シンポジウム 喘 息

(4) 感 染 と 喘 息

大阪市立大学医学部内科
塩 田 憲 三

SYMPOSIUM ON ASTHMA, INFECTION AND ASTHMA

Kenzo SHIOTA, M.D.

Professor of Osaka City University Medical School, Abeno-ku, Osaka

I. 緒 言

喘息患者において、カゼその他の急性気道感染にひきつづいて発作が招来され、あるいは増悪するといわれ、とくに小児患者ではその80%において発作に先行する急性気道感染があるとされている。この際喘息発作において喘息の果たす役割については古来二様の考え方がある。その一つは病原微生物(細菌、真菌、ウイルスを含めて)が抗原として生体を感じ、喘息はそのアレルギー反応の現れであるとの考えである。すなわち感染を喘息の成因の一つとする考えである。他の一つは感染を単に発作の誘因とみなす考え方である。すなわち感染による気道の炎症は、あるいは外来性抗原の侵入を容易にすることによつて発作を惹起し、または、炎症が敏感な気道に非特異的刺激として働いて発作を惹起するという考えである。

Prigal¹⁾, Dutton, Feinらの報告は前説を裏付ける事実と思われ、したがつて前説の妥当性は十分にあるが、日常の臨床においてこれに該当するような症例がどの位あるか、あるいは後説に該当するものが多いのか、治療の面にもからんで重要な点である。しかしながらこの問題を臨床的に検討するに当つての障害は、われわれ内科医を訪れる喘息患者の大多数は発症後きわめて長い年月を経ているので、その間に種々の外的、内的因子によ

つて修飾を受け、したがつて純粹の型のものをつかむことがなかなか難しい点にある²⁾。

以上の点を考慮してわれわれは、発症後2年以内と推定される患者のみを対象として、まずその特徴をとらえ、これを基礎に種々の検討を行なうこととした。しかし検討期間の後半において種々研究上の支障にあい、所期の目的を果し得ず不十分な結果しか得られなかつたことは残念であり、今後学園正常化の後に改めて再検討を行ないたい。

II. 対象の基礎的検討

推定発症後2年以内と考えられる患者を病歴の中から150例を選び出すことができた。その年令構成は、20才未満20例、25才未満30例、30才未満24例、35才未満21例、40才未満12例、45才未満12例、50才未満12例、55才未満9例、60才未満5例、65才未満3例、70才未満2例である。

1. 発症時の病型

喘息患者の発症時の様相には大別して2型があるように思われる。一つは、従来全く異常を感じなかつた人が突然に喘鳴、呼吸困難を感じて医師を受診する型であり、他の一つは、元来カゼをひきやすいがまた簡単に癒つていたものが、だんだんにカゼが、いわゆるこじれて咳嗽喀痰が長く残るようになり、やがてはカゼ様症状に引続いて咳

表 1. 発症時病型と初発年令

発症区分		発 症 年 令												計	%
		-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70			
昨晩困難型	n ₁	13	15	12	9	4	5	1	4	3	0	0			
	n ₂	28			25			13				66	44.0		
	%	43.0			38.0			19.0				100.0			
セキ・タン型	n ₁	7	15	12	12	8	7	11	5	2	3	2			
	n ₂	22			32			30				84	56.0		
	%	26.0			38.0			36.0							
計	n	50			57			43				150			
	%	34.0			38.0			28.0							

嗽喀痰が増悪し、喘鳴、呼吸困難をおぼえるようにまで進展する型である。著者は仮に前者を呼吸困難（発症）型、後者をセキ・タン（発症）型と呼んで、前記 150例をこの 2 型に分類してみると、前群 66 例、後群 84 例となった。

2. 発症時病型と初発年令 (表 1)

呼吸困難型 66 例中 20 才未満に発症 13 例 (19%), 25 才未満 15 例 (23%), 30 才未満 12 例 (18%), 以後は年令とともに減少し、40 才以後の全年令層で 13 例 (19%) に過ぎない。

他方セキ・タン型は、20 才未満 7 例 (8%), 25 才未満 15 例 (17%) であるに対して 40 才以後の発症は 30 例 (36%) となる。

一般的にいうと、呼吸困難型で発症するものは比較的若年者に、セキ・タン型で発症するものは中年以後の層に多いといえる。

3. 病型と病勢

発症時病型と喘息の進展速度（発作頻度の増加、発作強度の増悪など）との関連をみると、呼吸困難型ではその 70% 強は病勢は急速に増悪し、セキ・タン型ではその 70% 強は病勢の進展は比較的緩徐であった。

4. 病型と喀痰の性情

発症時の病型と調査時の患者の喀痰の性情とを照合すると、中年以前の発症者では、呼吸困難で発症したものの $\frac{3}{4}$ は粘液性痰であるに対して、セキ・タン型で発症したものの $\frac{1}{2}$ は膿性痰であった。中年以後の発症者では、両型ともにその 60~70% は膿性痰を訴えているが、これには喫煙の影

図 1. 病型と発作好発季節

響が大きいように思われた。

5. 病型と好発季節

発症時病型とその後の発作の好発季節との関係は図 1 に示すごとく、呼吸困難型では 5~6 月および 10 月頃の 2 峰性のピークがあるに対して、セキ・タン型では晩秋から厳冬の候にピークがある。

6. 病型とアレルギー疾患にかんする家族歴および既往歴

図 2 の左に、家系における喘息および蕁麻疹を含むアレルギー性皮膚疾患患者の存在について調査し、これを本人の発症時年令別に区分してまとめた成績を示してある。図中斑点部分は家系内に 2 人以上のアレルギー性疾患患者のある頻度を示す。

喘息にかんする家族歴では、呼吸困難で発症した患者で 25 才未満群では 24% に、45 才未満群では 37% に、46 才以上の群では 43% に家系内に喘息患者があるに対し、セキ・タン型では 25 才未満 42%, 45 才未満 50%, 46 才以上で 37% に喘息の家族歴があり、両群ではほぼ等しい。家系内に 2 人以上

図2. 喘息患者の他アレルギー疾患にかんする家族歴と既往歴

の患者の存在する頻度からみても、むしろセキ・タン型に家族歴が濃厚であることがうかがわれる。

同様のことがアレルギー性皮膚疾患にかんする家族歴についてもいえる。

既往歴にかんしては、小児喘息、鼻アレルギー、皮膚アレルギー、副鼻腔炎の既往の頻度を両群で比較した。図の右にそれを示してあるが、小児喘息の既往は呼吸困難型に圧倒的に多く、副鼻腔炎の既往の頻度はセキ・タン型に圧倒的に多い。鼻アレルギー、皮膚アレルギーの既往にかんしては両群間に差はみない。

上述のように、本人の家族歴および既往歴におけるアレルギー性疾患の存在の頻度が両群間に差のないことは、喘息が、その初発がどのような型で現れるにせよ、本人が、気管支を反応の場となりやすい体質あるいは素因をもつことを示唆するものではなからうか。

7. われわれの2病型とSwineford³⁾分類との関係

上記150例をSwinefordの基準によつてアトピー型、感染型および混合型に分け、さらにその各型を発症時年齢別に区分すると、アトピー型75例中、20才未満の発症17例(23%)、25才未満17例(23%)で、両者併せて、25才未満発症者は34例(45%)に達する。26才以上40才までの発症も同じく34例(45%)で、41才以後の発症は僅かに7例(9%)に過ぎない。これに反して感染型48例では20才未満の発症は僅かに2例(4%)、25才未満の発症6例(12%)で、両者を併せて25才未満の全発症数は8例(16%)にすぎない。26才より40才未満での発症は17例(35%)で、したがって41才以後の発症が23例(49%)と全例の半数近くが中年以後に発症している。混合型では感染型のそれに近い年齢構成を示した。

このように、Swineford基準によつて分類してみた場合のアトピー型は若年期に、感染型は中年以後に発症するという傾向は、わたくしどもの分類による呼吸困難型は若年者に、セキ・タン型は中年以後の発症者に多いという傾向は、単に傾向

のみならず数字的にもきわめて近似する成績を示したことは興味深い。先にのべた喀痰の性情、発作の好発季節、さらにはこの発症時の年齢構成の酷似などを総合して考慮すると、われわれの呼吸困難型はSwinefordのアトピー型の、セキ・タン型は感染型の発症様相をとらえたものとみなしてよいのではなかろうか。

III. 喘息における病原微生物の役割

1. 細菌ワクチンおよび外因性抗原による皮内反応

細菌ワクチンはホリスター社製、外因性抗原は鳥居薬品社製のものをを用いた。判定はいずれの抗原についても即時反応によつた。細菌ワクチンの皮内反応では即時反応と遅発反応のいずれが診断根拠になるかについては今日なお意見の一致をみないところである⁹⁾。わたくしたちは、遅発反応の測定が、あるいは測定時に患者が来なかつたり、また硫酸紙を与えて所定時間に皮膚の反応部位を患者自身がなぞらえて持参させてもその結果に必ずしも信をおき難い状況であつたので、ここでは止むを得ず即時反応によつた次第であり、この点は今後再検討する必要がある。

またこの検討では症例数を増すために発症後2年以上のものも含めた。

細菌ワクチン皮内反応は42例について行なわれ、その内呼吸困難型30例では陰性11例、1種のワクチンに陽性9例、2種以上9種類のワクチンに同時に陽性のものがそれぞれ1～2例で合計10例ある。セキ・タン型12例の内では、陰性5例、1種類のワクチンに陽性2例、2種類以上に同時に陽性は5例である。

外因性抗原の皮内反応は121例に行なわれ、その内呼吸困難型は79例であり、いずれの外因性抗原にも陰性のもの26例、1種類に陽性17例、2種類に同時陽性14例、3種類以上の抗原に同時陽性22例である。これに対してセキ・タン型32例では全てに陰性17例、1種類に陽性6例、2種類以上の外因性抗原に陽性のもの9例である。

以上を通覧すると、呼吸困難型では細菌ワクチ

表2. Bronchasma berna 治療と bronchasma berna 皮内反応

患者名	年齢	反応	使用期	2ヵ月後	3ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後	14ヵ月後
川本	69	即	9×9 10×10				9×9 10×10		10×10 15×15
		遅	8×8 30×18				8×8 18×30		
水上	29	即	12×12 12×12				7×8 25×28	10×10 20×20	
		遅	40×40 40×40					20×20 30×30	
生本	21	即	5×5 5×5		5×5 5×5				
		遅	0 0						
岡島	21	即	10×10 30×32	10×11 20×30					
		遅	10×10 15×15	5×6 30×48					
根本	43	即	8×8 10×10			3×3 15×15			
		遅	1×1 13×15			1×1 1×1			
山崎	58	即	6×8 12×20					6×8 12×20	
		遅	3×5 5×8						

○ 著効 □ 有効

ン、外因性抗原のいずれにも陽性のものが多く、かつ、同時に多種類の抗原に陽性を示す症例が多く、これに対してセキ・タン型は、両抗原とくに外因性抗原による皮内反応が陰性のものが多い傾向がうかがわれる。

2. 細菌ワクチン治療と皮内反応

慢性喘息患者の病因として細菌感染が抗原的役割を果しているものとすれば、それにワクチン療法を行なうことで効果を挙げ得ることが期待され、また有効例においてはワクチンによる皮内反応の減弱が予想される。

表2は市販細菌ワクチンBronchasma Bernaで長期間治療を行なつた患者の治療効果と、10倍稀釈Bronchasma Berna皮内反応の推移をみたものである。

患者の協力が得がたいことのために遅発反応の成績に欠けるところが多く、また、効果が即効的でないために途中で脱落する患者が多かつたために例数が少なく、これから結論を導き得ないが、水上例、根本例などでは数ヵ月後の皮内反応が、とくに遅発反応において縮小傾向がみられていることに注目したい。なお、皮内反応の強さの消長は閾値を尺度とすればより明確に把握できると考

表3. 吉〇〇 35才, 女 感染型喘息

	Oct. 4	Oct. 25	Nov. 22	Nov. 28	Jan. 12
発作度	4	2	2	1	1
赤沈値	31/58			22/49	17/22
白血球	5800			9900	
気管支拡張剤+祛痰剤					
分離菌	S TS	S TS	S TS	S TS	S TS
St. aur.					+
α-h. str.	+++	++	+	+++	++
β-h. str.				++	++
Nonh. str.		++			+++
Microc.		+		++	++
Gram(+)			+	+	+
Neisseria	+++	+++		++	++
Hemophilus	+++	++	+		
other G(-)		+			
Fungi				+	+

S : 喀痰 TS : throat swab

えられ、今後の再検討が必要である。

3. 喘息発作と喀痰中細菌の消長

教室の東⁵⁾はthroat swab(TS)と洗浄喀痰(S)の同時培養を行ない得た気管支喘息患者98例を、その培養検査時点が発作時であつたものと無症状期にあつたものと2群に分け、細菌特に黄色ブドウ菌、β溶連菌、肺炎球菌、ヘモフィルス属の4種類の菌の出現が上記2群の間で差がみられるかどうかを検討した。この際TSからは少量または全く培養されず、Sのみに大量の集落発育をみる(TS(-), S(+))菌種を深部気道からのもので感染に関与するものとみなし、TS(+)S(-), TS(+), S(+))などを示す菌は常在細菌として考慮の外においた。

その結果、ヘモフィルス属はSwinefordの感染型喘息の発作時に際して高頻度に証明せられ、これに対して黄色ブドウ菌、β溶連菌、肺炎球菌についてはその発作との関係は明らかではなかつた。

そこで東は、同一患者について経過を追求し、一人の患者が症状の増悪あるいは軽快を示すにつれて気道内の細菌叢がどのように変化するかを検討した。

その結果、感染型喘息患者では喀痰中のヘモフィルス属がその臨床症状の動きとかなり一致した消長を示し、アトピー型および混合型ではこのような傾向を示す菌種は見当らなかつた。

ここに1例を提示すると、35才の女性で、

Swinefordの感染型に属する喘息患者である。この患者の10月4日の発作4°の時にはTSで少量の、Sでは多量の非溶血性ヘモフィルスが証明されたが、治療によつて発作が軽快すると喀痰からもヘモフィルスは見出されなくなつた。

4. 抗菌剤の喘息発作におよぼす影響

われわれ内科医が日常接する慢性喘息患者では、その成因が何であれ、長年の経過の間に多彩な修飾をうけているので、その治療にあたつても理論のとおりにはことがはこばないことが多い。感染に起因すると推定される場合においても抗菌剤投与とくにaerosolによる吸入療法によつてむしろ発作が増悪する場合すら経験される。しかし、考え方としては、気道感染の原因微生物が喘息に抗原的役割をもっている場合、あるいは気道の感染性炎症が本来敏感な気道を非特異的刺激となつて発作を誘発しているような場合には、適当な抗菌剤によつて原因微生物を除去(抗原の除去)し、あるいは炎症を消退せしめるることによつて発作が軽減し、ないしは消失する場合があつてよい。わたくしどもは僅かに2例であるがこれに該当すると思われる症例を経験している。1例は51才、男子である。発熱にともなつて白血球数11,000/mm³、喀痰量50~100ml/日に増加して喘鳴、呼吸困難を訴えるに到つた。検査の結果非溶血性ヘモフィルスを原因菌と推定し、Hetacillinを投与したところ、3日後より完全に下熱し、喀痰量も4日目頃から著減するとともに喘息発作は軽減し、10日目頃には白血球数5,500/mm³、喀痰量5ml/日程度となり、発作は完全に消失した。第2例は57才の女性で、prednisolone 5mg/日で発作はおさえられていたが、漸時上昇する体温とともに喀痰量の増加を見、咳嗽が強くなり、やがて喘鳴、呼吸困難を来した。体温は10日目頃には39°Cに達し、白血球数9,300/mm³、赤沈53/97mm、喀痰量50mlとなり咳嗽、喘鳴、呼吸困難はさらに激しくなつた。数回の検査によつても原因菌を推定し得なかつたので、acetylspiramycinが投与されたところ、3日目に完全下熱し、喀痰の漸減と

ともに喘息発作は急速に消退し、5日目頃には発作はなくなった。

以上の2症例の喘鳴、呼吸困難の様相は通常喘息とわれわれが診断しているものそのものの様相であつて、感染と喘息発作の因果関係を示す適例にみえる。しかし、ひるがえつて、American Thoracic Society⁶⁾の定義のごとく、気道の狭窄がもつばら広範囲の気道感染によるものを除くとすれば、この症例は喘息とはいえないこととなるのであろうか。気道狭窄が気管支筋の収縮によるのか、過剰分泌物のみによるのか、その鑑別を臨床的に如何にすればできるか、さらには、従来多くの人々が感染性喘息 (infectious asthma) と呼んでいたものもその内容を再検討せねばならないのではないか。それがまた感染と喘息との因果関係を論ずるに当つて根本的に考えなおさねばならない問題となるのではなからうか。

IV. 結 語

感染と喘息との関係を論ずるに当つて、われわれの経験した患者の中から発症後2年未満の比較的新鮮例150例をえらび出し、初発時の発作の発現様式から、呼吸困難型とセキ・タン型とに分けて検討した。その結果、呼吸困難型はSwineford基準のアトピー型に、セキ・タン型はSwineford基準の感染型にきわめて類似するものと思われた。

次にこれらの患者ならびに、以前にSwineford

基準にしたがつて分類し検討した成績をも含めて、細菌ワクチン、外因性抗原による皮内反応、気道細菌叢と喘息発作との関係、化学療法の発作におよぼす影響などから感染と喘息との関連性について検討した。細菌ワクチンの外因性抗原による皮内反応および、細菌ワクチン治療後の皮内反応の推移などから、細菌が喘息に成因的に関与している可能性が推定された。また喘息発作の消長とともに推移する細菌叢のあることも認められたが、これが喘息に成因的に関与したか、誘因的に関与したかは明らかではない。さらに、細菌感染によつて惹起されたと推定された喘息患者に行なつた化学療法の結果からみて、従来感染性喘息と呼びならされているものの内容の再検討が必要であり、これが、感染の喘息において演ずる役割を論ずる場合に重要な拠点の一つになると考えられる。

(本研究を発表するにあたり、大学紛争中にもかかわらず、データーの集積に、整理に協力していただいた教室の諸兄に感謝し、また、中央検査部細菌室技師諸兄に深謝する。)

文 献

- 1) Prigal, S.J.: Fundamentals of modern Allergy McGraw-Hill Co. 1960. —2) 塩田憲三: 最新医学18: 295, 1963. —3) Swineford, O.Jr.: J. Allergy 25: 151, 1954. —4) Hajos, M-K.: Acta Allergol. 15: 517, 1960. —5) 東 朋嗣: アレルギー. 16: 750, 1967. —6) Amer. Thoracic Society, Amer. Rev. Resp. Dis. 85: 762, 1962.