

気管支喘息における末梢血単球の動態に関する研究

第 2 編

気管支喘息の発作と単球の変動

岡山大学医学部第2内科（主任：木村郁郎教授）

赤 木 克 己

（昭和56年3月18日受稿）

Key words : blood monocytes, asthmatic cycle
bronchial provocation test, acetylcholine
exercise-induced asthma

緒 言

末梢血単球—組織貧食細胞系の生体における役割は、障害された細胞の除去や侵入微生物に対する防禦など、その貧食作用、消化作用による scavenger cell としての役割の他に、近年免疫反応における役割も重要視され、抗原の認識、処理およびその情報のリンパ球への伝達機能¹⁾や、腫瘍免疫における役割²⁾等も次第に明らかにされつつある。

一方気管支喘息発症のメカニズムとしてアレルギー説³⁾、 β -receptor の遮断説⁴⁾の他種々の説があるが、現在のところアレルギーの関与がもっともひろく認められている。そしてアレルギー反応の型としては、Coombs-GellのI型、すなわちIgEにmediateされる即時型アレルギー反応が主役を演ずるとされているが、最近ではParishら⁵⁾の言うIgG S-TS (short-term sensitizing)、すなわちreagin様の作用をもつIgGによる即時型反応も想定されている。そしてさらに、一部の気管支喘息ではIII型（アルサス型）やIV型（遅延型）アレルギー反応の関与も示唆されるに至っている。この様に、種々のアレルギー反応の関与が考えられる気管支喘息において、免疫反応において重要な役割をもつ末梢血単球が、何らかの役割を果たしていることは十分に考えられるところである。

著者は、第I編において、今回新たに考案した簡易な末梢血単球の直接算定法について述べたが、本編では、この直接算定法を用いて、気管支喘息症例における発作各段階での単球数の変動、喘息発作中の患者における単球数の経時的変動、さらに各種誘発試験時の単球数の変動等について検討を加え、気管支喘息発作における単球の意義の一端を明らかにし得たので、その概略をここに報告する。

対象ならびに方法

対象：当科呼吸器外来通院中および当科へ入院中の気管支喘息患者130例（男子63例，女子67例，年齢12—82才，平均 43.2 ± 15.1 才）であり、対照としてアレルギー疾患，感染症等を有しない健康人43名（男子22名，女子21名，年齢20—65才，平均 35.8 ± 14.4 才）を選んだ。

方法：詳細は第I編に示したが、被検血液は、plastic syringeの内筒をヘパリンでぬらして採血後、silicon加工短試験管に入れ4℃保存の後、染色液調製後すみやかに単球数算定を行った。すなわち、後述する組成よりなる染色液で、末梢血を白血球用メランジュールを用いて1：10に希釈し、Fuchs-Rosenthal計算盤上、200倍光顕下で赤褐色に染色された単球数を算定した。

染色液：

- 1) 2% alpha-naphthyl butyrate in diethylene glycol..... 0.2ml
- 2) hexazonium pararosaniline in 0.1M K₂HPO₄..... 2.2ml
- 3) 5% saponin white pure® in 0.9% saline solution..... 0.5ml
- 4) 10% formalin 0.5ml
- 5) 0.1M phosphate buffer (pH 6.0) 5.0ml

溶液1)―5)をよく混和し、ろ紙にてろ過した後使用する。

気管支喘息における末梢血単球数の変動は、非発作時、発作前(発作発来18時間以内)、発作時の各時期について観察し、さらにアトピー型、非アトピー型別、血清IgEレベル別に分けて検討し、またステロイドホルモン非依存例(非使用例を含む)と依存例に分けても検討した。また発作を中心とした末梢血単球の変動については、3時間毎に24時間の観察を行った。特異抗原(house dust)あるいはacetylcholine吸入により誘発される喘息発作およびexercise-induced asthma (EIA)については、それぞれの症例について誘発試験開始前、開始後30分、60分、90分、120分における末梢血単球数を算定した。

なおアトピー型、非アトピー型の判別は、家族歴、既往歴、他のアトピー性疾患の合併の有無、血清IgE値、末梢血好酸球数、皮内反応、吸入誘発試験、RAST score等を参考にし、総合的に判定した。血清IgE値はRIST法(Pharmacia社製Kit)により測定した。皮内反応、吸入誘発試験には、鳥居薬品製エキスをを用いた。またacetylcholineはOvisot®(第一製薬)を生理食塩水に溶解し、各濃度に調製した。EIAの誘発は、階段昇降の反復により行い、発作発現の有無は、自覚症状、聴診所見、呼吸抵抗等により判定した。また有意差検定は、student t-testによった。

成 績

1. 症例全般における末梢血単球の変動

第I編でも述べたごとく、健康人40名の末梢血単球数は平均 245 ± 91 /cmmであった。一方

気管支喘息症例125例では、非発作時 215 ± 92 /cmm、発作前 249 ± 86 /cmm、発作時 336 ± 93 /cmmであり、健康人対照と発作前の単球数は近似し、非発作時には対照に比べ減少傾向が認められたが、有意ではなかった。一方非発作時と発作前における末梢血単球数を検討してみると、非発作時に比べ発作前には有意の増加傾向($p < 0.05$)がみられ、また発作前に比べ発作時に有意の増加傾向($p < 0.001$)がみられた。すなわち、末梢血単球数は非発作時には健康人の単球数より低下傾向を示し、発作前には健康人のそれとほぼ同等の値であり、さらに発作時には明瞭な増加傾向を示し、非発作時より発作前、発作時へと漸次増加傾向を示すことが明らかとなった(Fig. 1)。

この気管支喘息125症例を、アトピー型、非アトピー型に分けて検討した結果は、Fig. 2-1に示すごとくである。アトピー型では、非発作時 215 ± 88 /cmm、発作前 225 ± 83 /cmmであり両者間に有意の差は認められなかったが、発作時には 343 ± 116 /cmmと発作前に比べ有意の増加傾向($p < 0.001$)を示した。一方非アトピー型では、非発作時 215 ± 100 /cmm、発作前 264 ± 86 /cmm、発作時 329 ± 66 /cmmであり、非発作時より発作前、発作時へと増加傾向を示した。そして非発作時と発作前($p < 0.05$)、発作前と発作時($p < 0.05$)の各時期の変動には、推計学的に有意差が認められた(Fig. 2-1)。

また気管支喘息130例につき、血清IgEレベル別に、IgE 0~300u/ml、301~1,000u/ml、1,001u/ml以上の3群に分け、単球数の変動を検討した。それによるとFig. 2-2に示すごとく、IgE 300u/ml以下の群では、非発作時 174 ± 61 /cmmと発作前 250 ± 92 /cmmの間に有意差($p < 0.05$)が認められたが、発作前と発作時 326 ± 96 /cmmの間には例数の少いために有意の差は認められなかった。IgE 301~1,000u/mlの群では、非発作時 237 ± 107 /cmm、発作前 253 ± 84 /cmm、発作時 333 ± 126 /cmmであり、発作前と発作時の間にのみ有意差($p < 0.05$)が認められた。またIgE 1,001u/ml以上の群では、非発作時 211 ± 95 /cmm、発作前 246 ± 85 /cmm、発作時 315 ± 98 /cmmであり、発作前と発作時との間には有

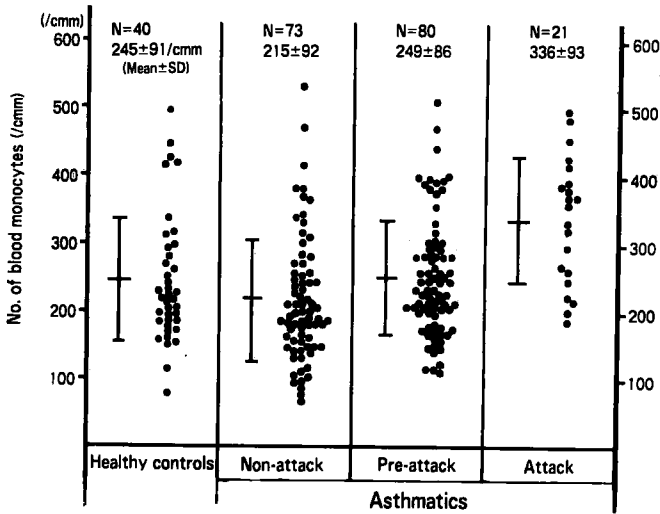


Fig. 1 Number of blood monocytes in relation to asthmatic cycle

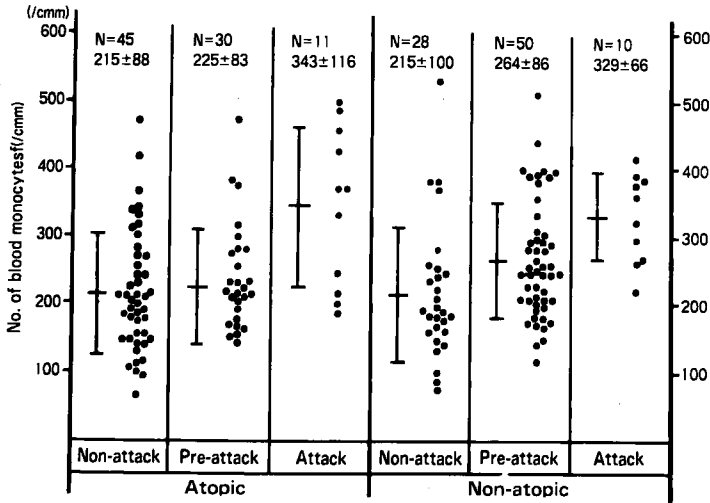


Fig. 2-1 Number of blood monocytes in relation to asthmatic cycle

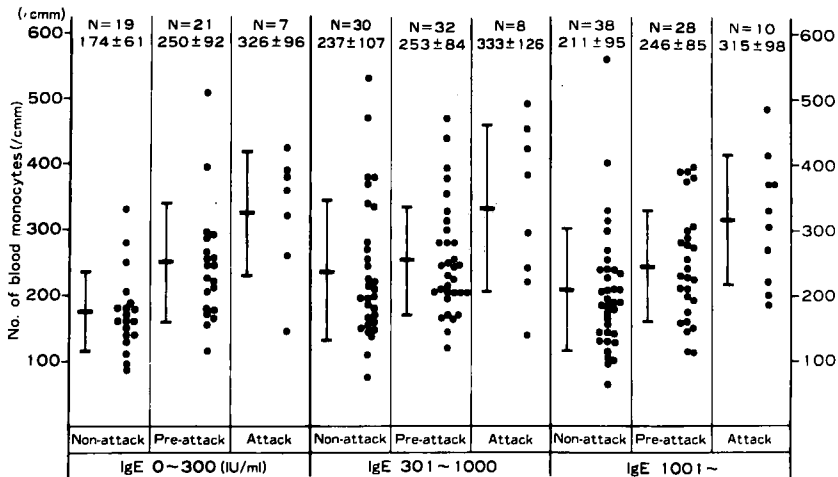


Fig. 2-2 Number of blood monocytes in relation to asthmatic cycle

意差 ($p < 0.02$) が認められた (Fig. 2-2).

一方ステロイドホルモン非依存例 (非使用例を含む) と依存例に分けて検討した結果、非依存例では非発作時 221 ± 96 /cmm, 発作前 243 ± 80 /cmm で両者間に有意差は認められなかったが、発作前と発作時 305 ± 78 /cmm との間には有意差 ($p < 0.02$) が認められた。また依存例では、非発作時 181 ± 61 /cmm より発作前 263 ± 99 /cmm へ有意

($p < 0.02$) の増加がみられ、また発作前と発作時 388 ± 98 /cmm にも有意差 ($p < 0.005$) が認められ、依存例では非依存例に比べ各時期間の変動傾向はより高度であった。また非依存例と依存例での非発作時の単球数はそれぞれ 221 /cmm, 181 /cmm であり、依存例で低い傾向がみられたが有意の低下ではなかった (Fig. 3).

2. 個々の症例における末梢血単球の変動

1) 末梢血単球の日内変動と喘息発作時の変動

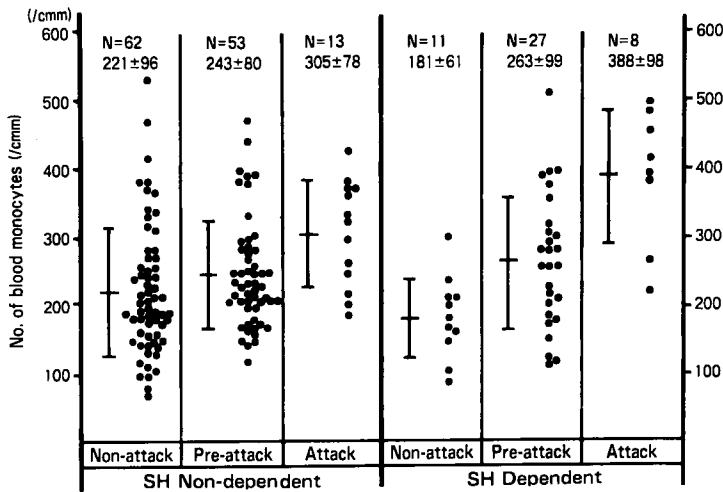


Fig. 3 Number of blood monocytes in relation to asthmatic cycle

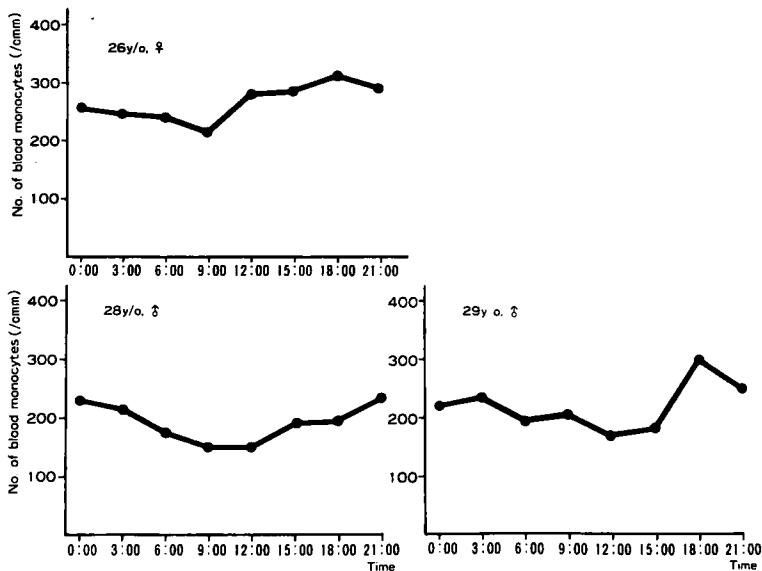


Fig. 4 Numerical changes of blood monocytes in healthy controls

健康人3名の日内変動では、夕方より夜間にかけて増加する傾向が認められたが、高度の増減は観察されなかった (Fig. 4)。この変動は、内因性Cortisol分泌の変動に関連しているであろうと推測される。

喘息発作がみられる場合の末梢血単球の日内変動について、7症例において検討を加えた。一般に単球は発作前から発作時にかけて増加し、発作と密接な関連をもって変動し、発作終了後

に減少する傾向が認められた。また発作終了後に減少した末梢血単球は、さらに次の発作が認められる場合には、同様の増加傾向を示した (Fig. 5)。かかる変動は7症例中6症例 (85.7%) に認められた。

一方、気管支喘息症例の無発作時における単球の日内変動は、健康人とほぼ同様の傾向を示し、高度の増減は観察されなかった (Fig. 6)。

2) 吸入誘発時における末梢血単球の変動

吸入誘発試験前後における末梢血単球の変動を誘発陽性の15症例について検討したが、このうちの4症例についての変動を Fig. 7-1 に示す。house dust extract ($\times 10^{-2}$, 0.5 ml) 吸入により喘息発作が誘発される場合には、発作出現とほぼ同時に末梢血単球は増加し、発作終了につれて減少する傾向が観察された。すなわち、特異抗原吸入により惹起される発作の場合の単球の変動は、自然におこ

る発作とほぼ同様の態度を示した。かかる変動傾向は15例中12例 (80.0%) において観察された。なおhouse dust 吸入により発作が誘発されない場合には、末梢血単球の変動はほとんど認められず、これは8例中全例において同様であった (Fig. 7-2)。

3) Acetylcholine 吸入誘発時の末梢血単球の変動

acetylcholine 溶液 (濃度250-750 μ g/ml) 1.0

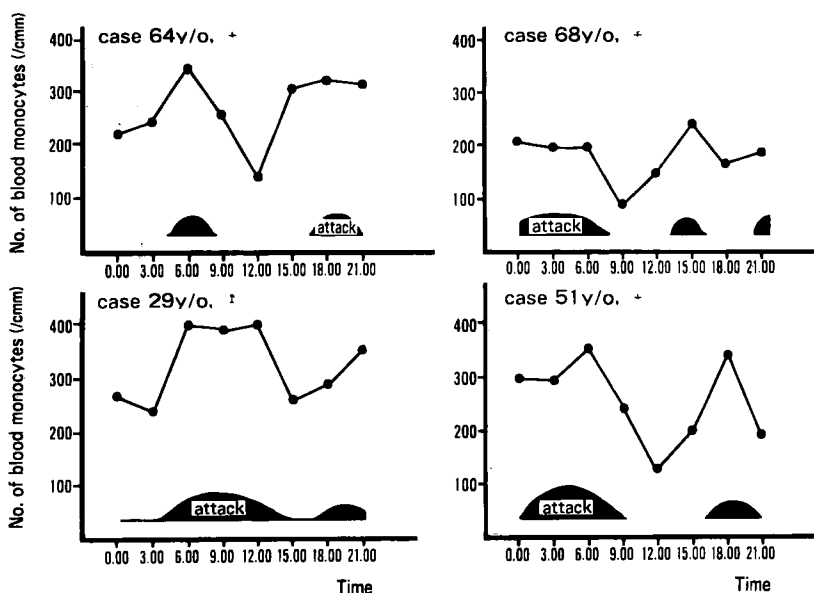


Fig. 5 Numerical changes of blood monocytes in relation to asthmatic cycle

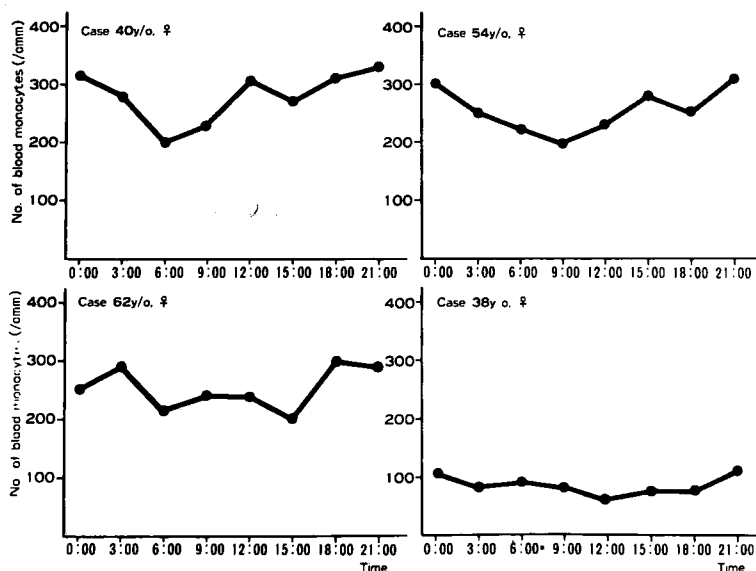


Fig. 6 Numerical changes of blood monocytes in attack-free asthmatics

mlの吸入により気管支れん縮のみられた11症例において末梢血単球の変動を観察した。11例中10例(90.9%)では、気管支れん縮のみられたにもかかわらず、末梢血単球の変動はほとんど認められなかった(Fig. 8)。

4) EIAにおける末梢血単球の変動

運動負荷により惹起される喘息発作を中心とした末梢血単球の変動を7症例について検討し

た。末梢血単球数は、7症例中3症例(42.9%)で発作誘発にともない増加傾向を示したが、4症例(57.1%)ではほとんど増加傾向は認められなかった。すなわち、EIAの場合には、自然にあるいは特異抗原吸入により惹起される発作と異なり、末梢血単球は必ずしも増加傾向を示さず、その発症機序と関連して興味ある所見であると考えられた(Fig. 9)。

考案

単球は血液細胞の1つであり、骨髄で生成され成熟後流血中に入り、組織へと遊走していく(mononuclear phagocyte system)⁶⁾ものと考えられている。

従来単球の作用について多くの報告があるが、免疫反応下における単球の作用としては、phagocyticな作用とcytolyticな作用が主として考えられている。単球の細胞膜上には、IgG Fc (IgG₁, G₃ subclass) receptor およびC₃ receptor^{7,8)}があり、これらのreceptorは免疫反応下における単球の貪食、すなわちantigen-antibody complexあるいはantigen-antibody-com-

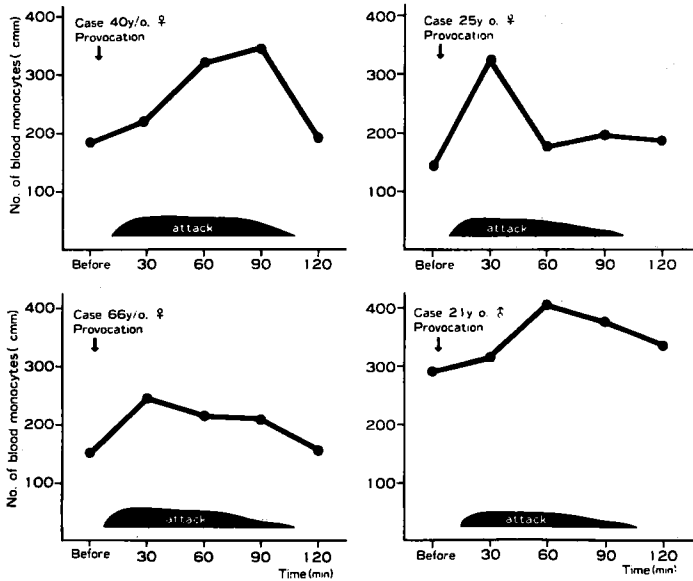


Fig. 7-1 Numerical changes of blood monocytes in bronchial provocation test with specific allergen

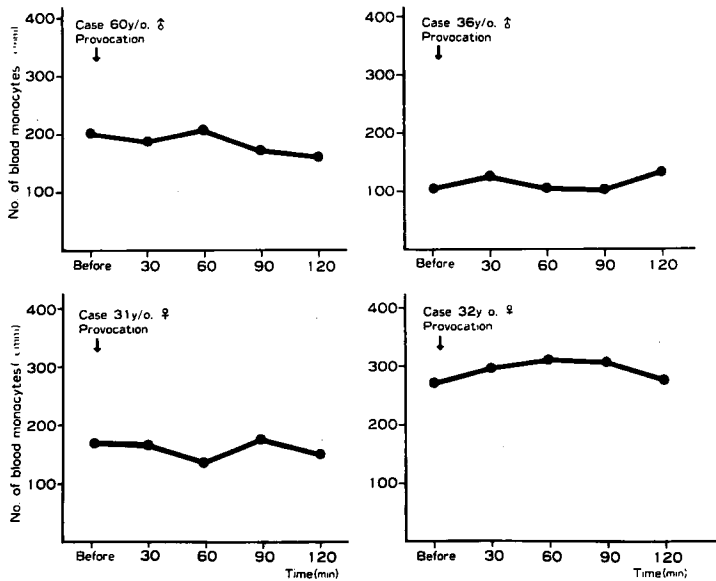


Fig. 7-2 Numerical changes of blood monocytes in bronchial provocation test (negative cases)

plement complex の貧食の促進と深い関係をもっている。その他の receptor として、役割は未だ不明であるが、最近の研究によると IgM receptor⁹⁾や IgE receptor¹⁰⁾もあるとされている。また免疫反応と関連して単球の histamine receptor¹¹⁾の問題が注目されているが、その役割は

はなお充分明らかにされていない。その他 ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) における単球の cytolytic な作用についても、近年注目¹²⁻¹⁴⁾されてきているが、かかる反応系のアレルギー疾患における位置づけはなお明らかではない。

一方、気管支喘息は、Coombs および Gell の言う I 型アレルギー反応の代表的疾患とされ、一般に IgE 抗体により mediate される¹⁵⁾が、一部には reagin 様作用をもつ IgG 抗体 (IgG S-TS: IgG short-term sensitizing antibody)⁵⁾により mediate されるものがあると想定されている。さらに I 型アレルギー反応以外に、一部の気管支喘息では III 型¹⁶⁾あるいは IV 型¹⁷⁾アレルギー反応によると考えられる症例も見出されつつある。また吸入誘発時に時折みられる、いわゆる LAR (late asthmatic response)¹⁸⁾についても、I 型以外の面からの検討もなされつつある。

実際の日常臨床において、血清 IgE レベルも低く、皮内反応、家族歴、既往歴等からも、I 型アレルギー関与の考えにくい気管支喘息の症例は、しばしば経験するところである。従って気管支喘息の研究に関しても、次第に従来の I

型アレルギー反応の検討に加えて、immunological に多方面よりの検討がなされつつある。例えば Grove ら¹⁹⁾は、気管支喘息症例において tetanus toxoid, mumps, PPD, Candida 抗原等を用い、humoral および cellular immunity の面より検討し、気管支喘息症例では immunolo-

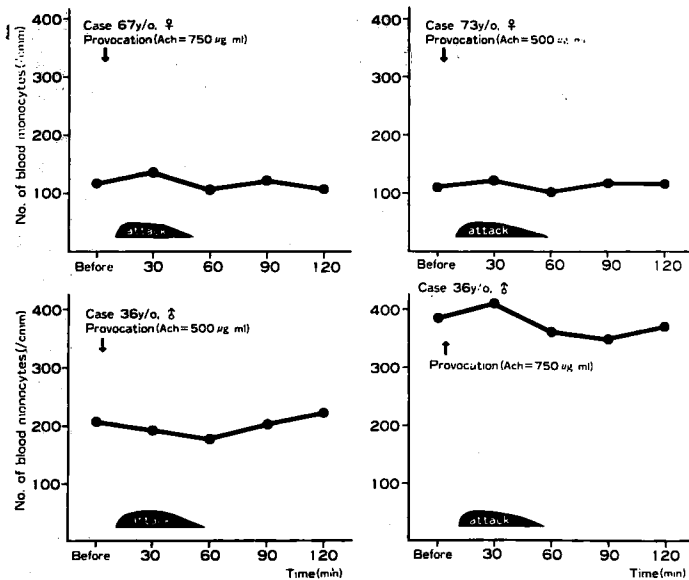


Fig. 8 Numerical changes of blood monocytes in bronchospasm induced by acetylcholine inhalation

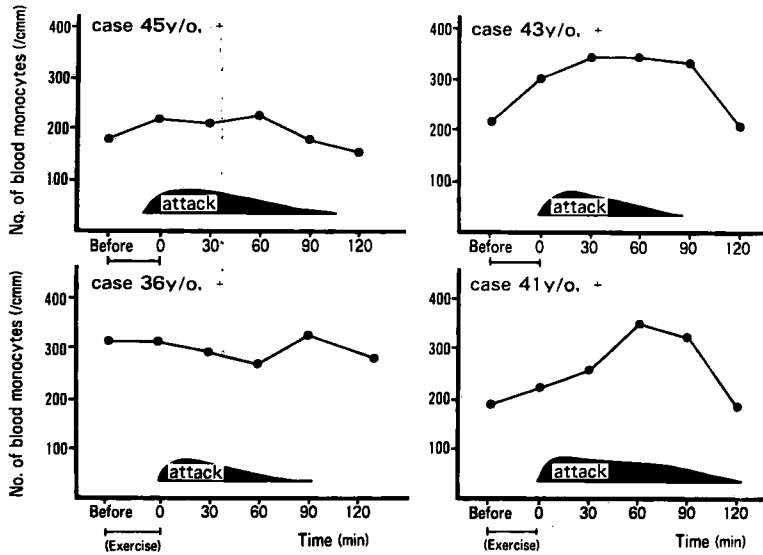


Fig. 9 Numerical changes of blood monocytes in exercise-induced asthma

gical に欠陥のある症例が多いとしているが、Gaillardら²⁰⁾は、この点に関し否定的である。また complement の面よりの検討もみられ、Arroyaveら²¹⁾は、特異抗原吸入による complement の減少より、complement が気管支れん縮に何らかの関係を有しているものと推定しているが、Hutchcroftら²²⁾はその様な傾向を見出していない。また Gwynnら²³⁾はその様な傾向を見出していない。また Gwynnら²³⁾は、exercise-

induced asthma において complement の変動傾向を認めている。その他、気管支喘息症例における ADCC の検討が Flahertyら²⁴⁾により、T-cell 機能の検討が Farrerons-co ら²⁵⁾、Thomsonら²⁶⁾ によりなされているが、これらについては今後さらに検討が必要であると考えられる。

一方、アレルギー性疾患と単球との関連についての検討は未だ少なく、わずかにステロイド依存性喘息症例における白血球像の変動²⁷⁾、単球の機能²⁸⁾等に関する検討がなされており、その他には atopy 性皮膚疾患で chemotaxis²⁹⁾や ADCC³⁰⁾ の検討がなされている程度である。

気管支喘息の発症機序に末梢血単球が関与するかどうか、関与するとすれば免疫反応と関連したものであるかどうかなどについての疑問は、免疫反応下における単球の作用と関連して興味ある問題である。著者の今回の観察では、自然の発作あるいは特異抗原吸

入により惹起される発作の場合は、発作前から発作時へかけて単球の増加傾向が認められたが、acetylcholine 吸入により惹起された発作の場合は単球の増加傾向は全く認められなかった。このことは、抗原抗体反応により惹起される発作に対する末梢血単球の関与を強く示唆するものと考えられる。

今回対象とした気管支喘息全症例について、各発作段階別に末梢血単球数を検討したところ、

非発作時より発作前、発作時にかけて有意の増加傾向が認められているが、非発作時の単球数は健康人のそれに比しかなり低値であり、atopy性皮膚疾患で単球の機能、例えば chemotaxis, cytotoxicity が低下していること^{29,30)}と何らかの関係を有していることも想定される。またアトピー型、非アトピー型に大別しての検討では、アトピー群で非発作時と発作前の値に余り差がないこと以外、両群間の単球増加の程度はほぼ近似しているが、さらに血清 IgE レベル別に3群に分けて検討した場合、IgE レベルの低い群では、喘息発作にともなう単球の増加傾向はより強く、IgE 低値群での単球の関与は、IgE 高値群に比しより強いものと推定される。そして単球の一部には IgE receptor をもつものがある¹⁰⁾ことを考えると、IgE 高値群ではアレルギー反応が主として IgE により mediate され、それにより単球の変動がみられ、IgE 低値群では IgE 以外の抗体、例えば IgG により単球の変動がもたらされるという可能性も考えられる。

一方、ステロイド使用の有無により、非依存例と依存例に大別しての検討では、前者では変動の幅が比較的小さく、依存例で変動の幅がより大きい傾向が認められた。この理由の詳細は不明であるが、ステロイド剤の単球系に及ぼす作用として、一時的にはあるが monocytopenia を来す³¹⁾ことが知られており、非発作時の単球数を非依存例、依存例に分けて検討しても、依存例での単球数は非依存例のそれに比べ少ない傾向がみられており、このことが依存例での変動幅がより大きくなる一因であると考えられる。

木村ら³²⁾³³⁾は、IgE の target cell である好塩基球が、発作と密接な関連をもって変動することを報告しているが、今回の単球の変動と比較検討すると、単球の変動が好塩基球の変動より一時期遅いようである。すなわち、好塩基球が発作前に増加し発作出現にともない減少傾向を示すのに対し、単球は発作前よりもむしろ発作時に高度な増加傾向を示し、発作終了後に減少傾向を示した。今回の house dust 吸入誘発試験症例において、単球と同時に好塩基球の変動に

ついても検討しており、かかる傾向を確認している。好塩基球はその機能の1つとして、発作のごく初期に侵入抗原と IgE 抗体との反応系に関与し、その中心にあると考えられているが、単球の関与はむしろこの抗原抗体反応後である可能性が強いが、その詳細は不明である。

一方、EIA の場合の末梢血単球の変動は、症例数は7例と少ないが、不定であり、発作発現にともない増加傾向を示す症例と、ほとんど変動を示さない症例が観察された。EIA の発症機序についてはなお不明な点が多いが、有効子防薬としては、anticholinergic drug^{34,35)} および chemical mediator の遊離抑制剤³⁶⁾などが報告され、発症機序との関連が検討されている。すなわち発症機序として、anticholinergic drug の有効性より副交感神経系の関与が、また chemical mediator 遊離抑制剤の有効性より、target cell からの chemical mediator の遊離が考えられるが、この際の chemical mediator 遊離は IgE-mediated reaction ではない³⁷⁾と考えられ、今後さらに検討を要すると思われる。

以上主として抗原抗体反応面より検討を加えてきたが、最近の研究によると、単球中には、histamine を不活化する histamine methyl transferase³⁸⁾あるいは気管支系に対し拡張作用をもつ prostaglandin-E^{39,40)} が含まれており、これらのことが気管支喘息発作時に単球の増加のみられることと関連していることも考えられ、この点に関しても今後の検討がさらに必要であろう。

結 語

新たに考案した末梢血単球の直接算定法を応用して、気管支喘息症例130例において、気管支喘息発作と末梢血単球の変動の関連を検討し、以下の結果を得た。

1. 一般に末梢血単球は、非発作時は健康人より低い傾向にあったが、発作前にはほぼ同様の値を示した。さらに発作時には明瞭な増加を示し、非発作時より発作前、発作時へと有意の増加傾向を示した。

2. 個々の症例においても同様の傾向がみられ、また発作終了後に減少傾向が認められた。

3. 特異抗原吸入により誘発される発作では、単球数は自然におこる発作と同様の傾向を示し、発作出現にともない増加し、発作終了後に減少する傾向を示した。

4. Acetylcholine 吸入により誘発される気管支れん縮では、末梢血単球の変動はほとんど認められなかった。

5. EIA では末梢血単球の変動は不定であり、発作出現にともない増加を示す症例と、ほとんど変動を示さない症例とが観察された。

以上より、末梢血単球はアレルギー反応と特に密接な関連をもって変動することが示唆された。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に深謝いたします。さらに直接ご指導、ご教示いただいた谷崎勝朗講師（現三朝分院講師）に深謝いたします。

なお本論文の要旨は、第30回日本アレルギー学会総会（昭和55年9月18日）において発表した。

文 献

1. Feldman, M. and Gallily, R.: Cell interactions in the induction of antibody formation. *Symp. Quant. Biol.* 32, 415—421, 1967.
2. Granger, G.A. and Weiser, R.S.: Homograft target cells: Specific destruction *in vitro* by contact interaction with immune macrophages. *Science* 145, 1427—1429, 1964.
3. Coca, A.F., Cooke, R.A.: On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J. Immunol.* 8, 163—182, 1923.
4. Szentivanyi, A.: The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy* 42, 203—232, 1968.
5. Parish, W.E.: Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* 2, 591—592, 1970.
6. van Furth, R., Cohn, Z.A., Hirsch, J.G., Humphrey, J.H., Spector, W.G. and Langevoort, H.L.: The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells. *Bull. W.H.O.* 46, 845—852, 1972.
7. Huber, H., Polley, M.J., Linscott, W.D., Fudenberg, H.H. and Müller-Eberhard, H.J.: Human monocytes: distinct receptor sites for the third component of Complement and for immunoglobulin G. *Science* 162, 1281—1283, 1968.
8. Huber, H., Michlmayr, G., Müller-Eberhard, H.J. und Fudenberg, H.H.: Rezeptoren an menschlichen Monozyten für IgG und Komplement. *Schweiz. Med. Wschr.* 100, 344—347, 1970.
9. Häeger, D.G.: Demonstration of IgM receptors on human peripheral blood monocytes using a direct plaque forming cell (PFC) assay. *J. Immunol. Methods* 28, 97—104, 1979.
10. Spiegelberg, H.L. and Melewicz, F.M.: Fc receptors specific for IgE on subpopulations of human lymphocytes and monocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 15, 424—433, 1980.
11. Kedar, E. and Bonavida, B.: Histamine receptor-bearing leukocytes (HRL). I. Detection of histamine receptor-bearing cells by rosette formation with histamine-coated erythrocytes. *J. Immunol.* 113, 1544—1552, 1974.
12. Holm, G.: Lysis of antibody-treated human erythrocytes by human leucocytes and macrophages in tissue culture. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 43, 671—682, 1972.
13. Greenberg, A.H., Shen, L. and Roitt, I.M.: Characterization of the antibody-dependent cytotoxic cell. A non-phagocytic monocyte? *Clin. Exp. Immunol.* 15, 251—259, 1973.
14. Poplack, D.G., Bonnard, G.D., Holiman, B.J. and Blaese R.M.: monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity: A Clinical test of monocyte function. *Blood* 48, 809—816, 1976.

15. Pepys, J.: Immunopathology of allergic lung disease. *Clin. Allergy* 3, 1—22, 1973.
16. Pepys, J., Faux, J.A., Longbottom, T.L., McCarthy, D.S. and Hargreave, F.E.: *Candida albicans* precipitins in respiratory disease in man. *J. Allergy* 41, 305—318, 1968.
17. Kabe, J., Aoki, Y., Ishizaki, T., Miyamoto, T., Nakazawa, H. and Tomaru, M.: Relationship of dermal and pulmonary sensitivity to extracts of *Candida albicans*. *Am. Rev. Resp. Dis.* 104, 348—357, 1971.
18. Booi-Noord, H.I., DeVries, K., Sluiter, H.J. and Orie, N.G.M.: Late bronchial obstructive reaction to experimental inhalation of house dust extract. *Clin. Allergy* 2, 43—61, 1972.
19. Grove, D.I., Burston, T.O., Wellby, N.L., Ford, R.M. and Forbes, I.J.: Humoral and cellular immunity in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 55, 152—163, 1975.
20. Gaillard, G.E. and Larkin, A.D.: Aspects of humoral and cellular immunity in asthmatics. *Ann. Allergy* 38, 394—395, 1977.
21. Arroyave, C.M., Stevenson, D.D., Vaughan, J.H. and Tan, E.M.: Plasma complement changes during bronchospasm provoked in asthmatic patients. *Clin. Allergy* 7, 173—182, 1977.
22. Hutchcroft, B.J. and Guz, A.: Levels of Complement components during allergen-induced asthma. *Clin. Allergy* 8, 59—64, 1978.
23. Gwynn, C.M. and Thompson, R.A.: Complement changes during exercise-induced asthma. *Clin. Allergy* 8, 483—486, 1978.
24. Flaherty, D.K., Martin, J.M., Storms, W.W., Kriz, R.J., Surfus, J.E. and Reed, C.E.: Antibody-dependent cellular cytotoxicity in asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59, 48—53, 1977.
25. Farrerons-co, J., Velasco, M.F., Puiggros, J.V. and Calderón, P.A.G.: Cell-mediated immune reactions in asthma. *Clin. Allergy* 8, 463—469, 1978.
26. Thomson, N.C., MacDonald, C. and Kirkwood, E.: Lymphocyte transformation in extrinsic bronchial asthma. *Clin. Allergy* 8, 487—491, 1978.
27. Chai, H. and Gilbert, A.: The effect of alternate-day prednisone on the white blood count in children with chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 51, 65—70, 1973.
28. Norris, D.A., Fine, R., Weston, W.L. and Spector, S.: Monocyte cellular function in asthmatic patients on alternate-day steroid therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 61, 255—260, 1978.
29. Furukawa, C.T. and Altman L.C.: Defective monocyte and polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in atopic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 61, 288—293, 1978.
30. Kragballe, K.: Antibody-dependent monocyte-mediated cytotoxicity in severe atopic dermatitis. *Allergy* 34, 35—41, 1979.
31. Thompson, J. and van Furth, R.: The effect of glucocorticosteroids on the kinetics of mononuclear phagocytes. *J. Exp. Med.* 131, 429—442, 1970.
32. 木村郁郎, 谷崎勝朗: 気管支喘息における好塩基球の変動と発作閾値について—ステロイドホルモン投与時の変動を含めて—, *アレルギー* 19, 605—612, 1970.
33. Kimura, I., Moritani, Y. and Tanizaki, Y.: Basophils in bronchial asthma with reference to reagent-type allergy. *Clin. Allergy* 3, 195—202, 1973.
34. Crompton, G.K.: An unusual example of exercise-induced asthma. *Thorax* 23, 165—167, 1968.
35. Tinkelman, D.G., Cavanaugh, M.J. and Cooper, D.M.: Inhibition of exercise-induced bronchospasm by atropine. *Am. Rev. Resp. Dis.* 114, 87—94, 1976.
36. Sly, M.R.: Effect of cromolyn sodium on exercise induced airway obstruction in asthmatic children. *Ann. Allergy* 29, 362—366, 1971.
37. Fitch, K.D., Turner, K.J. and Morton, A.R.: The relationship between serum IgE levels and exercise-

- induced asthma. *Ann. Allergy* 30, 497—501, 1972.
38. Zeiger, R.S., Yurdin, D.L. and Colten, H.R.: Histamine metabolism: II Cellular and subcellular localization of the catabolic enzymes, histaminase and histamine methyl transferase in human leukocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58, 172—179, 1975.
 39. Kurland, J.I. and Bockman, R.: Prostaglandin E production by human blood monocytes and mouse peritoneal macrophages. *J. Exp. Med.* 147, 952—957, 1978.
 40. Passwell, J.H., Dayer, J-M. and Merler, E.: Increased prostaglandin production by human monocytes after membrane receptor activation. *J. Immunol.* 123, 115—120, 1979.

Paranumerical changes of blood monocytes in bronchial asthma

Part 2. Numerical changes of blood monocytes in bronchial asthma

Katsumi AKAGI

Second Department of Internal Medicine, Okayama University

Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

Paranumerical changes of blood monocytes were examined using a new direct counting method in 130 asthmatic patients.

The results obtained in this study were as follows.

(1) The number of blood monocytes in the non-attack stage of asthma was less than that in healthy subjects, and the number in the pre-attack stage was approximately the same as the control. The monocyte count in all cases showed a significant increase in pre-attack and attack stages.

(2) In an individual asthmatic cycle, the number of monocytes tended to increase moderately in pre-attack stages and even more markedly during asthma attacks.

(3) Changes in the number of monocytes in cases with positive bronchial challenge for house dust extract showed the same tendency as in spontaneous asthma attacks.

(4) The number of monocytes did not change in bronchospasm provoked by inhalation of acetylcholine.

(5) Changes in the number of monocytes for exercise-induced asthma patients followed no particular pattern; that is, some cases showed a significant increase in the number of monocytes related to the asthmatic cycle, but other cases did not show any changes.

These findings suggest that the number of monocytes changes in asthma attacks caused by allergic reactions.