<原 著>

老年者気管支喘息の臨床病態—気道遊走細胞による検討

谷崎 勝朗 周藤 真康 貴谷 光 河内 和久
 御船 尚志 奥田 博之* 高橋 清 木村 郁郎

<要 約> 加齢により気管支喘息における気道細胞反応がどのような変化を示すかについて検討を加えた。対象は、60歳以上の気管支喘息28例（平均年齢65.0歳）で、その対照としては、40歳以下の気管支喘息23例（平均年齢31.0歳）を選んだ。また気道細胞反応は、気管支肺胞洗浄法により採取した細胞成分の出現率を比較検討することにより観察した。

1. 全症例における気道遊走細胞の出現率は、老年者気管支喘息では、マクロファージ65.7%、リンパ球15.5%、好中球8.9%、好酸球9.5%であった。一方、若年症例では、マクロファージ61.8%、リンパ球17.1%、好中球4.1%、好酸球16.1%であり、老年症例では好中球の、また若年症例では好酸球の出現率が高い傾向がみられた。

2. 気管支喘息をその臨床病態より3つの病型に分類し、各臨床病型における気道遊走細胞の出現率を検討した。その結果、老年症例と若年症例の間には、今回の検討では有意の差はみられなかった。しかし、老年症例では、好中球に関しては、Ia 気管支痙攣型に比べ Ib 気管支痙攣+過分泌型で有意に高い出現率 ($p<0.05$) が、また Ib 型に比べ II 細気管支閉塞型においてさらに有意に高い出現率 ($p<0.01$) が観察された。

3. 気管支喘息の予後との関連では、予後不良例では、老年症例で若年症例に比べ好中球の著増傾向 ($p<0.05$) がみられた。また若年症例では、好酸球の著増傾向がみられたが、老年症例との間に有意の差はなかった。

Key words : 気管支喘息, 加齢, 気道細胞反応, 好中球, 好酸球

緒 言

著者らは、気管支喘息の発症病態が、若年者と老年者ではかなり異なっていることを、そのアレルギー反応や好塩基球の反応性より明らかにしてきた¹⁾²⁾。すなわち、老年者気管支喘息では、加齢による気道系およびガス交換系の変化と、アレルギー反応の変化の2つの面での変化が観察される。呼吸器系では、末梢気道や肺泡領域の加齢による変化が特徴的であり³⁾⁴⁾、またアレルギー反応系では、反応そのものの減弱化とともに質的变化も観察される。さらに、老年者では、呼吸中枢の変化⁵⁾や胸廓の変化などによる呼吸機能の変化⁶⁾も指摘されている。

一方、気管支喘息の発作時病態は、初期の液性因子

相と、それにひき続いて起こる細胞性因子相の2つの反応相が示唆されており^{7)~9)}、特に近年細胞性因子相が、成人型喘息の慢性化、重症化、あるいは難治化との関連で注目されている¹⁰⁾。

本論文では、老年者気管支喘息に関与する免疫アレルギー反応のうち、主として気道細胞反応に重点をおき、若年者と比べどのような特徴を持っているかについて、若干の検討を加えた。

対象および方法

対象は、60歳以上の老年者気管支喘息28例(男11例, 女17例, 年齢60~74歳, 平均年齢65.0歳, 平均血清 IgE 値 373 ± 463 IU/ml : 11~2,232)である。患者に対する検査負荷を考慮して、できるだけ70歳以上の高齢者症例は除外した。なお、対照として、40歳以下の若年者気管支喘息23例(男12例, 女11例, 年齢18~39歳, 平均年齢31.0歳, 平均血清 IgE 値 584 ± 851 IU/ml : 32~4,200)を選んだ。

なお、ステロイド依存性重症難治性喘息は、老年者

Y. Tanizaki, M. Sudo, H. Kitani, K. Kawauchi, T.

Mifune : 岡山大学三朝分院内科

H. Okuda : 同 産婦人科*

K. Takahashi, I. Kimura : 岡山大学第二内科

受付日 : 1990. 1. 11 採用日 : 1990. 3. 14

気管支喘息では28例中15例(53.6%), 若年者気管支喘息では23例中9例(39.1%)であった。すなわち, ステロイド依存性重症難治性喘息症例は, 老年者症例にやや多い傾向が見られたが, 喘息発作のコントロール状態は, 両群間にほとんど差は見られなかった。

気管支肺胞洗浄法 Bronchoalveolar lavage; BAL は, 既報の方法¹¹⁾¹²⁾に準じて行った。すなわち, 気管支ファイバースコープ (Olympas BF-P10) を右肺中葉の区域気管支 B4あるいは B5に wedge し, 鉗子口を通して生理食塩水を一回50ml ずつ, 計150ml にて洗浄を行った。回収した洗浄液を間隔710 μ , 500 μ , 250 μ の3層の stainless steel mesh で濾過し粘液を除去した後, シリコン処理試験管を用い 4 $^{\circ}$ C, 250G で10分間遠心し, 沈渣と上清に分離した。採取した沈渣で塗抹標本を作成し, May-Giemsa 染色を施した後, 1,000倍顕微鏡下に上皮細胞を除いて細胞を500個観察し, BALF 中の出現細胞の分類を行った。

BAL は, 非発作時に, しかも臨床症状, CRP, 末梢血白血球数および分類などから気道感染がないと判断される時期に行った。

なお, 今回の対象症例の中には2例の喫煙歴のある症例が含まれたが, 最近2年間以上にわたり禁煙していたため, 他の症例と同様にあつかった。

気管支喘息の臨床分類は, 既報^{13)~16)}に準じて, 以下のごとく行った。

Ia. 気管支痙攣型: 発作時の呼吸困難が主として気管支痙攣によると判断されるもの。

Ib. 気管支痙攣+過分泌型: 発作時気管支痙攣と同時に過分泌(一日喀痰量100ml 以上)をとこなうもの。

II. 細気管支閉塞型: 発作時の呼吸困難に気管支痙攣と同時に細気管支の閉塞が関与していると判断されるもの。

この分類法では, 発作の重症度, 持続性, 薬剤に対する反応性を考慮した上で, Ia, 気管支痙攣型を原型として, それに過分泌が加われば Ib 型, Ia 型ないし Ib 型に細気管支閉塞が加われば II 型と判断した。したがって, 過分泌と細気管支閉塞が同時に存在する場合には, II 型と判断した。また, 一度つけられた臨床分類が, 臨床病態の変化により変更の必要が生じた場合には, 1年間の観察期間を経過した後, 臨床病型の変更を行った¹⁶⁾。

アトピー型, 非アトピー型: アトピー型喘息としては, ハウスダストその他のアレルゲンに対して皮膚反応が陽性であり, かつ RAST score が2+以上を示す

か, あるいは血清 IgE 値が500IU/ml 以上を示す症例を選んだ。また, 非アトピー型喘息としては, 諸種アレルゲンに対する皮膚反応がすべて陰性であり, かつ血清 IgE 値が200IU/ml 以下の症例を選んだ。

予後の判定は, BAL 施行後の1年間の経過観察により, 症状が改善されたか, 投与薬物が減量し得たか, について検討を行い, 両者あるいはいずれかが観察された場合予後良好例とし, また症状が悪化したか, 投与薬物量が増えた場合を予後不良例とした。

結 果

1. 全症例における気道遊走細胞の出現率

60歳以上の老年者気管支喘息28例の気道遊走細胞の出現率は, マクロファージ (Mac) 65.7 $\pm$ 25.0%, リンパ球 (Ly) 15.5 $\pm$ 10.0%, 好中球 (Neut) 8.9 $\pm$ 10.0%, 好酸球 (Eos) 9.5 $\pm$ 14.9%であった。一方, 40歳以下の若年者気管支喘息23例では, Mac 61.8 $\pm$ 24.0%, Ly 17.1 $\pm$ 13.4%, Neut 4.1 $\pm$ 4.8%, Eos 16.1 $\pm$ 24.3%であった。すなわち, リンパ球では老年症例と若年症例の間に差はみられなかったが, 好中球では老年症例でその出現率が高く, 一方好酸球の出現率は若年症例で高い傾向がみられたが, いずれも推計学的には有意の差はなかった(図1)。なお喫煙歴のある2症例の各細胞の出現率は, それぞれ Mac 82.4%, Ly 12.6%, Neut 4.8%, Eos 0.2%, および Mac

図1 気管支喘息における BALF 中出現細胞の頻度
●: 老年症例, ○: 若年症例, Mac: マクロファージ, Lym: リンパ球, Neut: 好中球, Eos: 好酸球

表1 気管支喘息における BALF 中出現細胞の頻度 (男女別)

性別	症例	症例数	BALF 中出現細胞の頻度 (%)			
			マクロファージ	リンパ球	好中球	好酸球
男	A	11	75.0±24.3	11.6± 8.9	8.6±13.9	5.6±11.4
	B	12	53.5±27.9	16.9±16.0	4.8± 5.2	24.8±34.0
女	A	17	59.7±23.5	17.9± 9.5	9.6±14.5	12.0±16.2
	B	11	66.8±18.6	17.3± 9.6	3.8± 4.3	11.8±13.1

A : 老年症例, B : 若年症例

表2 気管支喘息における BALF 中出現細胞の頻度 (血清 IgE 値別)

血清 IgE (IU/ml)	症例	症例数	BALF 中出現細胞の頻度 (%)			
			マクロファージ	リンパ球	好中球	好酸球
300 以下	A	18	66.8±24.8	15.4±10.1	8.5±12.7	9.2±15.0
	B	12	58.9±24.3	23.0±14.6	3.6± 4.5	14.5±24.4
501 以上	A	8	53.7±25.8	19.1± 9.3	12.0±17.9	15.1±19.2
	B	9	61.7±24.9	10.6± 8.9	5.1± 5.4	22.3±27.1

A : 老年症例, B : 若年症例

82.6%, Ly 16.5%, Neut 0.1%, Eos 0.8%であった。

2. 性別と気道遊走細胞

各細胞の出現率を男女別に検討すると, 60歳以上の症例では, リンパ球および好酸球の出現率が, 男性に比べ女性でやや高い傾向がみられたが, いずれも有意の差ではなかった。40歳以下の若年症例では, 男性で好酸球の出現率がやや高い傾向がみられたが, これも推計学的には有意の差は見られなかった。すなわち, 気道遊走細胞の出現率に関しては, 男女間に差がないことが示された (表1)。

3. 血清 IgE 値と気道遊走細胞

血清 IgE 値を300IU/ml 以下と501IU/ml 以上の2群に分けて, 気道遊走細胞の出現率を比較検討してみると, 血清 IgE 値が300IU/ml 以下の症例群では, 老年症例で好中球の出現率が, また若年症例でリンパ球, 好酸球の出現率がやや高い傾向がみられたが, 推計学的には有意の差は見られなかった。一方, 血清 IgE 値501IU/ml 以上の症例群では, 老年症例で好中球, 若年症例で好酸球の出現率が高い傾向がみられたが, いずれも有意の差はみられなかった (表2)。

4. ステロイド依存性重症難治性喘息における気道遊走細胞

対象症例のうち, ステロイド依存性重症難治性喘息に限って各細胞の出現率を検討した。好中球の出現率

は, 老年症例 (14.9±15.5%) では, 若年症例 (3.9±4.0%) に比べ好中球の有意の増加 ($p<0.05$) がみられた。また若年症例では好酸球の増加がより高度であったが, 各症例間のばらつきが大きく, 有意の差はみられなかった (図2)。

5. アトピー型, 非アトピー型喘息における気道遊走細胞

対象症例を, アトピー型, 非アトピー型に分けて, 気道遊走細胞の出現率を比較検討した。その結果, アトピー型では, 老年症例で, 若年症例に比べ好中球の出現率が高く, 一方, 若年症例では, 好酸球の出現率がより高度であったものの, 推計学的な有意差はみられなかった。また非アトピー型では, アトピー型に比べ, 好中球, 好酸球の出現率がやや低い傾向であったが, 老年および若年症例の差は, アトピー型とほぼ同様の傾向を示した (図3)。

6. 各臨床病型における気道遊走細胞

Ia. 気管支攣縮型では, 若年症例で好酸球の平均出現率がやや高い以外には特徴的な所見はみられなかった。Ib. 気管支攣縮+過分泌型では, 老年および若年症例いずれも好中球の出現率の増加がみられ, また若年症例では老年症例に比べリンパ球, 好酸球の出現率がやや高い傾向がみられたが, 推計学的には有意の差はみられなかった。一方, 細気管支閉塞型は, 今回の検

図2 ステロイド依存性重症難治性喘息におけるBALF中出現細胞の頻度

●—●：老年症例，●---●：若年症例，Mac：マクロファージ，Lym：リンパ球，Neut：好中球，Eos：好酸球

図3 アトピー型，非アトピー型喘息におけるBALF中出現細胞の頻度

□：マクロファージ，▨：リンパ球，■：好中球，▤：好酸球，A：老年症例，B：若年症例

討では若年症例にはみられなかったが，老年症例では好中球の著増傾向が特徴的であった。なお，老年症例に限って，各臨床病型間の遊走細胞の出現率を比較検討すると，好中球に関しては，Ia型に比べIb型で有意に高い出現率 ($p<0.05$) がみられ，またIb型に比べII型においてさらに有意に高い出現率 ($p<0.01$) が観察された (図4)。

7. 気管支喘息の予後と気道遊走細胞

気管支肺胞洗浄法施行後1年間の臨床経過により，予後良好例と予後不良例に分け，遊走細胞の出現率を

図4 気管支喘息の臨床病型とBALF中出現細胞の頻度

□：マクロファージ，▨：リンパ球，■：好中球，▤：好酸球，A：老年症例，B：若年症例

図5 気管支喘息の予後良好および不良例とBALF中出現細胞の頻度

□：マクロファージ，▨：リンパ球，■：好中球，▤：好酸球，A：老年症例，B：若年症例

比較検討した。予後良好例(10例)では，若年症例(4例)で好酸球の増加がみられたのみで，老年症例(6例)では特徴的な所見はみられなかった。一方，予後不良例(13例)では，老年症例(8例)で若年症例(5例)と比べ好中球の著増傾向 ($p<0.05$) がみられた。また若年症例では，好酸球の著増傾向がみられたが，老年症例との間に有意差はなかった。なお，老年症例，若年症例とも，予後良好例に比べ予後不良例において好中球の出現率が有意に高い傾向がみられた (老年症例； $p<0.02$ ，若年症例； $p<0.02$)。これらの結果は，老年症例，若年症例いずれにおいても，好中球の出現率の増加が喘息の予後とある程度関連していること，そして，その傾向はむしろ老年症例でより顕著であることを示唆しているものと考えられる (図5)。

考 案

気管支喘息の発症病態としては、IgE 抗体に mediate される I 型のアレルギー反応¹⁷⁾の関与が明らかにされている。この反応系では、組織肥満細胞膜上での抗原・IgE 抗体の反応にひき続き、ヒスタミン、ロイコトリエン、PAF; platelet activating factor などの化学伝達物質が遊離される液性因子相と、さらにこの液性因子相にひき続く、各種細胞成分が反応局所へと遊走してくる細胞性因子相が出現すると考えられている^{7)~9)}。さらには、関与する免疫アレルギー反応の如何を問わず、この液性因子相と細胞性因子相は存在するとの考え方もある。そして、成人型喘息では、慢性、持続性になりやすいのは、細胞性因子相の反応が小児喘息に比べより強力であるとも考えられている。

著者らは、I 型アレルギー反応では、抗原に対する反応性が年齢により異なること、そして、組織肥満細胞とともに IgE 抗体の Target cell である好塩基球の反応性は加齢とともに減弱傾向を示すことを報告した¹¹⁾²⁾。すなわち、加齢により生体そのものの反応性が低下傾向を示す一方、アレルギー反応そのものの質的にやや異なってくる可能性が示唆される。老年者気管支喘息の発症病態を検討する場合、このような加齢にともなうアレルギー反応の変化以外にも、呼吸器そのものの機能的および器質的変化も考慮されなければならない。

本論文では、気管支喘息の発症病態のうち、特に細胞性因子相を中心に臨床的観察を加え、老年者気管支喘息では、加齢によりどのような変化が観察されるかについて検討を加えた。その結果、まず老年者気管支喘息では、若年者気管支喘息に比べ、BALF 中好中球の増加傾向がみられ、この傾向は重症難治性喘息に限っての検討では有意の差をもって観察された ($p < 0.05$)。さらに、この BALF 中への好中球の出現率の増加は、予後不良例においてより高度であり、BALF 中への好中球の増加が、難治化傾向とも関連があることが示唆された。また、臨床病型別検討では、Ia 気管支痙攣型に比べ Ib 気管支痙攣・過分泌型において、また Ib 型に比べ II、細気管支閉塞型において BALF 中の好中球の出現率は有意に高くなることが示唆された。このことは、Ia 型から Ib 型へ、また Ia 型ないし Ib 型から II 型へと、その病態が複雑化、難治化へと向かうにつれて BALF 中の好中球の出現率が高くなることを示しており、気管支喘息の発症病態における好中球

の関与の重大性を示唆しているものと考えられる。

加齢にともないどのような機序で末梢肺領域に好中球が増加するのかは、なお不明である。著者らの現在までの臨床的観察からは、副腎皮質ホルモンの長期投与例の中には、若年症例でも BALF 中好中球の著増する症例が観察されており、その理由の 1 つとして、局所免疫力の低下が推測される。その意味からすれば、今回の対象症例よりも、もう少し高齢者を選べばより明らかな解答が得られたかもしれない。今回は、患者への検査負担、検査後の呼吸器感染症の合併の危険性などを考慮して、前述のごとく 70 歳以上の症例は原則として除外した。しかし、局所免疫の低下の問題は、老年者の反復する呼吸器感染症などとの関連を含めて、今後検討していかなければならない課題であると考えられる。

文 献

- 1) 谷崎勝朗, 駒越春樹, 周藤真康, 中山堅吾, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎: 気管支喘息の発症病態におよぼす加齢の影響について. I. 即時型アレルギー反応. 日老医誌 23: 317—321, 1986.
- 2) 谷崎勝朗, 駒越春樹, 周藤真康, 貴谷 光, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎: 気管支喘息の発症病態におよぼす加齢の影響について. II. 好塩基球の反応性. 日老医誌 24: 421—426, 1987.
- 3) 福地義之助, 矢野清孝, 石田喜義: 老化の徴候とその早期発見. 3. 呼吸器系の老化徴候と早期発見—換気・ガス交換能の加齢変化—. 日老医誌 24: 100—104, 1987.
- 4) 原沢道美: 老人肺の臨床. 日内会誌 73: 1565—1582, 1984.
- 5) 福地義之助: 高齢者・運動負荷をめぐって. 日胸疾会誌 18: 686—695, 1980.
- 6) 米山美智子, 朝戸裕子, 水内知子, 木田厚端: Arm span による呼吸機能の標準化: 老年者における検討. 日老医誌 26: 252—255, 1989.
- 7) Wasserman SI: The mast cell and the inflammatory response. In "The Mast Cell" (ed by J Pepys, AM Edwards), Pitman Medical Publishing Co Ltd, London, p9—20, 1979.
- 8) 谷崎勝朗, 周藤真康, 貴谷 光, 荒木洋行, 沖 和彦, 辻 光明, 宗田 良, 高橋 清, 木村郁郎, 竹山博泰: アトピー型喘息における気管支肺胞洗浄液中の液性および細胞性成分について. 日胸疾会誌 26: 1257—1262, 1988.

- 9) 谷崎勝朗: 成人気管支喘息. アレルギー診療 16: 631—639, 1988.
- 10) 木村郁郎: II. 喘息の特徴. C. 免疫学的特徴. 2. マスト細胞と好酸球. “喘息を如何に考えるか” メディカルトリビューン, p105—121, 1986.
- 11) 竹山博泰, 谷崎勝朗, 細川正男, 多田慎也, 中村之信, 原田 寛, 佐藤利夫, 木村郁郎: 気道細胞反応から見た気管支喘息の病態に関する研究—気管支肺胞洗浄法による検討. アレルギー 29: 875—890, 1980.
- 12) 谷崎勝朗, 周藤真康, 小橋秀敏, 塩田雄太郎, 松香陽子, 竹山博泰, 原田 寛, 多田慎也, 木村郁郎: 気管支喘息における BALF 中出現細胞と組織出現細胞との比較. 岡山医誌 95: 1153—1158, 1983.
- 13) Tanizaki Y, Komagoe H, Sudo M, Morinaga H, Nakagawa S, Kitani H, Kimura I: Classification of asthma based on clinical symptoms: Asthma type in relation to patient age and age at onset of disease. Acta Med Okayama 38: 471—477, 1984.
- 14) 谷崎勝朗: 気管支喘息の臨床分類とその問題点. 臨床と研究 62: 3923—3926, 1985.
- 15) 谷崎勝朗, 周藤真康, 貴谷 光, 荒木洋行, 沖 和彦, 宗田 良, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎: ステロイド依存性重症難治性喘息の臨床的検討—若年発症型と中高年発症型喘息の比較. アレルギー 38: 68—73, 1989.
- 16) 谷崎勝朗, 周藤真康, 貴谷 光, 河内和久, 御船尚志, 竹山博泰, 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: 69—75, 1990.
- 17) Tanizaki Y, Komagoe H, Morinaga H, Kitani H, Goda Y, Kimura I: Allergen- and anti-IgE-induced histamine release from whole blood. Int Arch Allergy Appl Immunol 73: 141—145, 1984.

Abstract

Clinical Characteristics of Bronchial Asthma in the Elderly in Relation to Cell Component in the Airways

Yoshiro Tanizaki, Michiyasu Sudo, Hikaru Kitani, Kazuhisa Kawauchi, Takashi Mifune, Hiroyuki Okuda*, Kiyoshi Takahashi** and Ikuro Kimura**

Cellular responses in the airways of bronchial asthma, which might be affected with aging, were compared between 28 elderly (60 years old or more) and 28 younger (40 years old or less) patients with bronchial asthma. The cellular responses were observed to differentiate 500 cells in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), excluding epithelial cells. The average frequency of each type of cell in the BALF of the elderly asthmatics was 65.7% for macrophages, 15.5% for lymphocytes, 8.9% for neutrophils and 9.5% for eosinophils. In the younger asthmatics the average frequency was 61.8% for macrophages, 17.1% for lymphocytes, 4.1% for neutrophils and 16.1% for eosinophils. A significant increase in the frequency of neutrophils in BALF of the elderly cases was observed in steroid-dependent intractable asthmatics

compared to the younger cases ($p < 0.05$). An increase in frequency of eosinophils in the younger cases was also observed, although the difference in the frequency was not significant between the elderly and the younger intractable cases. A significant difference in the frequency of each type of cell in the clinical type of bronchial asthma was not present between the elderly and the younger cases. However, the frequency of neutrophils in elderly cases was significantly increased in Ib. bronchospasm + hypersecretion type compared to Ia. bronchospasms type ($p < 0.05$), and was more elevated in II. bronchiolar obstruction type ($p < 0.01$). The frequency of neutrophils was markedly more increased in the elderly cases with poor prognosis than in the younger cases ($p < 0.05$). A marked increase in the frequency of eosinophils was observed in younger cases with poor prognosis, although it was not significantly different from elderly cases.

key words: *bronchial asthma, aging, airway cellular response, neutrophils, eosinophils*
(Jpn J Geriatr 27: 589—594, 1990)

* Divisions of Medicine and Gynecology, Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School

** Second Department of Medicine, Okayama University Medical School