

呼吸器疾患における単球および肺胞マクロファージの走性に関する研究

第 I 編

単球の化学走性に関する研究

岡山大学医学部第2内科学教室（主任：木村郁郎教授）

佐 藤 利 雄

（昭和57年10月28日受稿）

Key words: 気管支喘息, 単球,
化学走性

緒 言

単球は Metchnikoff¹⁾ 以来、生体において、mononuclear phagocyte system²⁾ を構成する生体防衛上重要な Macrophage の一種であることが知られている。その後 Macrophage は細胞性免疫である遅延型アレルギーの発現³⁾ や、細菌感染症に対する細胞性免疫の発現に際して重要な役割を持つことが明らかになり、さらに近年 Macrophage が免疫応答の誘導や発現⁴⁾ に際し中心的な役割を果たすことが明らかとなり、生体における単球の機能が注目されてきている。一方、呼吸器は生体において直接外界に接している数少ない臓器の一つであり、外界から常に微生物、無機及び有機化学物質、塵芥等の刺激を受けており、免疫反応の場の臓器として免疫学上重要な臓器である。従って呼吸器の疾患は全身の免疫状態に影響をもたらす、また逆に全身性の免疫異常の局所病態として呼吸器疾患が現われることが考えられる。かかる観点から著者は、呼吸器アレルギー性疾患の一つである気管支喘息と、その他の呼吸器疾患について単球の機能を検討した。

気管支喘息は、従来 IgE に mediate される Gell and Coombs⁵⁾ の I 型アレルギーが主として関与して可逆的な気道攣縮を起こすと考えられているが、近年さらに IgE 以外に short-term sensitizing IgG (IgG S-TS^{6,7)}) のような IgG

抗体の関与が考えられており、木村ら⁸⁾ も一部の気管支喘息患者の好塩基球は、抗ヒト IgE よりも抗ヒト IgG に反応し易いことを明らかにしている。またこの他、気管支喘息には Gell and Coombs の III 型、IV 型アレルギー反応も考えられているなど、成人における発症機序はまだ不明な点が多い。一方、単球はリンパ球特に T cell との関係で細胞性免疫に大きく関与し、さらにその表面には IgG receptor, C₃ receptor⁹⁾ が存在し、さらに近年 IgE receptor¹⁰⁾ も報告されるなど、アレルギー反応への単球の関与が示唆されている。末梢血単球が、気管支喘息の発症機序に関与するかどうかは、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。今回著者は、気管支喘息の発症機序および全身性免疫状態を知るための一手段として、単球機能の一つである化学走性について Nelson¹¹⁾ らの agarose plate 法を用いて検討し、若干の知見を得たので報告する。

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31例（男性14例、女性17例、年齢18～75才、平均51.1才）およびその他の呼吸器疾患患者7例（過敏性肺炎3例、塵肺2例、PIE 症候群、真菌感染症各1例）であり、対照としてアレルギー性疾患を有しない健康人13例

(男性7例,女性6例,年令22~34才,平均27.2才)を選んだ。なお気管支喘息では、非発作時、発作時発作後の3期に分けて観察したが、検査前3週間以上発作のない状態を非発作時、検査時呼吸困難が認められるものを発作時、発作終了後6時間以内のものを発作後として検討を行なった。

方法

1) 単核球浮遊液の作成

ヘパリン加静脈血15mlを Hanks 液 (GIBCO laboratories) で2倍に希釈し、よく混和した後、Ficoll Conray 液 (比重1.077) に重層して250G, 45分間遠心し、上清の血漿成分を捨て単核球層を採取した。この採取した単核球層に Hanks 液を加え、250G, 10分間遠心により洗浄し、最後に RPMI 1640 培養液で細胞数 2×10^8 /ml に調整して単核球浮遊液を作成した。

2) agarose plate の作成

agarose (Behring institute) 0.06 g に 3 ml の蒸留水を加え、約15分間煮沸浴槽につけて agarose を溶解した後、48℃浴槽に移した。medium (RPMI 1640培養液2 ml, 非働化健康人血清1 ml, NaHCO 2.5mg, Penicillin G 100unit/ml, Streptomycin 100 μ g/ml) を48℃に加熱した後、上記 agarose とよく混和し、組織培養用プラスチック dish (Falcon 3002, 60 \times 15mm) に注入して agarose plate を作成した。

3) 遊走因子の作成

同一健康人の新鮮血清1 mlあたり Zymosan (Sigma) 5mgを添加し、37℃, 45分間反応させた。この血清に56℃, 30分間加熱による不活化操作を加え1000G, 10分間遠心して上清を採取し、遊走因子として用いた。

4) 測定方法

agarose が固まった後、agarose plate 上に、直径2.4mmのステンレス製穴あけ器を用いて、2.4 mm間隔で直線上に well を3個、放射線状に6方向作成した。なお well の plug は、吸引器により慎重に吸引除去した。

3個の well のうち中央の well には単核球浮遊液10 μ l (2×10^6 cells) を入れ、外側の well には chemoattractant として Zymosan activated serum を10 μ l, また内側の well には control として RPMI 1640 medium を10 μ l 注入した。

agarose plate を37℃, 5% CO₂ 培養器内で20時間培養した後、メタノール液 3.5mlを加え、30分間静置し固定を行なった。その後メタノール液を捨て、中性緩衝ホルマリンを 3.5ml加え30分間静置した。中性緩衝ホルマリンを捨て注意深く agarose plate をはがし、再度メタノールで洗った後、Giemsa 染色を行ない50倍顕微鏡下で遊走細胞の観察を行なった(写真1, 写真2)

5) 計測

Nelson ら¹¹⁾の方法に従い中央 well の辺縁からそれぞれ外側 (chemoattractant 側) と内側 (control 側) の方向の遊走細胞の先端までの直線距離を測定し、それぞれ chemotaxis (以下 CT と略す) と random migration (RM) を migration value として表わした。また CT と RM の差を chemotactic differential (CD), 両者の比を chemotactic index (CI) として表わした。

なお Nelson ら¹¹⁾は、agarose plate 法において化学走性の判定を CD と CI で行なっているが、著者は chemoattractant を一定にして実際に疾患群別に単球の化学走性を検討した結果 CT が亢進する例では RM も一般に亢進する傾向にあり、CI はその差を反映するには不適當と思われた。このため著者は今回の研究では、2群間において CT と CD の両方に有意差が認められる場合に化学走性に有意差ありと判定した。また CT, RM はいずれも亢進または低下しているが、CD に有意差がない場合は遊走性の亢進または低下として表現した。

6) 皮内反応

気管支喘息では、House dust, Ragweed, Buckwheat, Aspergillus, Alternaria (鳥居薬品工業) の5種のアレルゲンエキスについて、即時型皮内反応を観察した。

7) 血清 IgE 値

気管支喘息患者において、radioimmunosorbent test (RIST) (Pharmacia Fine Chemicals) 法により血清 IgE 値を測定した。

成 績

第1節 健康人における単球の化学走性

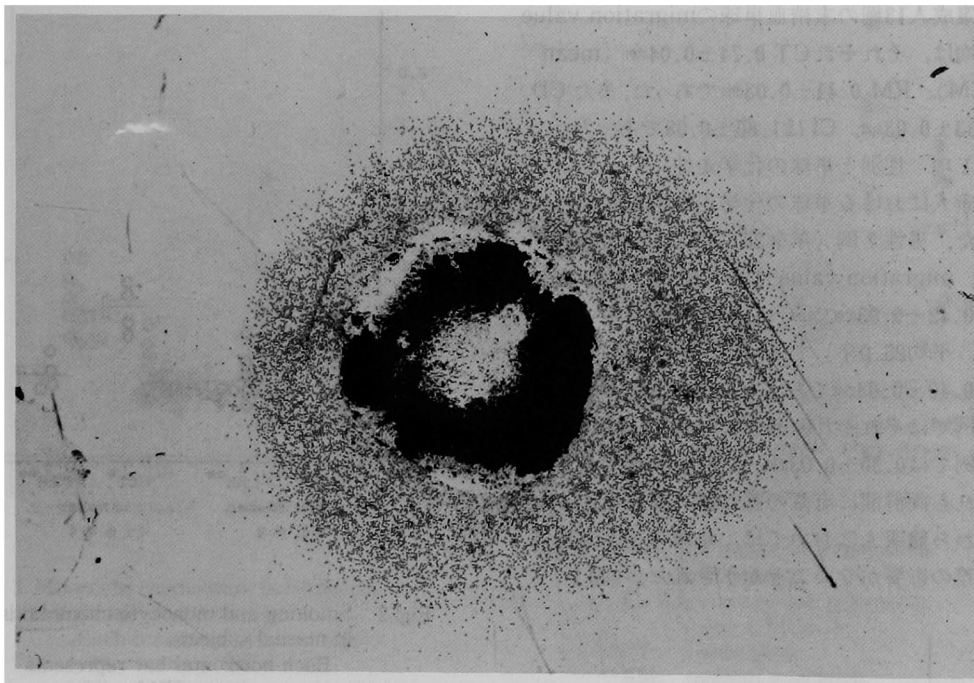


写真1 実際に遊走した単球の弱拡大像である。標本のうち右側が attractant 側、左側が control 側であり、遊走した単球群は、well の右側に遊走が亢進しており、化学走性を示している。

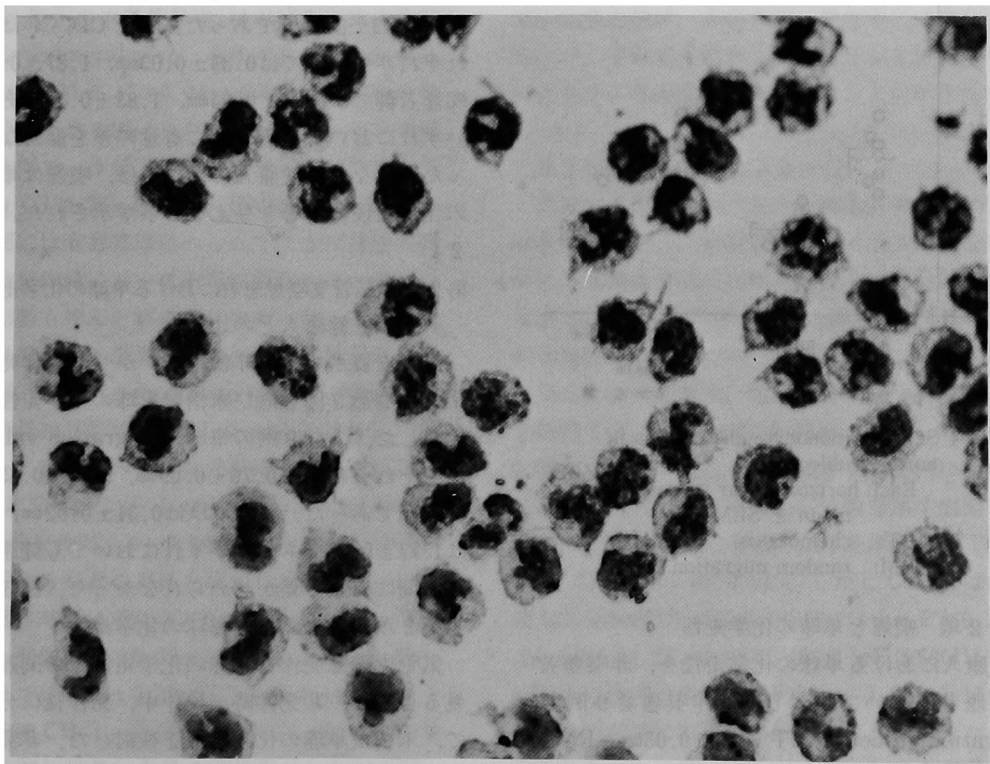


写真2 写真1と同じ標本の強拡大像である。遊走細胞は、ほとんど単球であり、核、胞体共に単球の特徴が認められた。

健康成人13例の末梢血単球のmigration valueの平均は、それぞれCT 0.74 ± 0.04 mm (mean \pm SEM), RM 0.41 ± 0.03 mmであった。またCDは 0.33 ± 0.03 mm, CIは 1.86 ± 0.08 であった。

第1項 性別と単球の化学走性

健康人における単球の化学走性を男女別に検討した。男性7例(年齢28~32才, 平均29.1才)では, migration valueはCT 0.78 ± 0.05 mm, RM 0.42 ± 0.03 mmであり, 女性6例(年齢22~34才, 平均25.0才)では, CT 0.70 ± 0.06 mm, RM 0.40 ± 0.03 mmであった。またCDとCIは男性例ではそれぞれ 0.36 ± 0.04 mm, 1.90 ± 0.11 , 女性例では 0.30 ± 0.03 mm, 1.81 ± 0.10 であり, いずれも両群間に有意の差は認められなかった。すなわち健康人においては, 単球の化学走性には性差の影響がないことが示された。(図1)

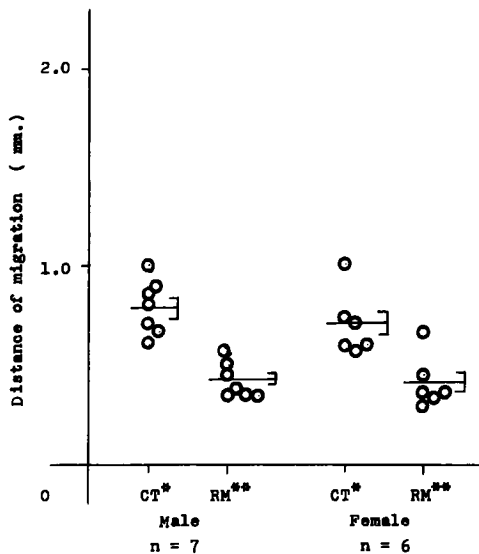


Fig. 1 Sex and monocyte chemotaxis in normal subjects.

Each horizontal bar represents mean \pm SEM.

*CT: chemotaxis.

**RM: random migration.

第2項 喫煙と単球の化学走性

健康人における単球の化学走性を, 非喫煙者と喫煙者について検討した。非喫煙者9例のmigration valueは, CT 0.73 ± 0.05 mm, RM 0.40 ± 0.03 mm, 喫煙者4例(smoking index 平均12.3 pack years)では, CT 0.78 ± 0.05 mm,

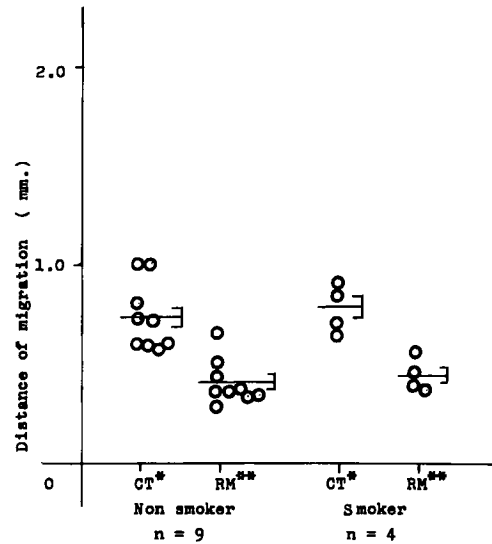


Fig. 2 Smoking and monocyte chemotaxis in normal subjects.

Each horizontal bar represents mean \pm SEM.

*CT: chemotaxis.

**RM: random migration.

RM 0.43 ± 0.04 mmであった。またCD, CIはそれぞれ非喫煙者では 0.33 ± 0.03 mm, 1.87 ± 0.09 , 喫煙者群では 0.34 ± 0.04 mm, 1.83 ± 0.14 であり, いずれにおいても両群間に有意の差を認めなかった。すなわち健康人においては, 喫煙は単球の化学走性に影響を与えない事が示された。(図2)

第2節 気管支喘息患者における単球の化学走性

第1項 健康人との比較

副腎皮質ホルモン非使用で, かつ非発作時の気管支喘息9例を選び末梢血単球の化学走性を検討した。上記9例の単球のmigration valueは, それぞれCT 0.76 ± 0.09 mm, RM 0.45 ± 0.07 mmであった。またCDは 0.31 ± 0.02 mm, CIは 1.77 ± 0.08 であり, いずれにおいても健康人との間に有意の差が認められなかった。(図3)

第2項 喘息発作と単球の化学走性

気管支喘息発作と単球の化学走性との関連を見る目的で, 非発作時, 発作中, 発作後に分けて, 末梢血単球の化学走性を検討した。非発作時の気管支喘息患者20例(うち副腎皮質ホルモン使用例は11例で, 全て prednisolone 換算5

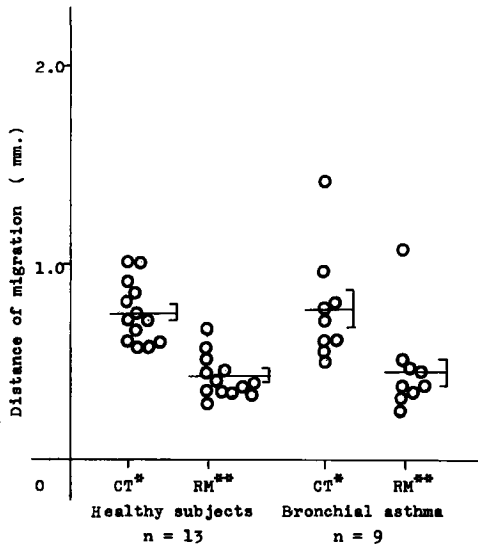


Fig. 3 Monocyte chemotaxis in bronchial asthma.

Each horizontal bar represents mean \pm SEM.

*CT: chemotaxis.

**RM: random migration.

mg/day 以下の少量投与中)における末梢血単球の migration value は、それぞれ CT 0.80 ± 0.06 mm, RM 0.47 ± 0.04 mmであり、発作中の気管支喘息患者 6 例 (うち副腎皮質ホルモン使用例は 2 例で、少量又は中等量使用中) では、それぞれ CT 0.75 ± 0.06 mm, RM 0.42 ± 0.03 mmで両群間には有意差は認められず、また後述の如く、非発作時において副腎皮質ホルモン使用による影響も殆んど認められなかった。これに対し喘息発作後の患者 6 例 (全例副腎皮質ホルモン使用例で、prednisolone 換算 $10 \sim 50$ mg/day の中等量投与) では、CT 1.66 ± 0.17 mm, RM 0.99 ± 0.14 mmであり、非発作時、発作中に比べ、CT (非発作時: $p < 0.001$, 発作中: $p < 0.01$), RM (非発作時: $p < 0.001$, 発作中: $p < 0.01$) といずれも有意の亢進を示した。また CD, CI は非発作時ではそれぞれ 0.33 ± 0.03 mm, 1.73 ± 0.06 , 発作中では 0.33 ± 0.05 mm, 1.79 ± 0.12 , 発作後では 0.67 ± 0.07 mm, 1.78 ± 0.14 であり、発作後の CD は、非発作時 ($p < 0.001$), 発作中 ($p < 0.01$) に比べ有意の高値を示したが、CI はいずれにおいても差は認められなかった。す

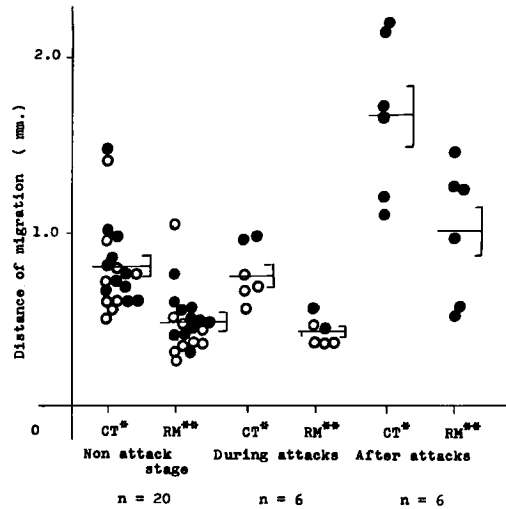


Fig. 4 Attack and monocyte chemotaxis in bronchial asthma.

Each horizontal bar represents mean \pm SEM.

*CT: chemotaxis.

**RM: random migration.

●: steroid dependent.

なわち、気管支喘息患者においては、末梢血単球の化学走性は、非発作時、発作中には変化しないが、中等量の副腎皮質ホルモンを使用しているものの発作後では亢進することが示された。(図 4)

第 3 項 血清 IgE による検討

気管支喘息患者のうち、血清 IgE 値が 500 IU/ml 未満の症例と、 500 IU/ml 以上の症例の 2 群に分け、末梢血単球の化学走性について検討した。血清 IgE 値 500 IU/ml 未満の 8 症例の末梢血単球の migration value は、CT 0.90 ± 0.08 mm, RM 0.58 ± 0.06 mmであり、IgE 値 500 IU/ml 以上の 7 症例では、CT 0.61 ± 0.03 mm, RM 0.33 ± 0.02 mmであり、むしろ IgE 値が高い症例において、血清 IgE 値が正常ないし低値を示す症例に比べ、CT, RM 共に有意の低下を示した (CT: $p < 0.02$, RM: $p < 0.01$)。しかし CD, CI は血清 IgE 値 500 IU/ml 未満の症例ではそれぞれ 0.32 ± 0.04 mm, 1.58 ± 0.08 で、血清 IgE 値 500 IU/ml 以上の症例では 0.28 ± 0.03 mm, 1.89 ± 0.11 であり、両群間に有意の差は認められなかった。すなわち、両群間には化学走性における有意差は認められなかったが、IgE 高値群において遊

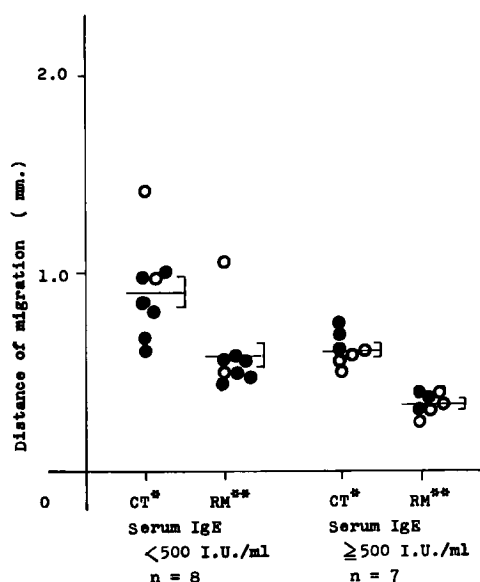


Fig. 5 Serum IgE and monocyte chemotaxis in bronchial asthma.

Each horizontal bar represents mean \pm SEM.

*CT: chemotaxis.

**RM: random migration

● : steroid dependent.

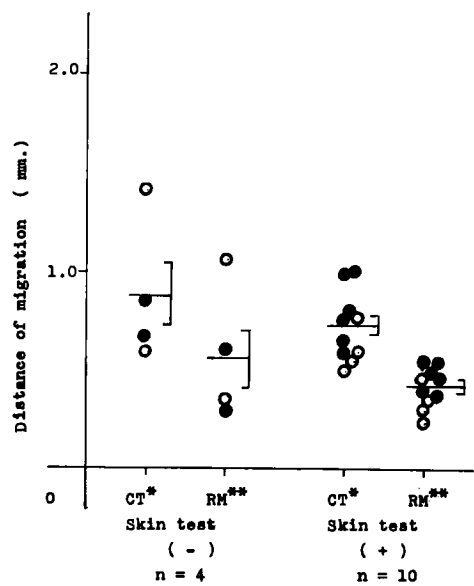


Fig. 6 Skin test and monocyte chemotaxis in bronchial asthma.

Each horizontal bar represents mean \pm SEM.

*CT: chemotaxis.

**RM: random migration.

● : steroid dependent.

走性の低下傾向が認められた。(図5)

第4項 アレルゲン皮内反応による検討

気管支喘息患者のうち非発作時の症例において、いずれかのアレルゲンに対して即時型反応陽性を示した症例を皮内反応陽性例とし、全て陰性の症例を皮内反応陰性例として2群に分けて、皮内反応と単球の化学走性との関連を検討した。皮内反応陰性群4症例の末梢血単球のmigration valueは、それぞれCT 0.88 ± 0.16 mm, RM 0.56 ± 0.15 mmであり、皮内反応陽性群10症例では、CT 0.72 ± 0.05 mm, RM 0.42 ± 0.03 mmで、CT, RMともに皮内反応陽性症例において、陰性症例に比べ低い傾向を示したが、両群間に有意の差は認められなかった。またCD, CIは皮内反応陰性群でそれぞれ 0.32 ± 0.03 mm, 1.72 ± 0.18 , 皮内反応陽性群で 0.30 ± 0.03 mm, 1.75 ± 0.09 であり、両群間に有意の差を認めなかった。(図6)

第5項 発症年齢による検討

非発作時の気管支喘息患者において、発症年齢を40才未満と40才以上の2群に分けて、発症

年齢と単球の化学走性との関連について検討した。40才未満発症の気管支喘息患者9例の平均発症年齢は 12.4 ± 9.5 才であり、40才以上発症の喘息患者11例では、 54.0 ± 9.0 才であった。40才未満の発症例の末梢血単球のmigration valueは、CT 0.85 ± 0.11 mm, RM 0.53 ± 0.07 mmであり、40才以上の発症例では、CT 0.75 ± 0.05 mm, RM 0.43 ± 0.03 mmであり、またCD, CIは、40才未満の発症例ではそれぞれ 0.32 ± 0.05 mm, 1.65 ± 0.09 であり、40才以上の発症例では、 0.32 ± 0.03 mm, 1.79 ± 0.08 であり、いずれも両群間に有意の差は認められなかった。(図7)

第6項 副腎皮質ホルモンの影響

非発作時の気管支喘息患者において、副腎皮質ホルモンによる治療(prednisolone 2.5-5 mg/day)が末梢血単球の化学走性に与える影響について検討した。ただし今回は吸入性の副腎皮質ホルモンのみ使用している症例は、副腎皮質ホルモン使用群には含まなかった。副腎皮質ホルモン非使用気管支喘息9症例の末梢血単球のmigration valueは、それぞれCT 0.76 ± 0.09

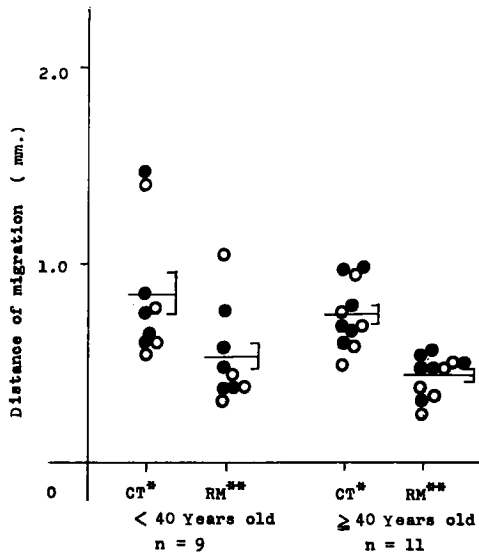


Fig. 7 Age of onset and monocyte chemotaxis in bronchial asthma.

Each horizontal bar represents mean \pm SEM.

*CT: chemotaxis.
**RM: random migration.
● steroid dependent.

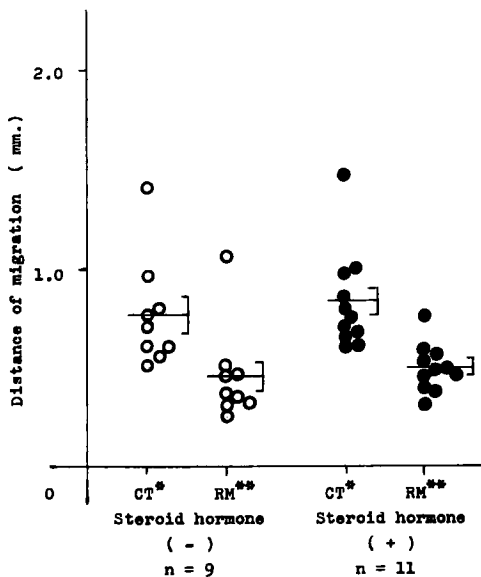


Fig. 8 Glucocorticosteroid hormone and monocyte chemotaxis in bronchial asthma.

Each horizontal bar represents mean \pm SEM.

*CT: chemotaxis.
**RM: random migration.
● : steroid dependent.

mm, RM 0.45 ± 0.07 mmであり、副腎皮質ホルモン使用中の11症例では、CT 0.83 ± 0.07 mm, RM 0.49 ± 0.03 mmであった。またCD, CIは、副腎皮質ホルモン非使用例ではそれぞれ 0.31 ± 0.02 mm, 1.77 ± 0.08 であり、副腎皮質ホルモン使用例では、 0.33 ± 0.05 mm, 1.69 ± 0.09 であり、いずれにおいても両群間に有意の差は認められなかった。すなわち非発作時の気管支喘息患者において、少量の副腎皮質ホルモン投与は、末梢血単球の化学走性に何等影響を与えなかった。(図8)

第3節 その他の呼吸器疾患における単球の化学走性

その他の呼吸器疾患における単球の化学走性を、健康人の単球と比較検討した。過敏性肺臓炎3例では、CT 0.72 ± 0.15 mm, RM 0.43 ± 0.10 mm, CD 0.29 ± 0.05 mm, CI 1.72 ± 0.10 であり、2例においてCT, RM がやや低い値を示した。塵肺2例では、CT 1.05 ± 0.29 mm, RM 0.92 ± 0.26 mm, CD 0.14 ± 0.03 mm, CI 1.15 ± 0.01 であり、1例においてCT, RM の亢進した値を認めた。この他1例のみの検討ではあるが、smoldering leukemiaを背景にもつ全身性Aspergillosisでは、CT 1.64 mm, RM 0.65 mm, CD 0.99 mm, CI 2.52 と著明な化学走性の亢進を認め、またPIE症候群ではCT 1.27 mm, RM 0.71 mm, CD 0.56 mm, CI 1.79 と化学走性の亢進した値を示した。

総括ならびに考案

単球は、近年免疫学の目ざましい進歩とともに脚光をあびるようになり、免疫反応との関連のもとにその機能が詳細に検討されている。しかしアレルギー性疾患と単球との関連については詳細な報告が少なく、特に気管支喘息における単球機能については、教室の一連の研究^{12,13,14)}を除いてその報告は少ない。教室の一連の研究では¹²⁾、気管支喘息においては、健康人に比し単球数は少ない傾向にあるが発作時に有意の増加傾向を示し、発作終了後に減少傾向を示すこと、特異抗原吸入により誘発される発作でも同様の傾向を示すが、アセチルコリン吸入により誘発される気管支攣縮では、単球数の変動はは

とんどないことを認めている。また気管支喘息と単球の貪食能との関係¹³⁾では、非発作時には健康人に比しやや低い傾向を示すが、発作時には上昇傾向を示すこと、さらに単球の水解酵素の一つである β -galactosidase 活性も同様に喘息発作時には上昇することなどが観察¹⁴⁾されている。

白血球の化学走性解析の方法として従来、glass capillary tube 法¹⁵⁾、buffy coat 法、slide and cover slip 法¹⁶⁾、membrane filter chamber method¹⁷⁾ などいろいろな方法が考案されており、また1975年 Nelson ら¹¹⁾による agarose plate 法の考案は、白血球の化学走性解析をさらに一段と発展させつつある。この agarose plate 法の特徴は、操作が比較的簡単なこと、chemotaxis と random migration が同時にみられること、遊走細胞の同定が容易であることなどである。

アレルギー性疾患における白血球の化学走性の異常は、1973年 Clark ら¹⁸⁾によって初めて報告された。この報告では hyper IgE syndrome の少女において、in vitro で顆粒球の化学走性の低下と、in vivo で異常な白血球遊走を認めている。次いで1974年 Hill and Quei ら¹⁹⁾が、アトピー性湿疹と高 IgE 血症の3例の小児において好中球の化学走性の低下を報告し、また Hill²⁰⁾らは同年、Job's syndrome の4例の小児に好中球の化学走性の低下と血清 IgE の上昇を見出している。以後血清 IgE とアトピー性皮膚炎を伴った症例における好中球の化学走性の低下を認めた報告が散見される。一方、単球の化学走性の異常は、1974年 Altman ら²¹⁾が Wiskott-Aldrich syndrome において化学走性が低下していることを報告したのをはじめ、翌1975年 Snyderman ら²²⁾は hyper IgE syndrome において単球の化学走性が低下していることを報告している。さらに Snyderman ら²³⁾は1977年に14例のアトピー性皮膚炎患者のうち57%で単球の化学走性の低下を認めており、Furukawa and Altman ら²⁴⁾は1978年に26例のアトピー患者のうち37%に単球の化学走性の低下を認めている。また Snyderman ら²³⁾は、アトピー性湿疹を有する8例中6例の血清が健康人の単球の化学走性を抑制することを認めているが、このような化

学走性抑制因子は認めなかったとの報告²⁴⁾もある。気管支喘息における単球の化学走性については、Furukawa and Altman ら²⁴⁾が、気管支喘息5症例のうち3症例（うち2例は血清 IgE 高値）において単球の化学走性の低下を認めている。

著者の今回の検討では、非発作時の気管支喘息症例と健康人との間に単球の化学走性の差は認められなかったが、血清 IgE 高値を示す気管支喘息患者4例（血清 IgE 値各、1300, 663, 800, 1180 IU/ml）において単球の化学走性の低下傾向が観察された。この傾向は、血清 IgE 値を 500 IU/ml 未満と 500 IU/ml 以上の2群に分けて検討した場合でも全般的に認められ、副腎皮質ホルモン使用の有無にかかわらず血清 IgE 高値例では、500 IU/ml 未満の症例に比べ単球の遊走性は低い値を示した。これらの所見は、血清 IgE 高値の状態では単球の化学走性が抑制される可能性を示唆しているかもしれない。皮内反応による検討でも、皮内反応陰性例に比べ、陽性例の単球の遊走能は低い値を示したが、血清 IgE 値における程明らかな差は認められなかった。これらの成績から末梢血単球の化学走性に IgE がむしろ抑制的に作用している可能性が示唆された。また喘息発作との関係においては、非発作時、発作中は単球走性に变化なく、発作後に単球の化学走性の亢進が観察された。今回の発作後の検討では、発作時に副腎皮質ホルモンが全例において中等量投与（prednisolone 10-50mg/day）されており、発作終了後の単球の化学走性の亢進に対し副腎皮質ホルモンの影響も考慮しなければならないが、前述の如く非発作時の検討で、少量の副腎皮質ホルモン使用例では非投与例との間に変化が認められないので、発作後の単球の化学走性の亢進は、更に副腎皮質ホルモンの量的な考慮も必要ではあるが、発作そのものによる影響の可能性が考えられた。副腎皮質ホルモンの影響については、Rinehart らは、in vitro において hydrocortisone succinate, methyl prednisolone succinate は健康人単球の化学走性を抑制するが、hydrocortisone phosphate は単球走性に影響せず²⁵⁾、また in vivo においては prednisolone 投与（50mg, 12時間毎, 3日間）で、健康人の単球の化学走性

は正常ないし亢進すると報告²⁶⁾している。また Norris らは、副腎皮質ホルモン隔日投与 (prednisolone $45.4 \pm 17.5 \text{ mg/day}$) の気管支喘息患者において、単球の化学走性は変化しなかったと報告している。このように、副腎皮質ホルモンの単球の化学走性に対する影響は、なお議論の多いところである。かかる成績の不一致は、副腎皮質ホルモンの投与量、投与期間の差による可能性もある。いずれにせよ気管支喘息の発症機序、その病態と単球の化学走性との関連については、副腎皮質ホルモン投与の影響を含めて今後さらに解明されなければならないと考えられる。

喘息以外の呼吸器疾患における単球の化学走性の検討では、過敏性肺炎 3 例中 2 例で単球の化学走性の低下が認められた。また従来、ある種のビールス感染症、真菌感染症で単球の化学走性は低下する^{28,29,30)}と報告されているが、著者の経験した全身性真菌感染症例では亢進が認められた。このように疾患の病態や生体の免疫状態に関連して、単球の化学走性は種々の態度を取るものと考えられた。

結 語

気管支喘息およびその他の呼吸器疾患における末梢血単球の化学走性について検討し、次の結果を得た。

1. 健康人における単球の化学走性は、性差、喫煙の影響を受けなかった。
2. 気管支喘息患者の単球の化学走性は、以下の如くであった。

1) 健康人との間には、化学走性に有意の差は認められなかった。

2) 非発作時、発作中に比べ、発作後では中等量の副腎皮質ホルモン投与の影響は不明であるにしても、化学走性は有意の亢進を示した。

3) 血清 IgE 500 IU/ml 以上の症例では、500 IU/ml 未満の症例に比べ化学走性に差は認められなかったが、遊走性は低い傾向を示した。

4) 40才未満発症例と40才以上発症例の間には、有意差は認められなかった。

5) 皮内反応陽性例と陰性例の間には、化学走性、遊走性共に有意差は認められなかったが、陽性例において遊走性がやや低い値をとる傾向が示された。

6) 副腎皮質ホルモンの少量投与は、非発作時における非投与例との比較において、化学走性に影響を与えなかった。

3. 喘息以外の呼吸器疾患では、過敏性肺炎 3 例中 2 例で遊走性の低下が観察された。また、全身性真菌感染症 1 例で単球の化学走性の著明な亢進が認められた。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導御高聞を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表するとともに、直接御指導御教示を賜った聖マリア病院内科細川正雄先生に深謝いたします。

なお本論文の要旨は、第30回日本アレルギー学会総会、第21回日本胸部疾患学会総会において発表した。

文 献

1. Metchnikoff, E.: *Immunity in Infective Diseases*. Cambridge University Press, Cambridge, London, 1905.
2. Von Furth, R.: The mononuclear phagocyte system.; a new classification of macrophage, monocyte, and their precursor cells. *Bull. W.H.O.* 46, 845-852, 1972.
3. 志摩 清: 肺結核症における免疫機能に関する研究。臨床と研究 53, 2689-2694, 1976.
4. Unanue, E.R.: The regulation of lymphocytic functions by the macrophage. *Immunol. Rev.* 40, 227, 1978.
5. Gell, P.G.H. and Coombs, R.R.A.: *Clinical Aspects of Immunology*, Blackwell Scientific Publication, Oxford, P. 317, 1963.

6. Parish, W.E.: Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* II, 591-592, 1970.
7. Bryant, D.H., Burns, M.W. and Lazarus, L.: New type of allergic asthma due to IgG "reaginic" antibody. *Br. Med. J.* 4, 589-592, 1973.
8. 木村郁郎, 谷崎勝朗, 高橋 清, 上田暢男, 齊藤勝剛, 佐藤周一: 気管支喘息における抗免疫グロブリンに対する好塩基球の反応性について—抗ヒト IgG に対する反応性よりみた喘息分類の可能性 アレルギー 25, 70-75, 1976.
9. Huber, H., Polley, M.J., Linscott, W.D., Fundenberg, H.H. and Muller-Eberhard, H.J.: Human monocytes; distinct receptor sites for the third component of complement and for immunoglobulin G. *Science* 162, 1281-1283, 1968.
10. Melewicz, F.M. and Spiegelberg, H.L.: Fc receptors for IgE on a subpopulation of human peripheral blood monocytes. *J. Immunol.* 125, 1026-1031, 1980.
11. Nelson, R.D., Quie, P.G., Simmons, R.L.: Chemotaxis under agarose; a new and simple method for measuring chemotaxis and spontaneous migration of human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J. Immunol.* 115, 1650-1656, 1975.
12. 赤木克己, 谷崎勝朗, 高橋 清, 細川正雄, 合田吉徳, 原田 寛, 佐藤利雄, 木村郁郎: 気管支喘息の発作と単球の変動. アレルギー, 29, 854-862, 1980.
13. 赤木克己, 谷崎勝朗, 細川正雄, 重信陽子, 駒越春樹, 木村郁郎: 気管支喘息における末梢血単球の変動と食能について. アレルギー, 29, 392, 1980.
14. 細川正雄, 谷崎勝朗, 小野波津子, 石橋 健, 赤木克己, 木村郁郎: 気管支喘息における末梢血単球 β -ガラクトシダーゼ活性の数量的検討. アレルギー, 28, 265-266, 1979.
15. Sicherer, O.V.: Chemotaxis der Warmblueter-Leukozyten ausserhaeb des Koerpers. *Muench. Med. Wschr.* 976, 1927.
16. Commandon, J.: Tactisme produit par l'amidom sur les leucocytes. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 82, 1171-1174, 1919.
17. Boyden, S.: The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leukocytes. *J. Exp. Med.* 115, 453-466, 1962.
18. Clark, R.A., Root, R.K., Kimball, H.R. and Kirkpatrick, C.H.: Defective neutrophil chemotaxis and cellular immunity in a child with recurrent infections. *Ann. Intern. Med.* 78, 515-519, 1973.
19. Hill, H.R., and Quie, P.G.: Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* I, 183-187, 1974.
20. Hill, H.R., Ochs, H.D., Quie, P.G., Clark, R.A., Pabst, H.F., Klebanoff, S.J. and Wedgwood, R.J.: Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscess. *Lancet* II, 617-619, 1974.
21. Altman, L.C., Snyderman, R. and Blaese, R.M.: Abnormalities of chemotactic lymphokine synthesis and mononuclear leukocyte chemotaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Clin. Invest.* 54, 486-493, 1974.
22. Snyderman, R. and Buckley, R.H.: Defects of monocyte chemotaxis in patients with hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 55, 102, 1975.
23. Snyderman, R., Rogers, E. and Buckley, R.H.: Abnormalities of leukotaxis in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 60, 121-126, 1977.
24. Furukawa, C.T. and Altman, L.C.: Defective monocyte and polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in atopic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 61, 288-293, 1978.
25. Rinehart, J.J., Balcerzak, S.P., Sagone, A.L. and LoBuglio, A.F.: Effects of corticosteroids on human

- monocyte function. *J. Clin. Invest.* **54**, 1337–1343, 1974.
26. Rinehart, J.J., Sagone, A.L., Blacerzak, S.P., Ackerman, G.A. and LoBuglio, A.F.: Effects of corticosteroid therapy on human monocyte function. *N. Engl. J. Med.* **292**, 236–241, 1975.
 27. 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.
 28. Kleinerman, E.S., Snyderman, R. and Daniels, C.A.: Depression of human monocyte chemotaxis by herpes simplex and influenza viruses. *J. Immunol.* **113**, 1562–1567, 1974.
 29. Kleinerman, E.S., Snyderman, R., Daniels, C.A.: Depressed monocyte chemotaxis during acute influenza infection. *Lancet* **11**, 1063–1066, 1975.
 30. Snyderman, R., Altman, L.C., Frankel, A. and Blaese, R.M.: Defective mononuclear leukocyte chemotaxis: A previously unrecognized immune dysfunction — Studies in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *Ann. Intern. Med.* **78**, 509–513, 1973.

**Studies on migration of monocytes and macrophages
in patients with respiratory diseases
Part I. Studies on monocyte chemotaxis in patients with
respiratory diseases**

Toshio SATO

Second Department of Internal Medicine, Okayama University

Medical School, Okayama 700, Japan

(Director: Prof. I. Kimura)

Monocyte chemotaxis to zymosan-activated serum was observed in 51 subjects including 31 patients with bronchial asthma, 7 patients with other respiratory diseases, and 13 normal adults as controls, using an agarose plate method.

The results were as follows:

- 1) Monocyte chemotaxis in normal subjects showed no significant difference between females and males or between smokers and nonsmokers.
- 2) No significant difference was observed in monocyte chemotaxis between normal subjects and patients with bronchial asthma.
- 3) Monocyte chemotaxis was significantly increased after asthma attacks, although middle dose of glucocorticoid hormone were administered, compared with the non-attack stage and with during an attack.
- 4) Monocyte chemotaxis was not affected by serum IgE levels, although random migration of monocyte was significantly decreased in asthma patients who had serum IgE more than 500 IU/ml.
- 5) No significant difference was present in monocyte chemotaxis between two asthma groups defined by age of onset ($<$ or \geq 40 years old).
- 6) There was no significant difference in monocyte chemotaxis between skin test positive and negative groups.
- 7) Small doses of glucocorticoid hormone did not affect the chemotaxis of monocytes from asthma patients.
- 8) Monocyte chemotaxis was decreased in 2 of 3 cases with hypersensitivity pneumonitis, and markedly increased in one patient with generalized aspergillosis.

Key words: monocyte, chemotaxis, bronchial asthma