

# 気管支喘息に関する臨床的研究

## 第 1 編

### 気管支喘息における喀痰中の好塩基球について

岡山大学医学部第2内科（主任：木村郁郎教授）

斎 藤 勝 剛

（昭和57年7月22日受稿）

**Key words:** 気管支喘息, 喀痰中の好塩基球,  
好塩基球

#### 緒 言

末梢血好塩基球が何らかの形でアレルギー反応に関与することは、かなり以前から推測されており、Shelley<sup>1)~3)</sup>らの特異抗原添加時の好塩基球脱顆粒試験を初めとして、抗原抗体反応の場における好塩基球の形態的な変化、特に脱顆粒現象について、主として *in vitro* において種々の検討<sup>4)~8)</sup>がなされてきた。しかし、*in vitro* における好塩基球の動態については、なお不明な点が多い。*in vitro* におけるアレルギー反応下の好塩基球の動態については、最初教室の木村ら<sup>9)~11)</sup>による詳細な検討が行われ、特に気管支喘息発作と好塩基球の密接な関連、即ち、末梢血好塩基球は非発作時には低値をとるが、発作前段階には増加傾向を示し、発作発現と同時に減少するという発作と密接な関連を有しながら変動することが明らかにされた。その後、この発作発現時の末梢血好塩基球の減少は、血管内の崩壊によるものか、あるいはアレルギー反応局所への血管外遊出によるものかについて検討が進められ、アレルギー反応を惹起した皮膚局所における skin vesicle 中への好塩基球の遊出<sup>12)</sup>が明らかにされた。アレルギー反応局所への好塩基球の遊出については、Richerson, Dvorak<sup>13)~18)</sup>らにより遅延型アレルギー反応の一亜型と考えられる Jone-Mote 反応の局所への好塩基球の著明な出現 Cutaneous Basophil Hypersensitivity) が明らかにされている

が、即時型アレルギー、特に気管支喘息発作を起した気管支粘膜への血管外遊出については、前述の末梢血好塩基球の変動から推察されるところであるが、その詳細はなお殆んど明らかにされていない。一方、石坂<sup>19)~21)</sup>らにより、即時型アレルギーを惹起すると考えられるレアギン抗体の主たる部が IgE であり、また、この IgE の target cell が好塩基球及び組織肥細胞であることが明らかにされ、*in vivo* におけるアレルギー反応の場への好塩基球の関与の可能性はより一層注目される様になっている。

今回著者は気管支喘息における発作を中心とした喀痰中への好塩基球の出現の有無、その程度の差等について詳細な検討を行ったので、その概略を報告する。

#### 対象および実験方法

対象：気管支喘息患者20例（24~77才、男14例、女6例）について日を変えて103回、並びに対象として、喘息以外の呼吸器疾患患者13例（男8例、女5例）について日を変えて24回の検索を行った。

方法：まず喀痰をシャーレにとり、できるだけ早くスライドグラスに均等な厚さに塗抹し、乾燥後 May-Giemsa 染色を行った後鏡検し、好塩基球および好酸球の出現状況を検索した。作製した標本のうち、咽頭喉頭部等肺内以外より喀出した痰と考えられるもの、細胞数が不足しているもの、固定染色が不良で細胞判定が不

可能なもの、細胞の破壊、変性が強く細胞同定が不可能なもの等は除外し、また、喀痰が気管、気管支由来であるかどうかは、塗抹標本上の Macrophage (dust cell) の存在を参考として判定<sup>22)</sup>した。

判定方法としては、好塩基球は識別可能なものが比較的少ない為、全視野での出現の有無により(+), (-), の判定を行った。好酸球は1000倍の拡大で一視野に50個以上認められるものを(卍), 10~50個を(+), 1~10個を(±), 数視野に1~10個を(±), ほとんど見当らないものを(-), として判定を行った。なお、喀痰標本の好塩基球については、形態学的に顆粒の性状、核の状態等から明らかに末梢血中に見られる好塩基球と同一のものであり、一部で Peroxydase 反応陽性で骨髓由来のものであることが確かめられた。

また、末梢血好塩基球、好酸球数は木村らの考案した直接算定法<sup>23)</sup>を用いて行い、血清IgE値は RIST 法により測定した。

### 実験成績

#### 第1節 喀痰中への好塩基球、好酸球の出現と重症度

気管支喘息20例につき、のべ103回の検索を行い、大島<sup>24)</sup>の分類に準じた重症度別の喀痰中への好塩基球、好酸球の出現の有無、程度などにつき、比較検討を行った。末梢血好塩基球については表1に示す如く、重症例の72回の検索で

表1 気管支喘息の重症度と喀痰中への好塩基球の出現

		重 症	中 等 症	軽 症	計
好塩基球 出 現	+	42 (58.3%)	9 (52.9%)	4 (28.6%)	55
	-	30	8	10	48
		72	17	14	103

表2 気管支喘息の重症度と喀痰中の好酸球の出現

		重 症	中 等 度	軽 症	計
好酸球の 出 現	卍	40 (55.6%)	8 (47.1%)	1 (7.1%)	49
	+	12 (16.7%)	5 (29.4%)	3 (21.4%)	20
	±	9	1	2	12
	±	10	3	1	14
	-	1	0	7	8
計		72	17	14	103

42回(58.3%) 喀痰中への好塩基球の出現が認められた。同様に中等症では17回のうち9回(52.9%)、軽症では14回のうち4回(28.6%)に好塩基球の出現が認められた。即ち、重症、中等症では、喀痰中への好塩基球の出現は比較的多く、一方、軽症では少ない傾向が示されたが、症例間で検索回数異なる為結論しがたく、今後症例および検索回数を増して検討してゆく必要がある。一方、好酸球では(+)以上の出現率を示す頻度は重症では72回中52回(72.3%)、中等症では17回中13回(76.5%)、軽症では14回中4回(28.6%)であり、ほぼ好塩基球と同様の傾向を示した。(表2)

#### 第2節 喀痰中への好塩基球、好酸球の出現と喘息発作

喘息発作の状態と喀痰中への好塩基球、好酸球の出現との関係について検討を行った。まず好塩基球では、非発作時8回中好塩基球の出現は1回も認められず、発作前段階で24回中11回(45.8%)、発作中で21回中8回(38%)、発作終了後で50回中36回(72%)、に喀痰中への好塩基球の出現が認められた。即ち、発作前段階及び発作中の喀痰には好塩基球の出現がみられ、特に発作終了時の喀痰中により高率に出現する傾向が認められた。(表3) 一方、好酸球も同様の傾向を示し、発作終了時の喀痰中により高率な出現が認められた。(表4)

#### 第3節 喀痰中の好酸球と好塩基球の関係

喀痰中に出現する好塩基球と好酸球の関係について検討してみると、好塩基球の出現する場合には好酸球も(+)~(卍)と多数出現する傾向が認められた。また、喘息以外の対象例13例(慢性気管支炎6例、気管支拡張症1例、びまん性肺汎細気管支炎1例、肺がん2例、急性肺炎3例)について計24回の検索を行ってみると、喀痰中には好塩基球は全く出現せず、好酸球も(+)1回、(±)8回、(-)15回と殆んど出現しなかった。従って、好酸球の多く出現している標本に好塩基球がよく出現する傾向がみられた。(表5)

表3 喘息発作と喀痰中への好塩基球の出現

		非発作時	発作時	発作中	発作後	計
好塩基球 出現	+	0 (0%)	11 (45.8%)	8 (38%)	36 (72%)	55 (53.4%)
	-	8	13	13	14	48
計(測定回数)		8	24	21	50	103

表4 喘息発作と喀痰中への好酸球の出現

		非発作時	発作前	発作中	発作後	計
好酸球の 出現	卅	0	12 (50.0%)	8 (38.1%)	29 (58.0%)	49 (47.6%)
	卍	0	4 (16.7%)	1 (4.8%)	15 (30%)	20 (19.4%)
	+	1 (12.5%)	5 (20.8%)	3 (14.3%)	3 (6%)	12 (11.6%)
	±	0	3 (12.5%)	8 (38.1%)	3 (6%)	14 (13.6%)
	-	7 (87.5%)	0	1 (4.8%)	0	8 (7.8%)
計(測定回数)		8	24	21	50	103

表5 気管支喘息の喀痰中への好塩基球と好酸球出現の関係

		好酸球出現					計
		卅	卍	+	±	-	
好塩基球 出現	+	44	11	0	0	0	55
	-	7	7	12	14	8	48
計		51	18	12	14	8	103

との関連を検討してみると、一日喀痰量が50 ml 以下の症例では40回中23回(57.5%)、50 ~100ml の症例では18回中11回(61.1%)、100 ml 以上の症例では11回中5回(45.4%)に喀痰中への好塩基球の出現が認められた。即ち、一日喀痰量と喀痰中への好塩基球の出現頻度との間には、あまり有意の差は認められなかった。(表7)

表6 血清IgE値と喀痰中への好塩基球の出現

		0 ~ 100u	101 ~ 300u	301 ~ 700u	701 ~ 1000u	1001 ~	計
好塩基球 出現	+	21 (67.7%)	2 (66.7%)	6 (60%)	2 (50%)	7 (33.3%)	38
	-	10	1	4	2	14	31
計		31	3	10	4	21	69

第4節 喀痰中への好塩基球の出現と血清IgE値

喀痰中への好塩基球の出現の有無と血清IgEとの関連について、血清IgE値を測定しえた18例のべ69回について検討してみると、血清IgE値が100u/ml以下の低値を示す症例では31回中21回(67.7%)と高率に好塩基球の出現が認められたが、一方、血清IgE値が1000u/ml以上の高値を示す症例では21回中7回(33.3%)と、むしろ低い傾向が示された。(表6)

第5節 喀痰中への好塩基球の出現と1日喀痰量

一日喀痰量を測定しえた19例(のべ69回)について一日喀痰量と喀痰中への好塩基球の出現

第6節 喀痰中と末梢血の好塩基球、好酸球の関係

末梢血好塩基球、好酸球と同一日の喀痰中の好塩基球、好酸球との関係を検討してみると、図1に示す如くかなりのばらつきが認められるが、喀痰中に好塩基球の認められた場合には末梢血好塩基球数の平均は92±82.2/cmmで、好塩基球が喀痰中に出現しない場合の平均38±20/cmmに比し高値が示され、喀痰中への好塩基球の出現と血中好塩基球レベルとの間にある程度の関連がある可能性が示唆された。一方、好酸球も好塩基球と同様の傾向を示し、特に喀痰中へ好酸球(卍)~(卅)の出現が認められる場合の末梢血好酸球数の平均は、それぞれ854±565/

表7 一日喀痰量と喀痰中への好塩基球の出現

		0~50ml	51~100ml	101~	計
好塩基球 出現	+	23 (57.5%)	11 (61.1%)	5 (45.4%)	39
	-	17	7	6	30
計		40	18	11	69

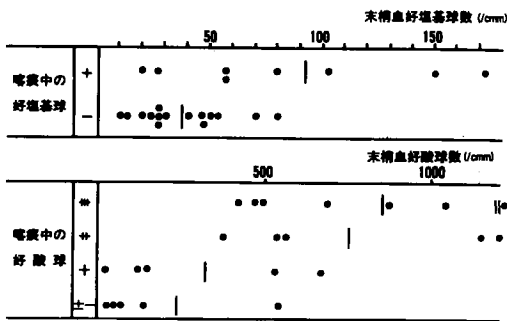


図1 喀痰中と末梢血の好塩基球，好酸球の関係

cmm,  $755 \pm 372/\text{mm}$  と高値を示し，末梢血好酸球数が多い場合には喀痰中への好酸球の出現が多くなる傾向がうかがわれた(図1)。

第7節 喀痰中の好塩基球，好酸球の経時的観察

第1項 日内変動

喀痰中における好塩基球および好酸球の日内変動を症例別に日を変えて経過観察してみると，図2に示す如く，好塩基球，好酸球いずれも重症発作が認められた日には出現しやすい傾向が認められた。

症例1 46才♂

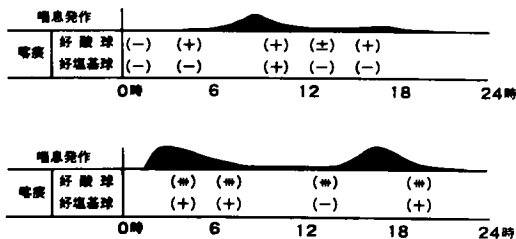


図2 喀痰中における好塩基球，好酸球の日内変動

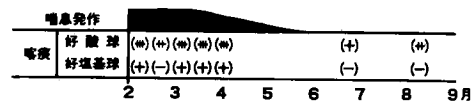
第2項 季節性変動

喀痰中の好塩基球および好酸球の変動について長期観察を行ってみると，図3に示す如く，症例1では春の発作の頻発している時期には，

喀痰中への好塩基球および好酸球の出現率は高く，7~8月の夏期の発作の軽快が認められた時期には両細胞とも出現率が低下する傾向が認められた。また症例2においても同様の傾向が

認められ，発作の強度ないし回数と喀痰中への好塩基球，好酸球の出現との間にはある程度の関連がある可能性が示唆された。

症例1 46才♂



症例2 42才♂

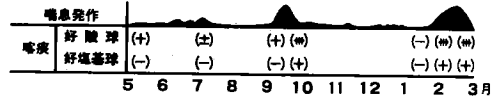


図3 喀痰中における好塩基球，好酸球の長期観察

総括ならびに考案

末梢血好塩基球と組織肥満細胞とは形態学的に類似した点もあるが一応区別されており，一方，機能的には比較的類似した細胞であると考えられている。そして，好塩基球は血液細胞の一つであり，活発な運動能を有している点<sup>25)</sup>で運動能を殆んど持たないと考えられる組織肥満細胞とはやや趣を異にする。末梢血好塩基球が気管支喘息発作と密接な関連をもちながら変動する<sup>9)~11)</sup>ことが明らかにされてよい，アレルギー反応と何らかの関連がある事は容易に推察されることであり，特に喘息発作発現と同時に末梢血好塩基球数の減少がみられることは，血管内における崩壊かあるいは血管外への遊出によるものと解釈される。今回著者はこの発作発現時の末梢血好塩基球数の減少が血管外即ちアレルギー反応局所への遊出を示唆しているのではないかと考え，気管支喘息症例における喀痰中への好塩基球の出現について検討を加えた。その結果，前述の如く気管支喘息症例の喀痰中には好塩基球が出現してくること，また気管支喘息以外の症例では好塩基球は全く出現しなかった事，そして，この好塩基球の出現は発作を

中心として、発作前段階、発作時、発作終了時のいずれの時期にも出現してくるが、非発作時には全く出現してこない事を明らかにした。これ等の新事実、発作発現時における末梢血好塩基球の減少がアレルギー反応局所への好塩基球の出現を強く示唆しているものと考えられる。しかし、アレルギー反応局所への好塩基球の出現が、単なる反応の強弱を示すにすぎないのか、あるいはアレルギー反応そのものを特徴づけるものなのか、更には反応局所へ出現した好塩基球はどのような機能をもっているか等はまだ解決されていない。著者の今回の成績からは、中等症ないし重症の発作を来す場合に、喀痰中への好塩基球の出現頻度が高くなる傾向が認められ、少なくとも発作の強弱とある程度の関連を有している可能性は強い。アレルギー反応そのものと喀痰中への好塩基球の出現との関連性については、好塩基球が IgE の target cell<sup>20)21)</sup> であり、また本研究でも明らかにされたように、好酸球の局所出現と密接な関連を有していること等は、IgE の関与する即時型アレルギー反応と好塩基球との関連をうかがわせる。しかし、

血清IgEレベル別の検討では、血清IgEレベルの低い症例においても、喀痰中への好塩基球の出現が高率に認められており、即時型アレルギー反応以外の反応による喀痰中への好塩基球の出現の可能性も推測しえる。実際 Richerson<sup>13)15)</sup> Dvorak<sup>14)16)18)</sup>らが明らかにした遅延型アレルギー反応の一亜型と考えられる Cutaneous Basophil Hypersensitivity (C.B.H)における多数の好塩基球の局所出現は、即時型アレルギー反応とは異なる反応型式により惹起され、しかも、好塩基球の局所出現により反応そのものが特徴づけられている。また、典型的な遅延型アレルギー反応の場にも好塩基球は出現してくる<sup>12)</sup>ものと考えられており、好塩基球の局所出現は種々のアレルギー反応において惹起される可能性が強いと考えられる。

アレルギー反応局所へ遊出した好塩基球の機能については、なお、明らかでない点が多い。好塩基球の顆粒中に含まれる histamine, SRS-A 等の chemical mediator が bronchoconstric-

tion をひきおこすとの見解は従来よりなされているが、こと histamine の作用は bronchoconstriction 以外に反応局所の血管透過性の亢進をひきおこし、反応局所に存在する抗原の浄化あるいは血管内よりの血液細胞の遊出を助長するとの見解もあり、更に好酸球の chemotactic factor として作用するとの報告<sup>26)</sup>もみられる。一方、histamine 同様、好塩基球の顆粒中に含まれる heparinがアレルギー反応の修復機能に関与するとの見解<sup>27)</sup>があり、なお、慎重な検討が必要であると考えられる。

何れにしても感作ないし抗原の浸入により気管にアレルギー反応が惹起される場合、恐らくは先ず組織肥満細胞が反応すると思われるが、前記 histamin, heparin 以外に含有される EC-F-A によって好酸球が局所に動員される事が知られている。現在好塩基球の chemotactic factor については定かではないが好酸球同様局所に引寄せられるものと思われる。そして好塩基球は局所ではアレルギー反応の惹起と修復の双方の過程に関係し、特に好酸球と共にその修復過程への関与はアレルギーの浸入に対する合目的な生体防禦の面から重要であると思われる。

## 結 語

気管支喘息患者の喀痰中に好塩基球が出現することを新たに観察した。この喀痰中への好塩基球の出現は、1) 発作を中心として、発作前段階、発作中、発作終了時のいずれの時期においても認められたが、非発作時には認められないこと、また気管支喘息以外の症例では認められないこと、2) 血清 IgE 値の低い症例においても高率に認められたこと、3) 多数の好酸球とともに出現し、また、末梢血好塩基球数とある程度の関連が認められたこと、4) 1日喀痰量とは余り密接な関連が認められなかったことなどより、発作の強度とある程度関連はしているが、即時型アレルギー反応のみと関連しているとは断定しがたく、むしろ種々のアレルギー反応に於て血管外遊出がおこる可能性が強いと考えられる。

(稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩

師木村郁郎教授に深甚の謝意を表するとともに、終(します。)  
始御懇篤なる御指導を賜った谷崎勝朗助教授に深謝

## 参 考 文 献

1. Shelley, W.B. and Caro W.A.: Detection of anaphylactic sensitivity by the basophil degranulation response. *S. Am. Med. Assoc. (J.A.M.A.)* 13, 192~178, 1962.
2. Shelley, W.B.: New serological test for allergy in man. *Nature* 22, 1181~1183, 1962.
3. Shelley, W.B.: Indirect basophil degranulation test for allergy to Penicillin and other drugs. *J. Am. Med. Assoc. (J.A.M.A.)* 184, 171~178, 1963.
4. Kravis, L.P., Lecks, H.I. and Whitney, T.: Basophil degranulation test in atopic allergic states: A pilot study of ragweed pollen sensitive patients. *J. allergy* 36, 23~28, 1965.
5. Gordon, V.H.: The indirect basophil test and drug hypersensitivity. *Ann. allergy* 24, 171~178, 1966.
6. Reynolds, R.D., and Smith, R.S.: The indirect basophil degranulation test, *Ann. allergy* 25, 318~323, 1967.
7. Haye, K.R., Cooper, J.R. and Cruickshank, C.N.D.: Studies of the degranulation of human basophil leucocytes *in vitro*. *Br. J. Dermatol.* 80, 811~821, 1968.
8. Hirsch, S.R. and Zastraw, J.E.: Basophil degranulation: A new method of observation and its correlation with skin itching. *J. Allergy Clin. Immunol* 50, 338~347, 1972.
9. Kimura, I., Moritani, Y., Nishizaki, Y., Tanizaki, Y.: Clinical significance of basophil leucocytes in bronchial asthma. *Acta. Med. Okayama* 22, 203~208, 1968.
10. 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.
11. Kimura, I., Moritani, Y. and Tanizaki, Y.: Basophils in bronchial asthma with reference to reagin-type allergy. *Clin. Allergy* 3, 195~202, 1973.
12. Kimura, I., Tanizaki, Y., Takahashi, K., Saito, K., Ueda, N., and Sato, S.: Emergence of basophils at site of local allergic reactions using a skin vesicle test. *Clin. Allergy* 4, 281~290, 1974.
13. Richerson, H.B., Dvorak, H.F. and Leskowitz, S.: Cutaneous basophil hypersensitivity I: A new look at the Jones-Mote reaction, general characteristics. *J. Exp. Med.* 132, 546~557, 1970.
14. Dvorak, H.F., Dvorak, A.M., Shimpson, B.A., Richerson, H.B., Leskowitz, and Kornovsky, M.J.: Cutaneous basophil hypersensitivity, II: A light and electron microscopic description. *J. Exp. Med.* 132, 558~582, 1970.
15. Richerson, H.B.: Cutaneous basophil (Jones-Mote) hypersensitivity after "tolerogenic" doses of intravenous ovalbumin in the guinea pig. *J. Exp. Med.* 134, 630~641, 1971.
16. Dvorak, H.F., Shimpson B.A., Bast, R.C. and Leskowitz, S.: Cutaneous basophil hypersensitivity III: Participation of basophil in hypersensitivity to antigen- antibody complexes, Delayed hypersensitivity and Contact allergy. Passive transfer. *J. Immunol.* 107, 138~148, 1971.
17. Dvorak, H.F., and Milm, M.C.: Basophilic leucocytes in allergic contact dermatitis. *J. Exp. Med.* 135, 235~254, 1972.
18. Colvin, R.B., Pinn, V.W., Simpson, B.A. and Dvorak, H.F.: Cutaneous basophil hypersensitivity IV. The "late reaction": sequel to Jones-Mote type hypersensitivity. Comparison with rabbit Arthus reaction. Effect of passive antibody on induction and expression of Jones-Mote hypersensitivity. *J. Immunol.* 110, 1279~1289, 1973.

19. Ishizaka, K. and Ishizaka, T.: Identification of rE antibodies as a carrier of allergic activity *J. Immunol.* **99**, 1187~1198, 1967.
20. Ishizaka, K., Tomioka, H. and Ishizaka, T.: Mechanisms of passive sensitization: I. Presence of IgE and IgG molecules on human leucocytes. *J. Immunol.* **105**, 1459~1467, 1970.
21. Ishizaka, T., Tomioka, H. and Ishizaka, K.: Degranulation of human of basophil leucocytes by anti-rE antibody. *J. Immunol.* **106**, 705~710, 1971.
22. 和田直, 宮西通博: 喀痰の細胞学的診断. 新臨床医学文庫, 金原出版, 東京, pp.45~45, 1965.
23. 木村郁郎, 谷崎勝朗: 好塩基球および好酸球の適切な同時直接算定法の考案とその臨床的評価. 医学のあゆみ, **69**, 25~28, 1969.
24. 大島良雄: 気管支喘息の減感作療法. アレルギー, **14**, 165~186, 1965.
25. 木村郁郎, 谷崎勝朗, 高橋清, 上田暢男, 齋藤勝剛, 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見た喘息分類の可能性—, アレルギー, **25**, 70~75, 1976.
26. Clark, R.A.F., Gallin, J.I. and Kaplan, A.P.: The selective eosinophil chemotactic activity of histamine. *J. Exp. Med.* **142**, 1462~1476, 1975.
27. 木村郁郎, 守谷欣明, 谷崎勝朗, 高橋清, 齋藤勝剛, 上田暢男, 小野波津子: 気管支喘息における Heparin 吸入療法およびその作用機序について. アレルギー, **21**, 489~496, 1972.

**Clinical studies on bronchial asthma****Part 1. Appearance of basophilic leucocytes in sputum of patients with bronchial asthma.****Katsuyoshi SAITO****Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School****(Director: Prof. I. Kimura)**

A total of 103 samples of sputum from 20 patients with bronchial asthma were examined for appearance of basophils and eosinophils.

The results are as follows:

- 1) Basophilic leucocytes were found in the sputum of patients with bronchial asthma.
- 2) Basophils appeared in sputum during asthma attacks and disappeared during non-attack stages.
- 3) The number of basophils in sputum tended to increase at the end of attack stages.
- 4) High incidence of basophils in sputum was observed in asthmatic patients with low serum IgE levels.
- 5) Appearance of basophils in sputum was accompanied with that of eosinophils.
- 6) Appearance of basophils in sputum was related to the number of peripheral basophils, but not to the daily volume of sputum.

These results suggest that basophils migrate from the blood stream into bronchial tissues and appear in sputum during attack stages of bronchial asthma.