

◎原 著

## ステロイド依存性重症難治性喘息の臨床的検討 —免疫アレルギー学的検討—

貴谷 光, 荒木 洋行, 周藤 眞康, 谷崎 勝朗  
辻 光明<sup>1)</sup>, 高橋 清<sup>1)</sup>, 木村 郁郎<sup>1)</sup>

岡山大学三朝分院内科, 岡山大学第二内科<sup>1)</sup>

**要旨:**ステロイド依存性重症難治性喘息 56例について免疫アレルギー学的検討を行った。その結果 41才以降発症の Late Onset Asthma が約半数を占め, 血清 IgE 値が比較的低値であり, ハウスダストに対する皮内反応, 特異的 IgE 抗体価, ヒスタミン遊離はいずれも全般的に低く, カンジダに対する皮内反応, 特異的 IgG 抗体価はむしろ比較的高く, 肺機能では末梢気道閉塞の傾向が窺われ, 臨床分類では, 気管支攣縮+過分泌型, および細気管支閉塞型が多数を占める等の特徴を有することが明らかにされた。

**索引用語:**ステロイド依存性喘息, 血清 IgE, 特異的 IgE, 特異的 IgG, 中高年発症型喘息  
**Key words:** Steroid-dependent asthma, Serum IgE, Specific IgE, Specific IgG, Late onset asthma

### 緒 言

成人における気管支喘息は, 小児のそれとは異なり, 重症, 難治化しやすく, ステロイド依存性重症難治性気管支喘息の占める割合が多いこと<sup>1)</sup>が知られている。その発症機序も複雑多岐にわたっており, 不明な点も少なくない。アレルギー反応の型をとってみても, IgE 系の反応と考えられる I 型の反応のみならず, III 型 (アルサス型), IV 型 (遅延型) の関与が想定されているし, IgG 系の反応系が存在することも示唆されている。このようなことから, 成人の気管支喘息の一部は, 小児喘息とは異なった, 独自の免疫アレルギー学的特徴をもっていると考えられる。今回我々は, 成人の気管支喘息における重症, 難治化に関与する要因を明らかにする目的で, 2年以上にわたりプレドニゾロン換算一日 5mg 以上の投与を受けているステロイド依存性喘息患者 56例について, 免疫アレルギー学的検討を行い, 若干の知見を得たので報告する。

### 対象並びに方法

#### (1) 対 象

岡山大学三朝分院内科及び岡山大学第二内科に入院中または通院中で, プレドニゾロン換算一日 5mg 以上のステロイド剤の内服を, 1か月に1週間以上休薬できない状態が少なくとも2年以上続いているステロイド依存性の気管支喘息患者 56例 (男 30例, 女 26例, 年齢分布 21-72才, 平均年齢 50.5才) を対象とした。発症年齢は 4才から 65才にわたり, 平均発症年齢は 35.5才であった。

なお臨床症状およびその臨床病態より, 気管支喘息を以下の 3 病型<sup>2)-5)</sup>に分類して, 検討を行った。

Ia: 気管支攣縮型: 発作時の呼吸困難が主とし気管支攣縮によると判断されるもの。

Ib: 気管支攣縮+過分泌型: 発作時気管支攣縮と同時に過分泌 (1日喀痰量 100ml 以上) をともなうもの。

II: 細気管支閉塞型: 発作時の呼吸困難に気管支攣縮と同時に細気管支の閉塞状態が関与してい

ると判断されるもの。

## (2) 方法

### 1) 皮膚反応

House dust, Candida (鳥居薬品工業製) の二種類のアレルゲンエキスにより、即時型皮膚反応を観察した。

### 2) 血清 IgE 値, 特異的 IgE 抗体価

血清 IgE 値は, Radioimmunosorbent test (RIST) により, また特異的 IgE 抗体価は, Radioallergosorbent test (RAST) にて測定した。

### 3) 特異的 IgG 抗体価

ダニおよびカンジダに対する特異的 IgG 抗体価は, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により測定<sup>9)</sup>した。すなわち, ポリスチレンチューブに, ダニ, またはカンジダ抗原凍乾末 (鳥居薬品製) をコーティングし, 希釈した患者血清と反応させ, その後標識酵素にアルカリホスファターゼ, 基質にパラニトロフェニールフォスフェートをもちいた ELISA 法にて測定し, 結果は 405 nm における吸光度 OD<sub>405</sub> で表した。

### 4) ヒスタミン遊離

木村らの反応好塩基球直接算定法に準じ<sup>7)</sup>, 4ml のヘパリン加静脈血にハウスダスト, カンジダ, あるいは抗ヒト IgE 希釈液を 0.2ml 添加し, 37°C 15 分間 incubation 後, 氷冷水中で反応を止め, 1500 回転で 20 分間遠心してその血漿と白血球層とを採取した。上清中および細胞中のヒスタミン量を, テクニコン社のヒスタミン自動分析器で測定<sup>8)-10)</sup>し, 結果は%ヒスタミン遊離として表した。なお各症例における%ヒスタミン遊離はその最大値をもって表した。

### 5) 肺機能検査

原則として非発作時に行った。検査項目は%FVC, FEV<sub>1.0%</sub>, %PEFR, %MMF, % $\dot{V}_{50}$ , % $\dot{V}_{25}$  の 6 項目を選んで行った。

## 成 績

### 1) 年齢分布

56 症例について検討を行った。年齢分布は 21 才から 72 才にわたり, その平均年齢は  $50.5 \pm 14.1$

才であり, 41 才以降その頻度が高くなる傾向がみられた (図 1)。

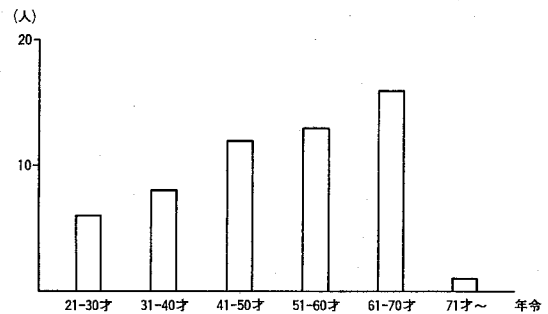


図 1 ステロイド依存性重症難治性喘息患者の年齢分布

### 2) 発症年齢分布

56 症例について検討を行った。発症年齢分布は 4 才から 65 才にわたり, その平均発症年齢は  $35.5 \pm 19.3$  才であった。発症年齢は 0-10 才代にまず一つのピークがあり, その後一度低下して, 再度 31-40 才代に増加傾向を示し, 41-50 才代では, 0-10 才代の発症例数と同数までの増加がみられた。特に, 41 才以降に発症したいわゆる Late Onset Asthma<sup>11) 12)</sup> の症例は, 全症例数 56 例中 27 例 (48.2%) におよび, 中高年発症の症例が半数を占めていることが, 一つの特徴と考えられた (図 2)。

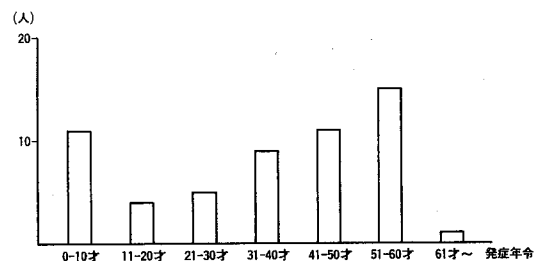


図 2 ステロイド依存性重症難治性喘息患者の発症年齢分布

### 3) 皮膚反応陽性率

ハウスダスト, カンジダの皮膚反応は, それぞれ 44 例, 45 例について検討した。その結果, 皮膚反応陽性率はそれぞれ 44 例中 18 例 (40.9%), 45 例中 38 例 (84.4%) であった。すなわち, ステロイド依存性重症難治性喘息では, ハウスダストによ

る皮内反応の陽性率は低く、カンジダで高い傾向がみられた(図3)。

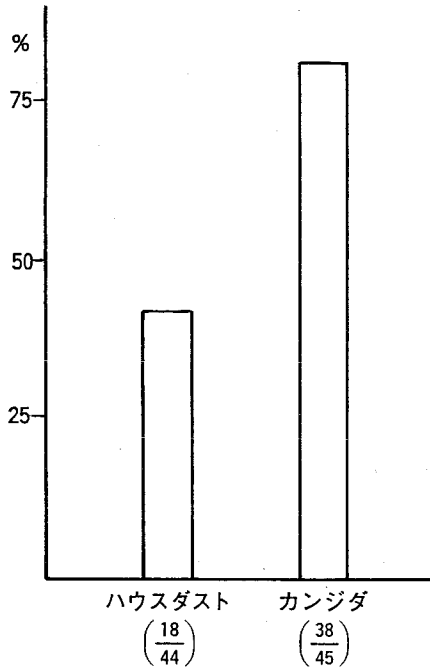


図3 ハウスダスト、カンジダによる皮膚反応の陽性率

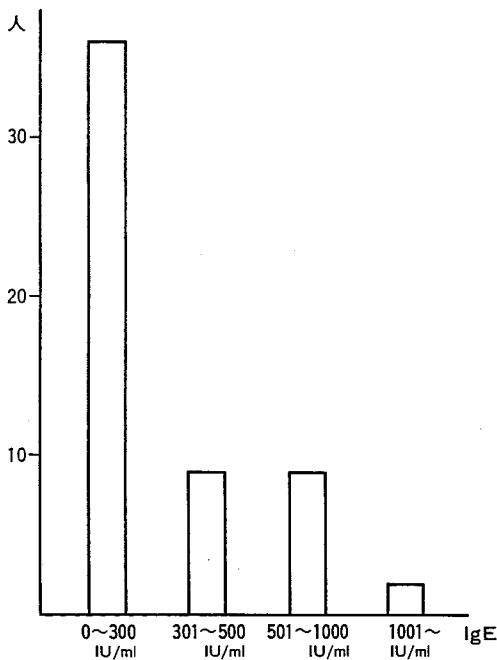


図4 ステロイド依存性重症難治性喘息における血清総 IgE 値

4) 血清 IgE 値

血清 IgE 値による検討では、56 症例を血清 IgE 値により 4 段階に区分して行った。その中では、0-300 IU/ml の低値をとる症例が比較的多く、56 例中 36 例 (64.3%) を占めた。301-500 IU/ml, 501-1000 IU/ml, 1001 IU/ml 以上と、血清 IgE 値が上昇するにつれて、症例数は減少傾向をしめし、1001 IU/ml 以上の症例は 56 例中 2 例 (3.6%) であった。また、平均血清 IgE 値は  $337 \pm 415$  IU/ml であった(図4)。

5) 特異的 IgE 抗体

ハウスダスト、カンジダに対する特異的 IgE 抗体を IgE RAST 法で測定し、結果を RAST score 別に検討した。ハウスダストでは 29 例、カンジダでは 42 例について、検討を行った。RAST score が 2+ 以上の特異的 IgE 抗体陽性例は、それぞれ 29 例中 7 例 (24.1%)、42 例中 8 例 (19.0%) であり、いずれにおいても陽性率は低い傾向がみられた(図5)。

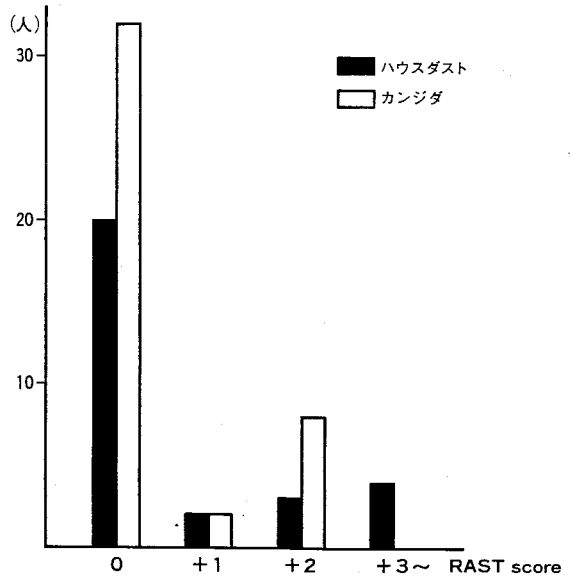


図5 ステロイド依存性重症難治性喘息における特異的 IgE 抗体価

6) ヒスタミン遊離

抗原添加による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離は、ハウスダストについて 19 例、カンジダについて 14 例、抗ヒト IgE については 28 例につい

て検討を行った。それぞれの平均%ヒスタミン遊離は  $21.2 \pm 21.4\%$ ,  $10.9 \pm 6.8\%$ ,  $25.9 \pm 16.5\%$  であった。このうち、20%以上の有意のヒスタミン遊離を示す症例は、ハウスダストでは19例中7例(36.8%), カンジダでは14例中3例(21.4%), 抗ヒトIgEでは28例中15例(53.6%)であった。すなわち、ハウスダスト、カンジダ刺激により有意のヒスタミン遊離を示す症例の頻度は比較的 low、また抗ヒトIgE添加によるヒスタミン遊離では、高度のヒスタミン遊離のみられる症例と、殆ど遊離のみられない症例の2群にわかれる傾向がみられた(図6)。

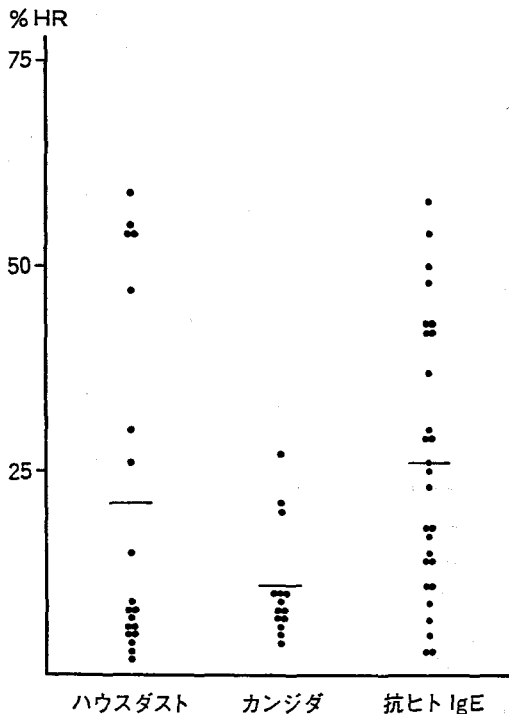


図6 抗原および抗ヒトIgE刺激時の好塩基球からのヒスタミン遊離

7) 特異的 IgG 抗体

ダニ(ハウスダスト), カンジダに対する特異的 IgG 抗体を ELISA 法で測定し, 結果は吸光度 OD 405 にて検討した。ダニでは16例について, カンジダでは15例について検討した。それぞれの平均値は  $0.72 \pm 0.55$ ,  $1.09 \pm 0.70$  であった。すなわち, ステロイド依存性重症難治性喘息患者で

は, カンジダ特異的 IgG 抗体が高値を示す症例が多くみられた(図7)。

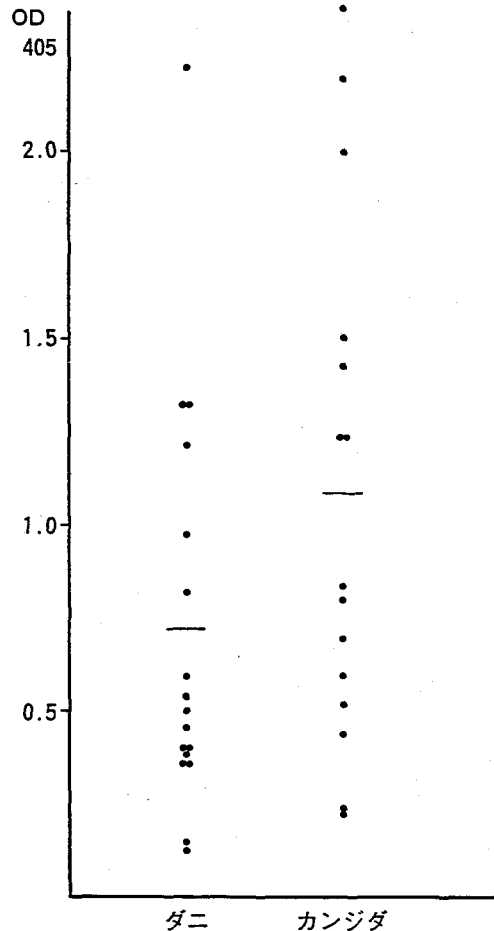


図7 ステロイド依存性重症難治性喘息における特異的 IgG 抗体価

8) 換気機能検査

%FVC, FEV<sub>1.0</sub>%, %V<sub>50</sub>, %V<sub>25</sub> は32例について, また%PEFR および%MMF は31例について検討を行った。%FVC は  $95.1 \pm 24.2\%$  とほぼ正常であった。FEV<sub>1.0</sub>% は,  $64.8 \pm 10.7\%$  と軽度の低下傾向を示した。%PEFR も同様に,  $76.7 \pm 29.4\%$  と軽度の低下傾向を示した。一方末梢気道の状態を反映すると考えられる%MMF は  $36.0 \pm 20.1\%$ , %V<sub>50</sub> は  $27.8 \pm 18.4\%$ , %V<sub>25</sub> は  $21.3 \pm 11.3\%$  といずれも低値を示し, ステロイド依存性重症難治性喘息では単に中枢側のみ

ならず、末梢気道の閉塞も存在すると考えられた(図8)。

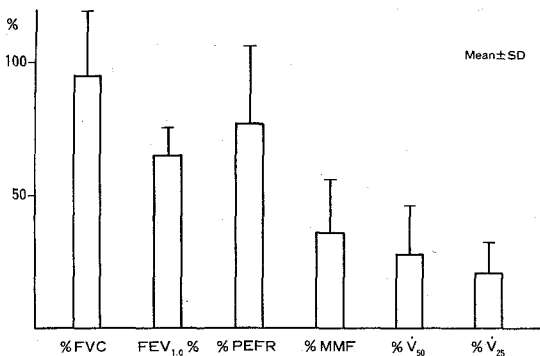


図8 ステロイド依存性重症難治性喘息における換気機能検査

9) 臨床分類

先に示した臨床分類に従って検討を行った。その結果、Ib型：気管支攣縮+過分泌型およびII型：細気管支閉塞型を示す症例の頻度が高く、このような過分泌型や細気管支閉塞型喘息が、より重症難治化しやすいと考えられた(図9)。

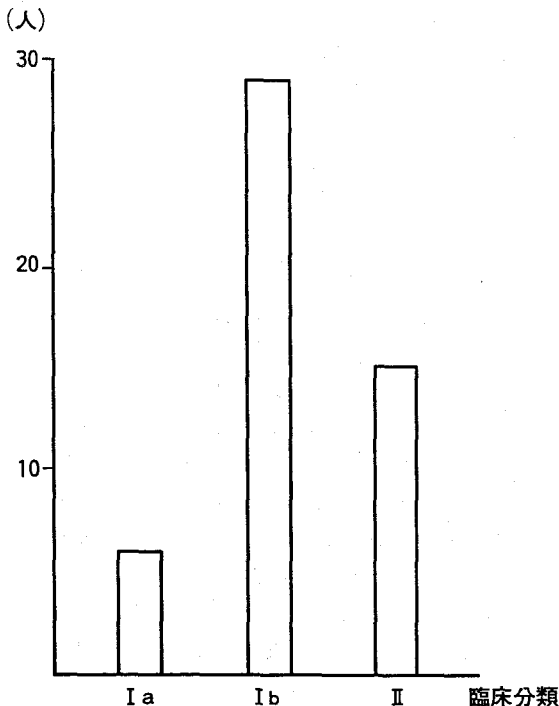


図9 ステロイド依存性重症難治性喘息とその臨床分類

考 案

成人におけるステロイド依存性重症難治性喘息は、アトピー性喘息が主体と考えられる小児喘息とは異なった種々の免疫アレルギー学的特徴を有すると考えられている。

臨床的には、慢性、通年性であり、その発作をコントロールするためには副腎皮質ホルモンの長期投与が必要である。

本論文での検討では、男性例がやや多いものの、平均年齢は50.5才、平均発症年齢は35.5才であり、年齢別には41才以降の症例が多く、また発症年齢では、おおまかに若年発症型(0-10才)と中高年発症型(41才以降)の2つの群に分けられた。そして、41才以降の中高年に発症する、いわゆるLate Onset Asthmaが約半数を占めていることは、小児喘息とは異なった発症機序等の関与が想定された。

ハウスダストによる皮膚反応の陽性率は全般的に低く、一方カンジダによる皮膚反応の陽性率は高い傾向がみられた。また、血清IgE値も低値を示す症例が多かったが、血清IgE値の平均値があまり低くないのは、一部のアトピー性喘息のIgE高値例が存在するためであると考えられた。

RAST法等による、ダニ、カンジダに対する特異的IgE抗体の陽性率や、抗原添加時の好塩基球からのヒスタミン遊離も全般的に低い傾向を示した。一方抗ヒトIgE添加時には、有意のヒスタミン遊離のみられる症例と、みられない症例の2群に分れたが、これは今回の対象症例にアトピー性のIgEにmediateされる症例が含まれていることを示唆している。

IgG抗体は、ダニの場合は減感作療法の既往があれば高値となることが知られているが、より詳細な検討を行うためには、IgG<sub>4</sub>抗体の測定が適していると考えられる<sup>13)</sup>。今回の検討ではIgG<sub>4</sub>についての検索はなされなかったが、ハウスダストに対する特異的IgG抗体価は全般的に低い傾向がみられた。一方カンジダに対する特異的IgG抗体価は、血清中沈降抗体とある程度関連しており、沈降抗体の陽性例では一般にIgG抗体価はOD 405の測定で0.5以上を示す。今回の検討では、

沈降抗体陽性、すなわち特異的IgG抗体価0.5以上を示す症例は、15例中12例(80.0%)であり、全般的に高い傾向がみられた。

カンジダが関与すると思われる喘息では、カンジダの皮膚反応では遅発型反応の陽性率が高く、カンジダによる沈降抗体がしばしば陽性になることから、カンジダがIgG系反応に関与しているとの考え方もある<sup>15)</sup>。本検討では、カンジダに対する特異的IgG抗体価は全般的に高値であったが、この特異的IgG抗体が気管支喘息においてどのような役割を果たしているかについては、なお検討が必要と思われる。

換気機能検査では、気道の閉塞所見が、単に中樞側のみならず、末梢気道系にまで及んでいることが特徴的であった。

また、臨床分類では、過分泌、および細気管支閉塞型が、多数を占め、このような所見をもつ症例が重症難治化しやすいことが示唆された。このような末梢気道閉塞、あるいは喀痰の過分泌がロイコトリエン等のケミカルメディエーターの作用によるのかどうかは今後の検討課題といえよう。

### 結 語

ステロイド依存性重症難治性喘息56例に対して、年齢、発症年齢、皮膚反応、血清IgE値、特異的IgE抗体、特異的IgG抗体、肺機能検査、臨床分類について検討を行った結果、アトピー型喘息とは異なった、独自の免疫アレルギー学的特徴を有することが明らかにされた。

### 参考文献

- 1) 木村郁郎：喘息の病型とその本質論—中高年発症型難治性喘息の独立性—。日本胸部疾患学会雑誌 21：181—182, 1983。
- 2) 谷崎勝朗, 駒越春樹, 周藤眞康, 森永 寛, 大谷 純, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎：気管支喘息の温泉プール水泳訓練療法—ステロイド依存性重症難治性喘息を中心に—。アレルギー 33：463—467, 1984。
- 3) Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Morinaga, H.,

- Shiota, Y., Tada, S., Takahashi, K. and 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.
- 4) 谷崎勝朗：気管支喘息の臨床病型と温泉プール水泳訓練の効果。岡山医学会雑誌 97：849—854, 1985。
  - 5) 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 62：161—164, 1985。
  - 6) Engvall, E., and Perlmann, P., : Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA. III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tube. J. Immunol. 109:129—135, 1972。
  - 7) 木村郁郎, 谷崎勝朗, 高橋 清, 細川正雄, 小野波津子, 石橋 健, 中村之信, 佐々木良英, 小林 誠：アレルギー検出における反応好塩基球の意義—好塩基球直接算定法を応用して—。アレルギー 27：725—729, 1978。
  - 8) Siraganian, R. P. and Brodsky, M. J. : Automated histamine analysis for in vitro allergy testing. I. A method utilizing allergen induced histamine release from whole blood. J. Allergy Clin Immunol. 57:525—531, 1976。
  - 9) Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Morinaga, H., Kitani, H., Goda, Y., Tada, S., Takahashi, K. and Kimura, Ikuro: IgE-mediated histamine release from whole blood in atopic asthmatics. Jpn. J. Allergol. 32:1079—1083, 1983。
  - 10) Tanizaki, Y., Komagoe, H., Morinaga, H., Kitani, H., Goda, Y. and Kimura, Ikuro: Allergen- and anti-IgE-mediated histamine release from whole blood. Int. Archs

- Allergy Appl. Immunol. 73 : 141-145, 1984.
- 11) Molina, C., Brun, J., Coulet, M., Betail, G. and Delage, J. : Immunopathology of the bronchial mucosa in "late onset" asthma. Clin. Allergy 7 : 137-145, 1977.
- 12) 谷崎勝朗, 駒越春樹, 周藤眞康, 中山堅吾, 貴谷 光, 合田吉徳, 多田慎也, 高橋 清, 木村郁郎 : Late Onset Asthmaに関する臨床的検討 1. 坑ヒト IgE による好塩基球からの Histamine Release. アレルギー 32 : 1093-1098, 1983.
- 13) Nakagawa, T., Takahashi, T., Sakamoto, Y., Ito, K., Miyamoto, T. and Skvaril, F. : IgG<sub>4</sub> antibodies in patients with house-dust-mite-sensitive bronchial asthma : Relationship with antigen-specific immunotherapy. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 71 : 122-125, 1983.
- 14) Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Kitani, H., Nakagawa, S., Tada, S., Takahashi, K. and Kimura, I. : Basophil histamine release induced by *Candida albicans*. Relation to specific IgE and IgG antibodies. Jpn. J. Allergol. 34 : 422-427, 1985.
- 15) Pepys, J., Faux, J. A., Longbottom, J. L. and McCarthy, D. S. : *Candida albicans* precipitins in respiratory disease in man. J. Allergy 4 : 305-318, 1968.

#### Clinical studies on steroid-dependent intractable asthma

Hikaru Kitani, Hiroyuki Araki,  
Mitsuyasu Sudo and Yoshiro Tanizaki

Division of Medicine, Misasa Hospital,  
Okayama University Medical School.

Mitsuaki Tsuji, Kiyoshi Takahashi and  
Ikuro Kimura  
2nd Department of Medicine, Okayama,  
University Medical School

Clinical studies on steroid-dependent intractable asthma were carried out in 56 patients relating to immuno-allergic aspects.

1. In most half of the patients with steroid-dependent intractable asthma, age at onset of the disease was 41 years old or over (so-called "Late Onset Asthma").
2. The frequency of positive skin reaction for house dust was relatively low, whereas that for *Candida* was relatively high.
3. The serum IgE concentrations of these patients were in general low. Many patients showed low serum IgE concentrations of less than 300IU/ml. The concentrations of specific IgE antibodies for house dust and *Candida albicans* were also low.
4. The concentrations of specific IgG antibodies for *Candida albicans* were high compared to those for house dust.
5. Basophil histamine release induced by house dust and *Candida albicans* was not so remarkable in majority of these patients, while anti-IgE-induced histamine release from basophils ranged widely.
6. In these patients, small airway obstruction was suggested in ventilatory function test.
7. In clinical classification of asthma, type Ia; bronchospasm type was a few, while type Ib; hypersecretion and type II; bronchiolar obstruction type were dominant in the cases studied here.