化が起り、寄生虫障害がおこることが証明されたことである。⁶⁾ このような機序を介して、アレルギー反応における好酸球も活性化される可能性がある。

5) 好酸球の構造と産生物質

好酸球の機能は、好酸球が产生・分泌する生理活性物質の作用とその効果の結果である。好酸球は多くの点で好中球に似ているが、特徴は、好中球とは異なる特異的な顆粒が存在することである。形態と機能を考える資料として、表 3 に好酸球の細胞構成要素と産生物質についての関係をまとめた (表 3)。

好酸球の機能を解析するときに、細胞内顆粒の成熟の度合いと、酵素蛋白を代表とする細胞内蛋白の存在様式を知る必要がある (表 4)。好酸球はその成熟度によっても機能を発揮する能力が異なる可能性のあることを念頭において、ある病態における好酸球の機能や役割を解析する必要がある。

表 3 好酸球の細胞構成と産生物質

細胞構成要素	保有・産生物質	機能
細胞膜	リゾホスフォリバーゼ = シャルコ・ライデン結晶 (CLC)	リゾホスフォリピッドの不活性化
	PGE ₁ , PGE ₂ LTC ₄	アデニール・シクラーゼの活性化 平滑筋収縮・血管透過性亢進 粘液分泌亢進
	PAF	平滑筋収縮・血管透過性亢進 好酸球遊走
トコンドリア	?	
Endoplasmic reticulum	ペルオキシダーゼ	スーパーオキシドの産生
ゴルジ装置	酸性ホスファターゼ ペルオキシダーゼ	スーパーオキシドの産生
細胞内顆粒		
I. Homogenous	アルカリホスファターゼ	
dense granule	酸性グリセロホスファターゼ	
(large & small granule)	アデノシン・トリホスファターゼ 酸性ホスファターゼ α -マンノシダーゼ アリルサルファターゼ B β -グルクロニダーゼ カテプシン	SRS-A の不活性化

	コラゲナーゼ ヒスタミナーゼ PAS-反応物質 ホスフォリパーゼD	ヒスタミンの不活性化 PAFの不活性化
2. Crystalloid granule	Eosinophil cationic protein (ECP) Eosinophil-derived neurotoxin (EDN) Major basic protein (MBP)	ヘパリンの中和、肥満細胞刺激、 寄生虫・組織障害
	ペルオキシダーゼ 亜鉛	スーパーオキシドの產生 ロイコトリエンの不活性化
存在様式未確認	デオキシリボヌクレアーゼ キニナーゼ プラルミノーゲン リボヌクレアーゼ	

表4 好酸球の成熟度と細胞内顆粒と酵素

細胞内構成	骨髓球	後骨髓球	成熟好酸球		細胞内酵素・生物活性物質
			血液	組織	
大顆粒	+++	++	+	-	Acid phosphatase
Crystallloid 顆粒	-	+	++	+++	Peroxidase Major basic protein Cationic protein
小顆粒	-	+	++	+++	Acid phosphatase Arylsulfatase B Phospholipase D Histaminase β -glucuronidase Cathepsin
細胞質	-	+	++	++	Charcot-Leyden 結晶
細胞膜	+	+	+	+	Lysophospholipase

(註) (-) - (++) は少ない-多いを示すが、各々の項目（細胞内構成要素）について比較したもので、項目間での比較はできない。

3) 好酸球由来の生物活性物質

好酸球の機能が好酸球のもつている細胞内物質の生理作用によって規定されるであろうことを論じた。表2に掲げた物質は、好酸球がすでに細胞内に作り持っている物質（preformed mediators）や新しく生成される生理活性物質（newly generated mediators）である。好酸球は刺激を受けると、これらの物質を選択的に放出すると考えてよい。これらの物質のうちアリルサルファターゼ、ホスフォリパーゼD、ヒスタミナーゼは、即時型アレルギー反応を抑制する役割を果たしているであろうという解釈がなされた。⁷⁾この解釈は、好酸球の研究に強い刺激を与え、その生物学的意義を考えさせるテーマとなった。今日では、このテーマにたいして、好酸球はアレルギー反応を増強（促進）する因子として働いているという考えが有力である。

A) アレルギー反応を促進する好酸球の役割

(1) ペルオキシダーゼ (EPO) の細胞障害活性

好酸球由来のペルオキシダーゼ (eosinophil peroxidase: EPO) はミルク由来のラクトペルオキシダーゼ (lactoperoxidase: LPO) や好中球あるいは単球由来のミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase: MPO) とは異なる。現在知られているEPOの生物活性は、①細胞障害活性、②肥満細胞にたいする分泌刺激作用、③ロイコトリエン不活性化作用である。⁸⁾

ヒト好酸球から分離・精製されたEPO-H₂O₂システムは細菌や真菌、寄生虫、腫瘍細胞、肥満細胞にたいして細胞障害作用をもつことが証明されている。⁸⁾微生物は好酸球に取り込まれ殺されるが、好酸球の能力は好中球よりも劣る。好酸球に取り込まれた微生物を包んだファゴゾームの中にEPOをはじめとする顆粒内物質を送りこむ。また、貧食をした好酸球は大量のH₂O₂を产生する。従って、ファゴゾームの中ではEPO-H₂O₂システムが形成されハロゲン類の存在下で殺菌が起る。刺激された好酸球からはEPO、H₂O₂が液相にも放出されることは間違いない。従って、好酸球の付着した寄生虫、腫瘍細胞などではEPO-H₂O₂システムによる細胞傷害がおこると考えられる。

肥満細胞由来の好酸球遊走因子により好酸球がアレルギー反応局所に動員されることは良く知られている事実である。細胞障害活性のない濃度のEPOを

ラット腹腔肥満細胞に作用させると非細胞傷害性にヒスタミン遊離が起こる。100 mU以上のEPOを作用させると肥満細胞にたいする細胞傷害活性が認められる。肥満細胞顆粒とEPO-iodideの複合物(MCG-H₂O₂-iodide complex)は、細胞傷害活性がEPO単独よりは強い。

(2) M B P, E C P, E D N の組織障害活性

Major basic protein(M B P)は好酸球の特殊顆粒(crystalloid granule)のcore部分に存在し、分子量9,300(ヒト)(モルモット:1,100,ラット:10,000-12,000)のアルギニンに富んだ塩基性の蛋白である。すぐに重合しやすく、重合した物の抗原性は单量体の抗原性の10分の1になる。また易熱性で56°C, 30分で抗原性を失う。M B Pは好塩基球にも微量存在し、好酸球が5,000ng/10⁶細胞であるのに対して、好塩基球は140ng/10⁶細胞である。^{9), 10)}

M B Pの生物活性は寄生虫虫卵を傷害し殺す。この機能の延長線上にはM B Pの細胞傷害活性という共通の生物活性に結びつく。事実M B Pがマウスの腹水腫瘍細胞を傷害する。このことは、好酸球が気管支喘息において組織障害性に働く(effect function: エフェター機能)可能性を示唆する。Gleichは¹⁰⁾喘息死の9病理解剖例の気管支病変部位にM B Pの沈着を認め、病理組織病変との相関を認めており、気道上皮細胞の剥離に働いているとしている。さらに精製したM B Pは試験管内で好酸球からのヒスタミン遊離を惹起し、皮内に注射すると膨疹と紅斑を惹起することを証明している。¹¹⁾

Eosinophil cationic protein(E C P)は顆粒蛋白成分の30%を占め、分子量21,000の亜鉛をふくむ一本のポリペプチドと他の2つの小さな部分からなる。E C Pはcrystalloid顆粒のcore以外の部分(matrix)に存在する。E C Pはヘパリンと結合し、ヘパリンのもつ抗凝固活性を阻害する。従って正常血漿にE C Pを加えると凝固時間の延長が認められる。またE C Pは線溶系にも影響をあたえる。またE C Pは微量で次に述べるGordon phenomenonを起こす。E D NがGordon phenomenonを起こすに必要な量の10-100分の1でよい。この蛋白が気管支喘息の病態生理にいかなる役割を果たしているかは不明である。⁹⁾

Eosinophil-derived neurotoxin(E D N)はgranular matrixにあり、分子量18,000である。最近の研究では、E C Pとeosinophil protein X(E P X)に分けられるという。そして、従来の呼ばれていたE D NがE P Xに相当する

と考えられている。E D Nをウサギあるいはモルモットの中枢に注射すると、Gordon phenomenonという現象が認められる。このE D Nが気管支喘息の病態でいかなる役割を担っているかは不明である。¹⁰⁾

(3) ロイコトリエンとP A F

ロイコトリエンはアラキドン酸代謝産物であり、従来S R S - Aとして気管支喘息の発症に重要なケミカルメディエーターとされてきた。このものは、現在LTC₄, LTD₄, LTE₄の混合物であることがわかり、平滑筋収縮、血管透過性亢進、粘液分泌亢進を惹起する。また、LTB₄は強い好中球遊走活性や好酸球運動活性をもち、アレルギー性炎症の増幅に関与しているとされる。最近好酸球がロイコトリエンを多量に産生するという報告がなされている。Wellerらの報告¹²⁾によると、LTC₄の産生量は好中球7.5±4 ng/10⁶、好酸球38±3ng/10⁶である。我々も気管支喘息の白血球をカルシウム・イオノフォアで刺激して検討し、好酸球が好中球よりも多く産生することを確認している。¹³⁾もう一つの脂質由来のケミカルメディエーターであるplatelet activating factor(PAF)は好酸球から産生されるとともに、好酸球にたいして強い遊走活性を示す。P A Fの気管支喘息における役割が注目されている。今後、気管支喘息における好酸球の役割がP A Fに関連して研究が進展するであろう。

B) アレルギー反応を抑制している好酸球由来の物質

(1) アリルサルファターゼ

Tanakaら¹⁴⁾はヒトの好酸球には多量のアリルサルファターゼが含まれており、2-hydroxy-5-nitrophenyl sulfateを基質としたとき、活性は好塩基球の4倍、好中球の8倍であったと報告している。しかし、その生物作用は不明であった。

(a) アリルサルファターゼとS R S - A, E C F - A

Orangeら¹⁵⁾は、軟体動物由来のアリルサルファターゼ(limpet arylsulfatase: A S - L)が試験管内で気管支喘息の発症に重要な働きをすると考えられていたケミカルメディエーターであるS R S - A(slow reacting substance of anaphylaxis)を不活性化することを証明し、アリルサルファターゼが気管支喘息の発症を制御する可能性を示唆した。Wassermanら¹⁶⁾はヒト好酸球

のアリルサルファターゼを精製し、その化学的性状は、分子量6万、至適pH 5.7であることからII型Bのアリルサルファターゼ（アリルサルファターゼ II B : A S - B）であることを確認した。ヒト好酸球に澱粉粒子を貧食させると、含まれているアリルサルファターゼの25%が遊離していくことを報告している。また、Bachら¹⁷⁾は、好酸球遊走因子であるモルモット肺由来のE C F - A (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis)の活性をチロジナーゼ (tyrosinase), アリルサルファターゼ, ロイシン・アミノペプチダーゼ (leucine aminopeptidase) が不活性化することを証明している。これらの事実は、生体内で好酸球由来の酵素がアレルギー性の刺激によって肥満細胞から遊離されるS R S - A や E C F - A を不活性化し、ある生物反応の進行を制御するであろうという推測に結びついた。筆者ら¹⁸⁾は好酸球由来のアリルサルファターゼがS R S - A を不活性化して喘息の発症を制御する可能性があるならば、将来ヒトの気管支喘息の治療に使うことを念頭においてヒト胎盤からアリルサルファターゼB (A S - B) を精製し、このA S - B が①感作ラット腹腔由来のS R S - A を試験管内で活性化する、②ラットにおける抗原誘発気道抵抗の上昇を抑制する、③精製S R S - A 投与によるモルモットの気道抵抗上昇をA S - B の前投与により抑制できる、という事実を示した。この結果は、好酸球が気管支喘息の発症を抑制している可能性があるという仮説を裏づける有力な証拠であった。しかし、その後S R S - A の化学構造がスルフィドペプチド・ロイコトリエン (sulfidopeptide leukotrienes) であることが判明してみると、スルフィドペプチド・ロイコトリエンの構造には、アリルサルファターゼという酵素が働く化学構造を持たない事が判明した。

(b) アリルサルファターゼとロイコトリエン・スルフォン

S R S - A が気管支喘息の発症に重要であり、そのS R S - A がアリルサルファターゼで分解され、アリルサルファターゼの投与により喘息の実験モデルで喘息発作が抑制されるならば、これまでの知見と矛盾するところはなかった。ところがS R S - A の化学構造にはアリルサルファターゼの作用する構造がないという事実は、大きな矛盾である。そこで、我々はS R S - A がアリルサルファターゼで不活性化されるという観点から、我々が精製した

胎盤由来のA S - B をもちいてラットのS R S - A を分解してその化学構造を検討した。その結果、ロイコトリエンにはsulfidopeptide leukotrienes の他に、C末端から6位の位置にグルタチオンがスルフォン結合しているもの (ロイコトリエン・スルフォン) が存在することを証明した¹⁸⁾。その後、ロイコトリエン・スルフォンは合成され sulfido-peptide leukotrienes とほぼ同等の生物活性を持っていることが確かめられた¹⁹⁾。それでは、ロイコトリエン・スルフォンが実際に気管支喘息、その他ロイコトリエンが関与する病態で証明出来るであろうか。この疑問に対する答えは現在用意されていない。しかし予備実験では、ヒト慢性骨髓性白血病細胞をカルシウム・イオノフォアで刺激したときロイコトリエン・スルフォンが産生されていることを確かめている（未発表）。

(2) ヒスタミナーゼ

ヒト好酸球には好中球とほぼ同量のヒスタミナーゼが含まれており、貧食刺激によって細胞から遊離されることが報告されている。しかしその遊離機構は好中球と好酸球では異なり、zymosan 貪食の際にcytochalasin Bを共存させると好中球では増強するが、好酸球では抑制されるという²⁰⁾。

(3) ホスフォリバーゼD

ヒトの好酸球にホスフォリバーゼDが存在することはKarterら²¹⁾によって報告された。高濃度のホスフォリバーゼDは好塩基球由来のP A F (platelet activating factor) を試験管内で不活性化することから、この酵素もヒスタミナーゼ、アリルサルファターゼと同様にアレルギー反応の抑制に働くと推定される。

(4) E P O によるロイコトリエンの不活性化

好中球におけるMPO-H₂O₂-halide システムはC5aやFMLPなどの細胞遊走因子や α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -antitrypsin)を不活性化することが知られている。部分的に精製されたラットS R S - A はH₂O₂とhalideの存在下でhorseradish peroxidaseにより不活性化されることが証明されていた²²⁾。L T C₄, L T D₄のモルモット回腸収縮活性やL T B₄の白血球遊走活性はE P O, H₂O₂, halideの存在下 (pH 7.0, 60分)で70%以上減少した。E P O活性を阻害するazaideあるいはH₂O₂をこわすcatalaseは、カルシウム・イオノフォア刺激によ

る好酸球よりのロイコトリエン産生を増強した。これらの事実は、好酸球やその他のペルオキシダーゼをもつ細胞よりのロイコトリエン産生がペルオキシダーゼ・システムにより修飾されている可能性を示している。また、Goetzlは²³⁾ EPOがhalideの存在下にLTC₄をLTB₄の異性体である5(S), 12(S)-6, 8, 10, 14(all trans)-HETEと未同定の物質“X”に代謝されることを証明した。もしこの物質が、すでにわれわれが示したロイコトリエン・スルフォンであれば、チオール結合をしているロイコトリエンがペルオキシダーゼの働きでロイコトリエン・スルフォンが生成され、好酸球のアリルサルファターゼが不活性型にするという代謝経路を推定すると、「アリルサルファターゼはSRS-Aを不活性化し、アレルギー性炎症を制御している」というテーマは依然正しいということになる。

(5) CLCによるリゾホスファチドの分解

Charcot-Leyden crystal protein (CLC) (Lysophospholipase) は以前細胞質に存在するとされていたが、現在は細胞膜に存在するlysophospholipaseと同じものであることが判明した。分子量13,000で、好塩基球にも認められる。Lysophospholipaseは細胞膜の刺激によってホスフォリパーゼA2が活性化された結果生成されるlysophospholipidを中和する働きをもつ。気管支喘息の喀痰中にこの結晶が認められると好酸球の存在を証明したことになるほど有名であるが、気管支喘息における役割は不明である。

(6) 好酸球由来プロスタグランディンによるアレルギー反応の制御

Hubscher²⁴⁾はアトピー性患者から得た好酸球を50-80%含む白血球にブタクサ抗原または抗IgE抗体を作用させると、その反応上清にヒト好塩基球からのヒスタミン遊離を抑制する物質を見いだし、EDI(eosinophil-derived-inhibitor)と名付けた。その後の研究でEDIはPGE₁, PGE₂であることが判明した。この実験事実は、EDIがヒスタミン、SRS-Aなどのケミカルメディエーターを遊離する細胞に直接働いて遊離を抑制しアレルギー反応を抑制する方向に働いていると解釈された。

3. 好酸球機能の多面性

好酸球の機能はeffector functionとregulatory functionとにわけて考えることができる。EPO, MBPなどは明らかに組織傷害性に働いていることは明確であろう。好酸球が多くのロイコトリエンを産生するのも喘息の発症に好酸球が参画していることをしめしている。一方EPOはロイコトリエンを不活性化する作用も持っていることから、一つの物質が二面性を持っていることに驚かされる。

好酸球は如何にして一人二役をしているのであろうか。この疑問に対して幾つかの可能性が考えられるが、筆者自身の現時点での印象では、好酸球は刺激の種類を見分けて、これまでに述べた細胞内物質や新しく作られる化学伝達物質を選択的に放出することによって、その多様な機能を発揮していると考えている。

4. おわりに

好酸球の気管支喘息における役割がregulatory functionから注目され、統一して寄生虫学方面で研究されたeffector functionが注目され研究が進展している。実際の病態の個々の局面における好酸球の機能を解析・理解するためには、tissue compartmentにおける動態を把握しなければならないと考える。また好酸球の機能をダイナミックに捉えるために、炎症局所で機能を発揮している好酸球の成熟度を考慮する必要がある。時として、訓練のいきとどかない兵隊（若い好酸球）を炎症反応という戦場に送りこんでくる病態に遭遇することがある。

文 献

1. Horn, B. R., et al. : Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. New Engl. J. Med., 292:1152, 1972.
2. 鈴木修二：気管支喘息と好酸球. 免疫と疾患, 1: 297-299, 1981.
3. Gleich, G. J. : 第4回獨協喘息シンポジウム「More about eosinophils」, 1986.
4. Hudson, G. : Quantitative study of the eosinophil granulocytes. Semin. Hematol. 5, 166-168, 1968.
5. Smith, J. A., and Goetzl, E. J. : Cellular properties of eosinophils : regulatory, protective and potentially pathogenetic roles in inflammatory states. In : The cell biology of inflammation. G. Weissmann, ed. pp. 189-216, 1980.

- Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam.
6. Capron, A. et al. : Specific IgE antibodies in immune adherence of normal macrophages to *Schistosoma mansoni* schistosomula. *Nature (London)*, 253, 474, 1975.
 7. Goetzl, E.J. and Austen, K.F. : Comprehensive Immunology, Vol. 3, Immunopharmacology (Good, R.A. & Day, S.B. eds.), p113, Plenum Medical Book Co., New York, 1977.
 8. Klebanoff, S.J., Henderson, W.R., Jong, E.C., Jorg, A. and Locksley, R.M. : Role of peroxidase in eosinophil function. In " Immunobiology of the Eosinophils" T. Yoshida & Y. Torisu eds. pp. 261-282, 1983, Elsevier Biomedical, New York.
 9. Denburg, J.A., et al. : *Blood*, 61, 775, 1983.
 10. Gleich, G.J. and Loegering D.A. : Immunobiology of eosinophils. *Ann. Rev. Immunol.*, 2, 429-460, 1984.
 11. Gleich, G.J., Schroeter, A.L., Marcoux, J.P., Sachs, M.I., O'connell, E.J., and Kohler, P.F. : Episodic angioedema associated with eosinophilia. *New Engl. J. Med.*, 310, 1621-1625, 1984.
 12. Weller, P.E. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* : 80, 762b, 1983.
 13. Tomioka, H., Ra, C., Iwamoto, I., Sato, T., Kodama, K., Yoshida, S., Tanaka, M., and Yoshida, S. : Arachidonic acid metabolism of human granulocytes from asthmatic patients. *Adv., Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Res.*, 15, 339, 343, 1985.
 14. Tanaka, K.R., Valentine, W.N. and Fredricks, R.E. : *Brit. J. Haematol.*, 8, 86, 1962.
 15. Orange, R.P., Murphy, R.C. and Austen, K.F. : *J. Immunol.*, 113, 316, 1974.
 16. Wasserman, S.I., Goetzl, E.J. and Austen, K.F. : *J. Immunol.*, 114, 645, 1975.
 17. Bach, M.K., Jones, D.G. and Kay, A. : *Immunology*, 28, 773, 1975.
 18. Kumagai, A. and Tomioka, H. : Method in Enzymology Vol. 86, W. E.M. Lands & W. L. Smith eds. pp16-30, Academic Press, New York, 1982.
 19. Denis, D., et al. : *Prostaglandins*, 24, 801, 1982.
 20. Zeiger, R.S., and Coulton, H.R. : *J. Immunol.*, 118, 540, 1977.
 21. Karter, I.A., Goetzl, E.J. and Austen, K.F. : *J. Clin. Invest.*, 57, 1173, 1976.
 22. Henderson, W.R., and Kaliner, M. : *J. Immunol.*, 122, 1322, 1979.
 23. Goetzl, E.J. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 106, 270, 1982.
 24. Hubscher, T. : Role of the eosinophil in the allergic reaction. II. ED I—an eosinophil-derived inhibitor of histamine release. *J. Immunol.* 114, 1389-1393, 1975.

編 集 後 記

第9回研究会の一般演題と特別講演の要旨を記録することができました。御多忙にもかかわらず御執筆下さいました先生方に心から御礼申し上げます。

特別講演では、千葉大助教授の富岡次夫先生が“好酸球とアレルギー”について御講演下さいました。平易に解説していただきましたが、最先端のお話が豊富な内容で、講演抄録を読ませていただくことを楽しみにしておりました。このたび、御多忙にもかかわらず御執筆下さいました内容はすぐれた総説論文であり、心から感謝申し上げる次第です。

一般演題(2)の込田先生の御発表は貴重な御経験であったと思われました。アナフィラキーショックを起こした抗原は2例ともヨモギ花粉であると思われ、症例1は抗原検索のために施行した皮内テストの1000倍液0.02mlで、症例2は8年間も維持療法を行ってきた減感作療法施行中の患者に1万倍液0.5ml(1000倍液の0.05mlに相当)を皮下注射したところで起きています。症例2は皮下注射した時期がヨモギ花粉飛散のピークをすぎた1カ月～1.5カ月後であったことと関係があったのかもしれません。自然飛散するヨモギ花粉を吸入して、ヨモギに対する感受性が非常に亢進していた時期であったのかも知れません。いずれにしても、ヨモギ花粉およびヨモギ成分を含む食品とアレルギー症状の関連には十分注意する必要があることを御教示下さいました。また、本文中で御指摘のように、皮内テストや減感作療法の施行にあたってはアナフィラキーショックの発生に備えるべきで、処置の第1は塩酸エピネフリン(ボスマシン；成人では1回量0.2～0.3mlを上腕外側に皮下注射する)の使用であることを今一度確認しておく必要があると思われます。

アレルギー疾患に関する御経験をお持ちの皆様は多いと存じます。本研究会において御質問、御発表いただけましたら幸いです。どうかよろしくお願ひ申し上げます。

新潟アレルギー研究会

世話人 猪股成美、石川和光、近藤有好
月岡一治、吉住 昭(ABC順)
発 行 新潟アレルギー研究会事務局
新潟市真砂1丁目14番1号
国立療養所西新潟病院呼吸器科内
〒950-21 TEL 025(265)3171(内線222)
編 集 月岡一治
後 援 大塚製薬株式会社

ニュータイプの鼻過敏症治療剤

指

シナクリン点鼻液

フルニソリド製剤

Synaclyn nasal solution



特性

- 強い抗炎症作用、抗アレルギー作用
- 1日2回の投与で優れた改善効果
- 治療効果の発現が速やか
- 全身性の影響は軽微
- フレオングスを使用しない液剤タイプで広い噴霧範囲

[組成]

シナクリン点鼻液は1ml中にフルニソリド0.255mg(フルニソリド無水物として0.25mg)含有

[効能・効果]

アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎

[用法・用量] [使用上の注意] [取扱い上の注意]：
製品に添付の説明書をご参照下さい。

[包装]

9ml×10

健保適用



大塚製薬株式会社

提携 Syntex Pharmaceuticals Intl. Ltd.

