シンポジウム アレルギーと呼吸器疾患

（2）アレルギーの反応型に関連して

a) 喘息の発作反応 遅発型を中心に

群馬大学医学部第一内科 小林節雄

アレルギー性気管支喘息患者に起因アレルゲンを吸入させると即時型（早期）と遅発型とその両者の混合したものすなわち二相性との三つに分けられる喘息反応をみる。この他最近は遅発反応に引きつづき亜急性型（慢性型）という数日から1～2週間もつづく反応を分類している者もある。これらの反応の出現頻度は使用抗原により異なるが我々の成績では臨床的に起因アレルゲンと推定された例に吸入誘発を試みると、大体60%の例で喘息反応を示した。そしてそのうち31.7%は遅発反応（LAR）のみで14.6%は二相性反応（DAR）で、残り53.7%が即時反応（IAR）であった。

亜急性型は遅発反応を示した例のうちのみ認められたが、その出現頻度は自然経過との鑑別が困難で、正確な数字は出し難い。特殊な職業喘息などで抗原からの隔離が完全な状態で誘発した場合から推定すると全誘発陽性例のおよそ10%以下と考えられる。なおこれとは別に即時反応後は1～3日、遅発反応後は2週間以上もつづく気道の反応性亢進が認められた。

又遅発反応を示した喘息例と、即時反応のみの喘息例とにつき、臨床的な喘息の発作頻度を比較してみると、まず発作が月1回以下の軽症例は即時反応例の62%にみられたが、遅発反応例では20%にみられたに過ぎない。又逆に週1回以上発作の頻発する例は即時反応例では約24%であったが遅発反応例では51.3%と過半数にみられた。すなわち遅発反応を示す例は重症化、難治化し易い

といえる。

これらの喘息反応の発現機序はなお不明の点も少なくない。実験的に種々の薬物の前投与によりこれら喘息反応の抑制試験を行ってみた。まずdisodium cromoglycate (DSCG)の前投与では即時反応はきわめてよく抑えられ、遅発反応は有意ではあるが部分的に抑えられた。抗ヒスタミン薬の前投与では即時反応は有意に、しかし部分的に抑制されたが遅発反応には全く影響なかった。これに反しプレドニゾロンの1日15mgの投与を1週間つづけ、その後起因抗原で誘発してみると即時反応にはほとんど全く影響を与えず、遅発反応のみ著明に抑制された。又インドメサシンの常用量の前投与では即時反応も遅発反応も全く影響がなかった。又PGH₂からTXA₂への転換を抑制するといわれているOKY046の常用量1週間の前投与では即時、遅発共多少の抑制はあったが有意とはいえなかった。5-リポキシゲナーゼの抑制、すなわちロイコトリエンの生成阻害作用をもつとされるAA861の1週間前投与で血中のLTC₄濃度は有意に低下したが喘息反応には即時、遅発共著明な抑制はみられなかった。

一方血中ヒスタミンを測定してみると即時反応時は確かに上昇するが遅発反応時はバラつきが多く、ヒスタミンの関与は否定的であった。これに反し炎症の指標と考えられる血清酸フォスファターゼ値は遅発反応時には上昇するが即時反応時には上昇がみられなかった。一方遅発反応がプレ

Symposium on allergy and respiratory diseases

2)-a. Asthmatic responses in allergic asthma, especially late asthmatic response

Setsuo KOBAYASHI, The First Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine, Gunma

ドニゾロンにきわめて良く反応することから血中コルチゾール値を測定してみた。この際日内変動があるのでコントロールとして非発作日（非誘発日）の経時的コルチゾール値と比較して発作日（誘発日）のコルチゾールを経時的に測定し、両者の比較で変動をみた。その結果、即時反応後は血中コルチゾールは上昇するが遅発反応時には、むしろ低下していた。

以上の成績から考えると、即時反応は気道筋の牽縮が主たる病変で、遅発反応は気道の炎症反応と考えることが出来る。このことは国内外の諸報告でもおおよそ一致した見解である。しかしその病態や発現機序については必ずしも見解は一致していない。まず関与するメジエーターについては我々の成績では即時反応はヒスタミンが重要と考えられるが遅発反応にはロイコトリエン、プロスタグランジン、ヒスタミンのいずれも単独で主役を演じているものはないと考えられ、これら以外のメジエーター、又は複数のメジエーターの関与などが考えられた。いずれにしてもⅠ型アレルギー反応が気道で起こっても、すべて即時と遅発の両反応を示す訳ではなく抗原抗体反応以外の要因を考えねば説明が困難である。又遅発反応の研究上問題なのは、その再現性で、我々の成績では室内塵などではその再現性は60%前後であった。このことは抗原抗体反応以外に自律神経や内分泌系などの内因性因子が喘息発作に関係していることを示唆していると思われる。我々はその点血中コルチゾールの値が遅発反応時に低下していることを見出したのであるが、スウェーデンのMachadoも同様なことを述べている。彼女は、即時反応後のコルチゾールの上昇が強すぎる人に反応性に遅発反応時に低下するのだろうと述べているが、我々の成績では即時反応のない遅発反応例でも同様に遅発反応時には血中コルチゾールが低かった。一方血中ACTHについて同様に非発作日（非誘発日）の日内変動との差を発作日（誘発日）について比較してみると、コルチゾールと異なり明らかな差はみられなかった。又、即時型のみの例と遅発型のみや二相性の例などの3群について

図1. Diagram of experimental arrangement

迅速ACTHテストを試みたが、この3群間に有意の差を見出し得なかった。このことは下垂体、副腎系に明らかな異常があるとは考えられず、むしろACTH以外の副腎皮質の刺激を考えるべきかと思う。長崎大学の相川教授らはPAFが副腎から直接コルチゾール分泌を来すと報告しており、ヒスタミンにも多少その作用があると述べている。したがって、我々のみている低コルチゾール現象は、これらメジエーターの関与によるものかも知れない。

いずれにしてもこれらの点も含め、その発症機序を検討する目的でモルモットを用いた実験的喘息モデルを作成した。記録はベントバルビタール麻酔下でハーバードモデル683レスピレーターを用いて毎分60回で人工呼吸をさせた(図1)。モルモットはプレチスモグラフボックス内に固定し、トランスジューサーにより圧とフローを測定した。これらをブリスコモデル6肺メカニクス分析器を用いて解析し、動肺コンプライアンスと呼吸の動的抵抗とを計測した。この測定系にサイクロフォスファマイド前処置の後、卵白アルブミンと百日咳ワクチン、水酸化アルミニウムとによる感作の後惹起注射を行ったモルモットをセットし測定した。まず呼吸抵抗は誘発惹起直後に急峻に上昇し、30分以内には前値に復した。しかし7～8時間後に再びゆるやかに抵抗上昇を認め、それは4時間以上も持続した。これは人でみられた即時反応や遅発反応と時間的にきわめてよく一致していた。これらの条件下でヒスタミンの一定量に対する気道の反応性を呼吸抵抗の上昇でみてみると即時反応の直後に一過性の反応亢進を認めるが3

時間後位にはその反応性亢進は低下してくる。そして6時間以降頃から再び次第に出現し、その亢進状態は9時間以上も持続していた。このことが喘息患者でみられた遅発反応後の気道反応性亢進と同じ現象か否かは断定し難いが、きわめて類似した現象と考えられる。

そこでこのヒスタミンに対する反応性亢進の機序を知るためPAF 600ng/kgを1時間かけて静脈内投与し、その後30分してヒスタミンに対する気道の反応性をみてみると明らかにその反応性は増大した。すなわちこの実験系でみられる気道反応性の増大にはPAFが関与していることが推定された。

一方、その場合に関与する細胞について検討する目的で、ほぼ同一条件で感作したモルモットに吸入でアレルゲン(OA)誘発を行った。そしてその際、気管支肺胞洗浄液中の好中球、好酸球などを経時的に測定した。その結果、抗原チャレンジ後好中球は4時間で明らかに増加し12時間後にピークを示し、その後漸減した。しかし好酸球数は4時間目では明らかな変動を示さず8時間後より増加し24時間後にピークを示したが、その後1週間たってもなお、有意の増加を維持していた。この場合の好酸球増加は好中球増加による二次的なものか否かをみる目的で、抗好中球抗体を静脈内に投与し末梢血中の好中球を90%以上排除した後抗原チャレンジを行い24時間後に気管支肺胞洗浄液中の好酸球を検討したところ、好酸球増加が多少抑制されたようであったが有意ではなかった。同様の結果は抗血小板抗体を用いて行っても同様であった。

まとめと考案

以上の臨床的並びに実験的成績から、私は即時型喘息反応は気道筋の痙攣が中心病態であり、したがって、通常の気管支拡張薬やDSCGで対応し、同時に減感作療法などでアレルギー反応を弱めていくことで治療の目的を達しうるが、遅発型喘息反応は炎症反応であり、アレルギー喘息の重症化、慢性化にきわめて重要な役割を演じていると考えている。しかしその発症機序やしたがってその対

策などは未解決の分野が大きい。

現時点では皮質ステロイド薬以外に確実に遅発反応を防止出来る薬物はない。しかしステロイド依存型の喘息の予後が良くないことは明らかである。したがってステロイドに代りうる薬物の開発が望ましいが現時点では現在、我が国で多数開発されている各種の抗アレルギー薬や柴朴湯のような薬物を長期連用することでこの遅発反応が消失するか否か証明はないが、期待しうるのではないかと、又減感作療法が遅発反応の抑制に有用だったという報告も少なくない。

一方ヒトでもモルモットでも即時反応後は一過性の、遅発反応後は持続性の気道反応性亢進を認めたが、この持続する反応性亢進にはPAFの役割と好酸球の働きとが推測され、遅発反応そのものには直接的には好中球の存在がより密接のように思われた。しかしそれでは何故特定の喘息患者で好中球が動員され、又好酸球が強力に動員されるのかの点は明らかではない、PAFが強力な好酸球遊走因子であることはよく知られているが、全てのI型アレルギーが遅発反応を惹起する訳でもないことなどから抗原抗体反応以外の生体側の条件も遅発反応やそれに伴う気道反応性亢進に重要であると思っている。そしてその一つに血中コルチゾールのレベルが何等かの役割を演じていると考えている。今後解決しなければならない問題が多い分野と考えている。

文 献

- 1) 小林節雄：遅発型喘息反応とは 喘息 1(2)：44, 1988.
- 2) Durham SR, Kay AB: Inflammatory cells and mediators in allergen-induced late-phase asthmatic reactions *Asthma, clinical pharmacology and Therapeutic Progress*, ed by AB KAY pp 33, Blackwell Scie. Pub., 1968.
- 3) 中沢次夫：遅発型喘息、アレルギー性肺疾患(小林, 村尾 監) 南江堂 1987, pp 116.
- 4) 滝島 任編：遅発型喘息の基礎と臨床, 文光堂 1988.
- 5) Nakazawa T, et al.: Pituitary and adrenal functions during late asthmatic responses *Ann Allergy* 60(4): 355, 1988.
- 6) Kay AB: Cell-mediated immunology in asthma 第10回六甲カンファレンス, 1989年7月.