

気管支喘息における吸入試験の研究(I)

(室内塵抽出液による吸入誘発試験)

東京大学医学部物療内科 (主任: 大島良雄教授)

牧 野 莊 平

(受付: 10月28日, 1963)

序 論

アレルギー吸入による喘息発作誘発試験は, 1873年 Blakley が自分自身で花粉および菌類の胞子を吸入して, 推定アレルギーを直接確認したのが最初と言われる¹⁾. しかし, 確認方法が喘息発作または理学的所見の発現に依つたため, 長期間の喘息発作惹起或は anaphylactic shock 等の危険もあつて, 臨床的には用いられなかつた²⁾. しかし, 肺機能検査法の進歩に伴い, 僅かの換気障害も捉え得るようになってから, アレルギー吸入による喘息発作誘発試験に関する多数報告がみられるようになった^{3)~14)}.

喘息発作の原因となり得るアレルギーの探索確認は, 喘息の治療および病因研究上重要な問題である. 一般に, 原因アレルギーの探索は (1)喘息発作発現の状況に関する問診, (2) (1)により推定されたアレルギーを含む一般皮内皮応, の2者に基くことが多い.

注意深い喘息既往歴の聴取により, ほぼ確実にアレルギーを推定し得る場合もある. しかし, 既往歴は患者の自己観察に基くので患者の観察の正確度に左右され, また現象的にアレルギーと推定できても同時に他の因子が存在することも考えられる.

つぎに, 吸入アレルギーの皮膚反応は比較的信頼度が高いと言われるが, 相当数の正常人に花粉室内塵等の皮膚反応陽性を認めた報告があり, ¹⁵⁾¹⁶⁾ また皮膚反応陰性であつても吸入誘発試験陽性を認めた報告もある. さらにアレルギー性疾患といつても気管支喘息における気管支, 蕁麻疹における皮膚のごとく臓器特異性があり, アレルギーに対する皮膚の反応性が気管支の反応性と直接関連するとはかぎらないであろう. 即ち, 皮膚反応陽性は何らかの感作の結果を現わすとしても, 喘息の原因アレルギーを常に示すとは結論できない.

つぎに, 眼反応は皮膚反応陽性の臨床的価値の判定上重要性を認められるが, これは眼反応が吸入誘発試験と高い関連性を示すからである¹⁷⁾¹⁸⁾.

最後に, 吸入誘発試験は気管支粘膜にアレルギーを直接接触させ, その結果生ずる換気障害を測定する方法である. 換気障害を起したアレルギーを気管支喘息の原因アレルギーと推定する吸入誘発試験が, 諸検査中最も信頼性のあるものと多くの研究者は考えている^{11)~14)}.

上述のような文献的考察に基いて, 私は気管支喘息患者を対象として室内塵抽出液による吸入誘発試験, 皮内反応, 眼反応および室内塵に関する既往歴の調査を行った. そして, 室内塵のアレルギーとしての意義, および吸入誘発試験とこれらの諸検査との関係を追求した.

実験対象

実験対象は東京大学医学部物療内科の外来および入院の気管支喘息患者で, 総計 122名 (男73名, 女49名, 年齢構成11~63才, 平均33才) である.

各種の試験及び調査はこの中より行われたが, 構成が異なる時は夫々記載する.

実験方法及び調査方法

(1) アレルギー吸入誘発試験

被検者はあらかじめ肺活量試験を度々行つて強制呼吸に習熟させ, 1秒肺活量の実験誤差が8%以下になるようにした¹⁹⁾. 実施に先立ち, 抗ヒスタミンおよびアセチルコリン剤, 自律神経作用剤, ステロイド等の投与を試験前12時間以上停止させ, 薬剤の影響を出来るだけ減少させた. 特にステロイドは吸入誘発試験に著明な抑制作用を有することが認められたので^{20)~23)}, その影響の除外に留意した. 試験前には生理的食塩水またはD P液 (室内塵抽出液)²⁴⁾を吸入させ, 1秒肺活量の低下度 (後記) が10%以上を示すものは, 非特異的刺激または心理的因子²⁵⁾²⁶⁾に影響を受けやすいものとして本試験から除外した. さらに, 喘息発作中のもの, および, 明らかにラ音を聴取したものは試験を延期して, これらの症状, 所見のない時に試験を行った¹²⁾.

肺活量試験は廻転速度32mm/sec. の13.5 l. Benedict-Roth 型 Respirator (建部青州堂製) を用いた. Nebu-

lizer は市川至誠堂製で先端を3回螺旋状に曲げ、粗大粒子の飛散の防止とエアロゾル粒子の均一化をはかった²⁷⁾。これに1気圧に加圧し得るように調整した air-compressor を用いて、エアロゾルを発生させた。

試験は先づ1秒肺活量を2回測定し、その最大値を基準1秒肺活量とした。用いたアレルゲンは鳥居薬品製の室内塵抽出液(20倍, T. N. = 56 γ /ml)で、その0.5 ml をNebulizerで吸入させた。この間、被験者になるべく充分吸入するよう命じた。吸入終了後5分、12分、20分の3回1秒肺活量を測定し、その最低値が基準値より15%以上低下したか、明らかに喘鳴を聞いた時、吸入誘発試験陽性と判定した。1秒肺活量の低下度(後記)が15%に達しなくともそれに近い時、また15%以上低下しても各測定値がばらついて検査結果に疑いのある時は、さらに0.5ccを吸入させて再試験し、著明な1秒肺活量の低下を示せば、吸入誘発試験陽性と判定した。1秒肺活量の低下度は次の式により計算した。

1秒肺活量の低下度

$$= \frac{\text{基準1秒肺活量} - \text{測定時の1秒肺活量}}{\text{基準1秒肺活量}} \times 100$$

なお、室内塵抽出液の抗原性は製品により差が認められ、本実験では比較的抗原性が高いと思われる抽出液を用いた。しかし、これに陰性であっても自家室内塵抽出液その他に陽性の例もあり、いずれか1種類の抽出液に陽性のものは吸入誘発試験陽性と判定した。

つぎに、即時反応陰性であっても、吸入誘発試験後5～20時間に喘息発作を起すものがあつた。

これらの中で、試験前当分の間喘息症状がなく、試験後明らかに室内塵吸入の機会がなかつた例、および眼反応陽性例は遅延反応⁶⁾と認め、吸入誘発試験陽性と判定した。

(2) 皮内反応^{16) 24)}

吸入誘発試験に用いたと同じ室内塵抽出液の1000倍液0.02mlを皮内注射し、15～20分後の膨疹および発赤を測定し、各最大直径が10mmおよび20mmを越えるものを皮内反応陽性と判定した。

(3) 眼反応

吸入誘発試験に用いたと同じ室内塵抽出液の10倍液1滴を外瞼した眼瞼に点じ、5分後結膜半月皺襞の発赤を認めた時、眼反応陽性と判定した。

(4) アセチルコリン吸入試験 (Ach. 吸入試験)

試験を行う時の条件、注意および用いた装置は、すべてアレルゲン吸入誘発試験と同様である。

acetylcholine chloride (=Ach.) 0.1gを1ccの生理的食塩水に溶解し、さらに同様11本の倍数稀釈液を作り、順次、最も稀薄なものから0.25ml づつ3分間吸入させ、吸入終了後1分に強制呼気曲線を描かせた。各検査の間に約10分間の休みを置いた。

強制呼気曲線の傾きが初めてなだらかになり始めた時、即ち1秒肺活量が低下し始めた時に吸入に用いられたAch.の量をもつて、「Ach. 閾値」と規定した。Ach. 閾値は12 γ より25000 γ の間で倍数系列的に分布し、12 γ 以下は12 γ として、25000 γ 以上は25000 γ として表現した。

(5) 室内塵に関する既往歴

室内塵をアレルゲンと推定する既往歴の判定は病歴の調査によつた。気管支喘息患者には一定形式の質問表により、屋内の「ほこり」の吸入により喘息発作を起すか、掃除をする時喘息発作を起すか、転居が喘息症状にどんな影響を及ぼすか、喘息発作は通年性か、1日のうち、何時頃起きやすいか、等の事項を質問した。そして、これらの結果を総合して、明らかに室内塵吸入が喘息発作を誘発すると思われる既往歴をえたものに限り既往歴陽性とした。

成 績

〔A〕吸入誘発試験

(1) 吸入誘発試験陽性率(表1)

122例の気管支喘息患者に室内塵による吸入誘発試験を行い、陽性46例、陰性76例を得た。

吸入誘発試験陽性率38%(95%信頼限界29～46%, Neyman 法により計算した。以下同様)であつた。この試験対象の皮内反応陽性率は63%で、荒木が東京大学医学部物療内科および国立相模原病院に来院した気管支喘息患者に認めた皮内反応陽性率69%とほぼ等しい²⁴⁾。なお、吸入誘発試験陽性例中には遅延反応のみ陽性の2例を含んでいる。

(2) 年齢との関係(図1)

検査時年齢：吸入誘発試験陽性群では11～64才、平均30才、同陰性群では11～61才、平均34才で、両群の平均年齢の差は有意でない。

発病時年齢：吸入誘発試験陽性群では0～44才、平均16才、同陰性群では0～60才平均27才で、両群の平均年齢の差は5%以下の危険率で有意である。

罹患者数：吸入誘発試験陽性群では1～46年、平均15年、同陰性群では1～39年、平均8年で、両群の平均罹患年数の差は5%以下の危険率で有意である。

図 1 吸入誘発試験と検査時年齢、発病年齢および罹患年数との関係

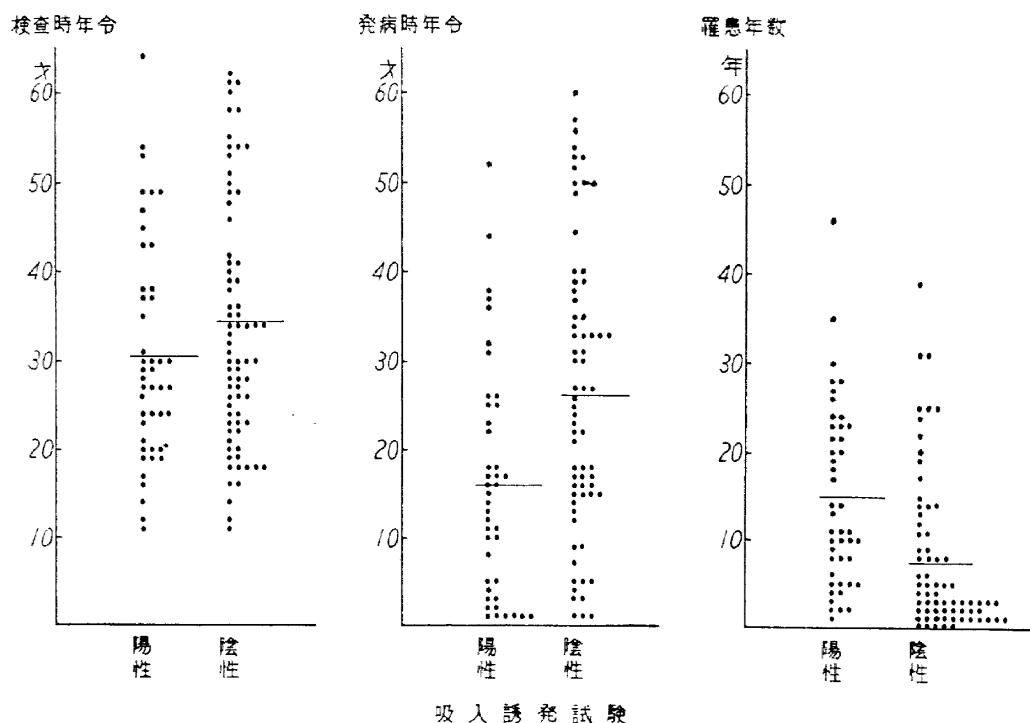


図 2 吸入誘発試験と Ach. 閾値との関係

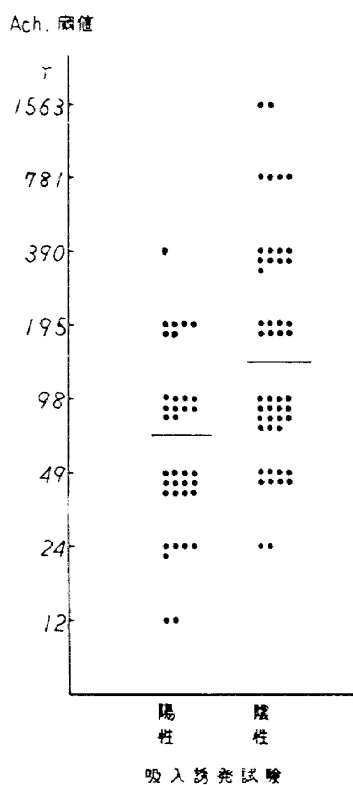
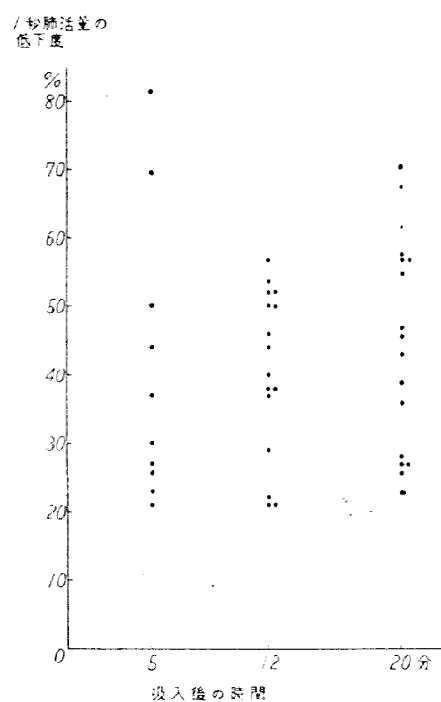


図 3 吸入誘発試験における 1 秒肺活量の最大低下度と到達期間



註：各点は吸入誘発試験において最小の 1 秒率肺活量を示した時間と、その時の 1 秒肺活量の低下度を示す。

(3) Ach. 閾値との関係 (図2)

実験対象中の84例 (男53名, 女31名, 年齢構成11~63才, 平均32才) に Ach. 吸入試験を行った。

吸入誘発試験陽性群36例の Ach. 閾値は12~390 γ , 平均73 γ , 同陰性群48例の Ach. の閾値は24~1563 γ , 平均133 γ で, 両群の平均値の差は5%以下の危険率で有意である (Ach. 閾値の計算は倍数稀釈の関係上, 対数値に変換して行った)。

(4) 1秒肺活量の最大低下度およびそれに達するまでの時間 (図3)

表1 吸入誘発試験と皮内反応との関係

		吸入誘発試験		総 数
		陽 性	陰 性	
皮内反応	陽性	44+	33	77 (63%)
	陰性	2	43	45 (37%)
総 数		46 (38%)	76 (62%)	122

註: 数字は例数

+: 遅延反応陽性, 即時反応陰性者2例を含む

吸入誘発試験陽性44例の治療前における1秒肺活量の最大低下度は, 21~82%, 平均43%であった。アレルギー吸入後, 最大低下度に達するまでの時間は5~20分であった。

〔B〕皮内反応との関係 (表1)

表Iに示したように吸入誘発試験と皮内反応の間には高い正相関があり, 表に示された例数以上の一致度を偶然得る確率は1%以下である。

皮内反応陽性群の吸入誘発試験陽性率は57% (44/77, 95%信頼限界46~69%) であり, 同陰性群の吸入誘発試験陽性率は4% (2/45, 95%信頼限界1~18%) であ

表2 吸入誘発試験と眼反応との関係

		吸入誘発試験		総 数
		陽 性	陰 性	
眼反応	陽性	20+	0	20 (23%)
	陰性	17+	49	66 (77%)
総 数		37 (43%)	49 (57%)	86

註: 数字は例数

+: 遅延反応陽性即時反応陰性者1例を含む

表3 皮内反応, 既往歴および吸入誘発試験の関係

既往歴	皮内反応	吸入誘発試験		
		総 数	陽性例	陽性率
+	+	42 (例)	28 (例)	67 (%)
-	+	30	14	47
+	-	5	1	20
-	-	26	1	4
計		103	44	43

つた。

なお, 吸入誘発試験陽性で皮内反応陰性を示した2例は, 他の数種のアレルゲンに対してもすべて陰性の皮内反応を示した。

〔C〕眼反応との関係 (表2)

実験対象中の86例 (男55名, 女31名, 年齢構成11~63才, 平均33才) に眼反応を行った。

表2に示したように吸入誘発試験と眼反応は高い正相関があり, 有意水準は1%以下である。眼反応陽性群の吸入誘発試験陽性率は100% (20/20, 95%信頼限界80~100%) であり, 同陰性群の吸入誘発試験陽性率は26% (17/66) であった。

〔D〕室内塵に関する既往歴との関係 (表3)

実験対象中の103例 (男63名, 女40名, 年齢構成11~63才, 平均33才) に既往歴の調査, 皮内反応を行った。

既往歴, 皮内反応および吸入誘発試験の関係は表3に示した。既往歴陽性群の吸入誘発試験陽性率は62% (29/47) であり, 同陰性群の吸入誘発試験陽性率は27% (15/56) であった。両群の吸入誘発試験陽性率の差は, カイ自乗検定により5%以下の危険率で有意である。

つぎに, 皮内反応陽性群のみにつき上述の関係を見ると, 既往歴陽性群の吸入誘発試験陽性率は67% (28/42) であり, 同陰性群の吸入誘発試験陽性率は47% (14/30) であった。両群の吸入誘発試験陽性率の差は有意でない。

考 按

喘息発作の原因となるアレルゲンの確認は, 臨床上重要であり, 高い確実性を要求される。この点, アレルゲンを気管支粘膜に直接作用させ換気障碍の有無を知るアレルゲン吸入誘発試験は吸入アレルゲン確認の方法として最も信頼性のあるものと考えられており, 著者も同様に考えている。

本実験の成績では, 気管支喘息患者の38%に室内塵による吸入誘発試験陽性例を認めた。これは気管支喘息に

における吸入アレルゲンとしての室内塵の重要性を、確認したものとする。室内塵は常に生活環境に存在し、気管支喘息患者は長期間の曝露により感作を受けやすいと考えられ、この事は室内塵の高い皮内反応陽性率からも推定できる²⁴⁾。この陽性率は欧米の報告に比べて低い¹¹⁾、室内塵の組成が生活様式気候等により異なる可能性もあり、さらに試験方法、判定基準も同一でなく、報告された数値を単純には比較できぬと考える。

つぎに、患者の主訴により吸入誘発試験の遅延反応を4例に認め、即時反応陽性者2例、同陰性者2例であった。遅延反応の判定は、Herxheimer⁵⁾の指摘するごとく容易でなく、私は方法の項で述べた基準に属する例のみを陽性とした。眼反応陽性を基準の一つとしたのは、既述のように眼反応と吸入誘発試験の間に高い相関性を認めたからである。なお、Herxheimerは室内塵による吸入誘発試験で遅延反応の出現頻度が高いと報告しているが⁶⁾私の成績では少数例に認めたのみであった。

発病年齢について見ると、吸入誘発試験陽性者は発病年齢が低い傾向がある。これは Rackman の言うように²⁸⁾、若年発病型の気管支喘息にはアレルギーの要素が多いためとも考えられる。

皮内反応と吸入誘発試験との間には高い正相関を認めた。皮内反応陰性の場合には高い確率で吸入誘発試験陰性を推定でき、皮内反応陽性の場合には半数以上に吸入誘発試験陽性を推定できる。皮内反応陽性は必ずしも吸入誘発試験陽性を意味しない。しかし、皮内反応陰性の場合には吸入誘発試験陰性と考えて、吸入誘発試験を省いても大過ないと考えられる。吸入誘発試験と皮膚反応との関係は報告により幾分づつ異なるが、試験方法、判定基準用いたアレルゲンを異にするためであろう。そして、皮膚反応に対する評価も種々である^{11) 6) 13) 14) 15)}。しかし、私の成績から考えると、皮内反応は同時に1種類のアレルゲンしか検査できない吸入誘発試験または眼反応の予備テストとして、充分の意義があると言える。

なお、皮内反応陰性、吸入誘発試験陽性例では皮内反応は多くのアレルゲンにつきすべて陰性であった。このように、皮膚の反応性の低下を思わせる例では、皮内反応の解釈に慎重を要すると考える。

眼反応と吸入誘発試験との間に高い正相関を認めた。眼反応陽性の場合には高い確率で吸入誘発試験陽性を推定

できる。眼反応陰性は必ずしも吸入誘発試験陰性を意味しない。眼反応陽性の場合には、吸入誘発試験陽性と考えて吸入誘発試験を省いても大過ないと考えられる。

この両反応の高い相関は両者共に粘膜反応であるからであろうと言われる¹⁷⁾。

室内塵に関する既往歴については、既往歴陽性群は同陰性群に比して高い吸入誘発試験陽性率を認めた。しかし、主観性の入りやすい調査のため、問診態度が比較的等しいと考えられる皮内反応陽性群に限って上述の関係を見た。既往歴陽性群は同陰性群に比して高い吸入誘発試験陽性率を示したが、その差は有意でない。即ち、既往歴を加味することにより、皮内反応陽性群中での吸入誘発試験陽性推定率を高めるのは、あまり期待できぬようである。Gronemeyerも同様の成績を報告している¹⁾。しかし、私の成績は病歴の調査によつたものであり、厳密な臨床実験により更に検討されねばならぬと考える。

次に、吸入誘発試験自体に関する諸問題について触れたい。

気管支喘息患者では Ach. に対する気管支の反応性の亢進が知られている。Ach. 閾値を吸入誘発試験陽性群と同陰性群とて比べると、前者は後者より低い Ach. 閾値を示し、Ach. に対する気管支の反応性が高いと云える。この成績から考えて、室内塵抽出液にはヒスタミン或は Ach. 様物質が含まれているのではないかとの疑問も生じてくる。しかし、これに対しては次の3点で否定できると考える。(1)抽出液による反応がその中に含まれるヒスタミン或は Ach. 様物質による反応であるならば、同一の Ach. 閾値を示す群では、アレルゲン吸入誘発試験に対し、同一傾向の反応を示すはずであるが、吸入誘発試験陽性者と陰性者とを含んでいる。(2)抽出液は48時間の透析を受けているので²⁴⁾、ヒスタミン様物質と言われる分子量の小さい成分は²⁹⁾、殆んど流失しているはずである。事実、モルモットの小腸平滑筋に対して収縮作用を示さなかった (Magnus 法による。1961年末発表実験)。(3) Ach. あるいはヒスタミンの気管支に対する作用は、ステロイドにより殆んど影響されず、アレルゲンの気管支に対する作用は抑制されるというが^{21) ~ 23)}、この吸入誘発試験はプレドニゾンにより著明に抑制された (1962年内科学会において発表した)。

よって、吸入誘発試験陽性群で Ach. 閾値が低いのは、Ach. 閾値の低い例がアレルゲン吸入により生じた気管支狭窄物質に対してより反応しやすく、そのため吸入誘発試験陽性をより示しやすいからであると考えられる。同僚大塚は動物実験により、馬血清感作が後天的にモルモットの Ach. やヒスタミン吸入に対する気管支反応性を亢めることを証明している。このことは、Ach. 閾値の気管支喘息における低下が後天的にもおきる可能性を示し、従って感作によりアレルギーを獲得すると抗原抗体反応によつて生じた chemical mediator に対する閾値が下がり、抗原の再侵入、従つて chemical mediator の再生成に際し容易に反応しやすくなる機作が理解できる。かかる事実は Ach. 閾値が、若年発病者や罹患年数の長い患者で低い傾向を事す事実と矛盾しない。また、喘息患者における Ach. 閾値低下が、先天的素質としても後天的素因としても存在しうることを考えさせる。

一般に、アレルゲン吸入による喘息発作発現の機構としては、(1)抗原抗体反応による気管支狭窄物質の遊離、(2)この気管支狭窄物質が敏感な気管支に作用して換気障害を起す、と考えられる。アレルゲン吸入誘発試験は、この2つの過程の総合であり、皮内反応はアレルゲンに対する感作状態に関連があり、Ach. 吸入試験は(2)の過程に関連があると考えられる。そして、アレルゲン吸入誘発試験は皮内反応および Ach. 吸入試験と関連があることを、すでに示した。そこで、吸入誘発試験の結果(吸入誘発反応度)に対して、皮内反応の強さ(皮内反応度)と Ach. 閾値がどの程度関与しているかを総合的に知るため、重回帰分析をおこなつてみた。対象は Ach. 吸入試験を同時におこなつた84例の群と同じである。

吸入誘発反応度はつぎのように表現した。吸入誘発試験陰性：1,同陽性(1秒肺活量の低下度40%以下のもの)；2,同強陽性(1秒肺活量の低下度40%以上のもの)；3.

皮内反応度はつぎのように表現した。皮内反応陰性：1,同陽性(紅斑直径40mm以下のもの)；2,同強陽性(紅斑直径40mm以上のもの)；3.

Ach. 閾値は対数に変換した。

下記の式は吸入誘発反応度を重回帰により皮内反応度および Ach. 閾値の2情報による2元1次方程式として表現したものである。

(吸入誘発反応度) = 0.53 (皮内反応度) - 0.18 (log

Ach. 閾値)

吸入誘発反応度に対する皮内反応度および Ach. 閾値の寄与は共に有意であり、皮内反応度のそれは Ach. 閾値のそれより有意に大きい。すなわち、吸入誘発反応度は皮内反応度および Ach. 閾値とそれぞれ関連を示すが、皮内反応度との関連の方がより大きいといえる。これは、吸入誘発試験と皮内反応は反応の場が肺と皮膚とで異なるが、同一のアレルゲンに対するアレルギー反応としては密接な関連を持つためであると考えられる。

吸入誘発試験で最小1秒肺活量に達するまでの時間は吸入後5～20分で、他の報告とほぼ等しい¹¹⁾。

つぎに、吸入誘発試験の禁忌につき考察したい。

アレルゲン吸入誘発試験による強度の喘息発作誘発、さらに anaphylactic shock の可能性が報告されている²⁾³⁰⁾。吸入誘発試験により肺組織が急激に伸展し、所謂 stretch-reflex による徐脈、体循環血圧低下、さらに心停止の可能性が考えられるが、特に心疾患がなければ危険がないようである³¹⁾。また、人工的に誘発した喘息発作中一過性の心房性及び心室性の期外収縮を認めた報告もあり³²⁾、明らかな心疾患を有する患者には禁忌となり得る。さらに、慢性肺気腫、肺切除³³⁾等の肺疾患により高度の肺機能低下を示す患者にも禁忌となり得る。本実験で人工的に誘発された喘息発作は、患者自身の表現によれば大部分は軽度または中等度の発作と同様の感じと言われる。Isoproterenol 等の気管支拡張剤の吸入により抑制できない誘発発作は経験しなかつた。しかし、検査室には Adrenaline, Nor-Adrenaline, Neophylline, Prednisolone 等の注射薬を用意し、Anaphylactic Shock 等の時には直ちに処置し得るように注意している。

総 括

東東大学医学部物療内科外来および入院の気管支喘息患者 122例につき、室内塵抽出液による吸入誘発試験、皮内反応、眼反応および室内塵上に関する既往歴の調査を行い、次の結果を得た。

(1) 室内塵抽出液による吸入誘発試験の陽性率は38%であつた。これは室内塵の吸入アレルゲンとしての重要性を示すものと考えられる。

(2) 吸入誘発試験と皮内反応との間に高い正相関を認めた。特に、皮内反応陰性の場合には高い確率で吸入誘発試験陰性を推定できる。皮内反応は吸入誘発試験の予

備テストとして充分の意義があると考える。

(3) 吸入誘発試験と眼反応との間に高い正相関を認めた(実験対象86例)。特に、眼反応陽性の場合には高い確率で吸入誘発試験陽性を推定できる。

(4) 室内塵に関する既往歴陽性者は同陰性者に比べて高い吸入誘発試験陽性率を示したが、皮内反応陽性群に限って見ると、上記の関係は有意でない(実験対象108例)。よつて、既往歴を考慮することにより、皮内反応陽性群中での吸入誘発試験陽性例の発見率を高められるかどうかについては、さらに検討を要する。

(5) 吸入誘発試験陽性群の Ach. 閾値は、同陰性群に比べて低いことを認めた。

(6) 重回帰分析により、吸入誘発反応度に対する皮内反応度および Ach. 閾値の寄与の程度を求めた。共に有意な寄与を示し、皮内反応度は Ach. 閾値に比べて、より大きい寄与を示すことを認めた。

(7) 著者らの経験した範囲では、室内塵抽出液による吸入誘発試験において、簡単に抑制できぬほど強い誘発発作を認めなかった。

終りに、御指導ならびに御校閲を賜わった恩師大島良雄教授に深く感謝の意を表します。また、終始御指導および御協力をいただいた本教室の石崎講師、宮本、可部両博士およびアレルギー研究班の諸兄に厚く感謝します。

文 献

- 1) Gronemeyer, W., und Fuchs, E.: Der Inhalative Antigen-Pneumometrie-Test als Standard-Methode in der Diagnose Allergischer Krankheiten, *Internat. Arch. Allergy*, 14, 217~240, 1959.
- 2) Stevens, F.A.: A Comparison of Pulmonary and Dermal Sensitivity to Inhaled Substances, *J. Allergy*, 5, 285~287, 1934.
- 3) Herxheimer, H.: Bronchial Obstruction Induced by Allergens, Histamine and Acetyl-beta-methylcholine Chloride, *Internat. Arch. Allergy*, 2, 27~39, 1951.
- 4) Herxheimer, H.: Bronchial Hypersensitization and Hyposensitization in Man, *Internat. Arch. Allergy*, 2, 40~49, 1951.
- 5) Herxheimer, H., and Prior, F.N.: Further Observation on Induced Asthma and Bronchial hyposensitization, *Internat. Arch. Allergy*, 3, 189~207, 1952.
- 6) Herxheimer, H.: The late Bronchial Reaction in Induced Asthma, *Internat. Arch. Allergy*, 3, 323~328, 1952.
- 7) Abdel-Maguid, R.: Direct Bronchial Testing and Hyposensitization in Asthmatics using Aerosolized Dust Extract, *Internat. Arch. Allergy*, 10, 225~233, 1957.
- 8) Lowell, F.C., and Schiller, I.W.: Reduction in the Vital Capacity of Asthmatic Subjects following Aerosolized Pollen Extracts, *Science*, 105, 317~317, 1947.
- 9) Lowell, F.C., and Schiller, I.W.: The Effect of Drugs in Modifying the Response of Asthmatic Subjects to Inhalation of Pollen Extract as Determined by Vital Capacity Measures, *Ann. Allergy*, 5, 546~566, 1947.
- 10) Lowell, F.C., and Schiller, I.W.: Measurement of Changes in Vital Capacity as Means of Detecting Pulmonary Reaction to Inhaled Aerosolized Allergenic Extracts in Asthmatic Subjects, *J. Allergy*, 19, 100~107, 1948.
- 11) Lowell, F.C., and Schiller, I.W.: The Inhalation Tests as a Diagnostic Procedure with Special Emphasis on the House Dust Allergen, *J. Allergy*, 23, 234~241, 1952.
- 12) Colldahl, H.: A Study of Provocation Test on Patients with Bronchial Asthma. The Reliability of Provocation Test Performed under Different Conditions, *Acta. Allerg.*, 5, 133~142, 1952.
- 13) Brinkman, G.L., and Burger, F.H.: The Use of Three-Second Vital Capacity in the Direct Testing of Bronchial Asthma, *J. Allergy*, 28, 348~350, 1957.
- 14) Citron, K.M., Frankland, A.W., and Sinclair, J.D.: Inhalation Tests of Bronchial Hypersensitization in Pollen Asthma, *Thorax*, 13, 229~232, 1958.
- 15) Herxheimer, H., McInroy, P., Sutton, K.H., Utidjian, H.L., and Utidjian, H.M.D.: The Evaluation of Skin Tests in Respiratory Allergy, *Acta. Allerg.*, 7, 380~396, 1954.
- 16) 石崎達: 即時皮内反応, *アレルギー*, 12, 14~32, 1963.
- 17) 宮本昭正: 喘息患者に於ける皮膚反応, 眼反応, 並びに誘発試験の臨床的価値とその相関性, *アレルギー*, 9, 968~974, 1960.
- 18) Tuft, L., Ettelson, L.W., Gupta, K., and Krnegger, C.: Eye Tests with Inhalant Allergens, *J. Allergy*, 30, 492~505, 1959.
- 19) Snider, G.L., Barnett, K., Radner, B.B., and Mosko, M.L.: The Evaluation of Bronchodilator Drugs in the Treatment of Asthma, *J. Lab. and Clin. Med.*, 46, 348~358, 1955.

- 20) 大島良雄外：アレルギー性疾患にかんする研究（続）（1962年内科学会講演），日本内科学会雑誌，51，No. 4（別冊），昭和37年。
- 21) Herxheimer, H.: Influence of Cortisone on Induced Asthma and Bronchial Hyposensitization, Brit. Med. J. 23, 184~187, 1954.
- 22) Duchaine, J., and Spapen, R.: Modifications de la Sensibilité Pulmonaire à L'acetylcholine et de la Sensibilité pulmonaire Allergique par les Derives de L'hydrocortisone, Acta Allerg., 14, 23~35, 1959.
- 23) Tiffeneau, R.: Action de la Cortisone sur L'hypersensibilité Allergénique Pulmonaire de L'asthmatique, J. Franc. Med. Chir. Thor. 10, 448~452, 1956.
- 24) 荒木英齊：花粉症の研究（Ⅱ），アレルギー，10, 341~357, 1961.
- 25) Dekker, E., Pelser, H.E., and Groen, J.: Conditioning as a Cause of Asthmatic Attacks. J. Psychosom. Reser. 2, 97~108, 1957.
- 26) Dekker, E., and Groen, J.: Reproducible Psychogenic Attacks of Asthma, J. Psychosom. Reser., 1, 58~68, 1956.
- 27) Reif, A.E., and Holcomb, M.P.: Operating Characteristics of Commercial Nebulizers and Their Adaptations to produce Closely Sized Aerosols, Ann. Allergy, 16, 626~638, 1958.
- 28) Rackman, F.M.: Asthma is a Constitutional Disease, J. Allergy, 29, 535~541, 1958.
- 29) 三沢敬義：アレルギー性疾患に於ける食餌性アレルギーの化学分析的研究，アレルギー，1, 9~22, 1952.
- 30) Van Genus, H.A.: Eine Ernsthafte Spätreaktion nach Provokation bei Asthma Bronchiale, Internat. Arch. Allergy, 8, 218~220, 1956.
- 31) 宮本昭正，可部順三郎，牧野莊平：抗原吸入による喘息の誘発試験についての一考察，アレルギー，11, 280~283, 1962.
- 32) 宮本昭正：気管支喘息に関する臨床的研究，東京医学雑誌，70, 204~229, 1962.

Positive conjunctival and nasal reactions to the Japanese cedar pollen were observed in 85.7% and 100% of these cases respectively.

In 2 cases Prausnitz-Küstner tests were carried out and they showed positive results.

From the results obtained, the authors confirm that these cases are pollinosis sensitized with Japanese cedar pollen.

Therefore the authors gave the name "Japanese cedar pollinosis" to this allergic disease.

Studies on Pollinosis

I. Short Ragweed and Orchard Grass

Kazuharu Sugita and Kazuo Furuya

Department of Physical Therapy and Medicine (Director: Prof. Yoshio Oshima)

School of Medicine, University of Tokyo

Allergy Center, the Sagamihara National Hospital

Pollen counts were carried out at the Sagamihara National Hospital in the vicinity of Tokyo, from January, 1958 until December, 1959, using gravity slide method. The results obtained, as illustrated in the figure, show that the number of airborne-pollens is greatest in spring and autumn, comparatively small in summer, and least in winter.

In the course of this pollen survey it was found that pollenating periods of short ragweed and orchard grass ranged respectively from August to September and from May to June. Then the followings on pollinosis of short ragweed and orchard grass were confirmed.

1) By inhalation of ragweed pollens beside a ragweed colony in the open field during the pollenating period, eleven of 22 allergic patients showed symptoms of pollinosis. The same symptoms were shown in two of 18 patients concerning orchard grass.

Those patients who showed the same but slight symptoms as controls were excluded.

2) Those patients whose intradermal reactions with these pollen extracts provide positive increased in number of attacks of bronchial asthma after each pollenating period.

3) The severer the above symptoms of pollinosis were, the stronger the intradermal reactions appeared.

Studies on Inhalative Tests in Bronchial Asthma (I)

— with Special Emphasis upon Inhalative Provocation Test with House Dust —

Sohei Makino

Department of Physical Therapy and Medicine (Director: Prof. Yoshio Oshima),

School of Medicine, University of Tokyo

To know the clinical significance of house dust as an inhalant allergen, inhalative provocation test (I.P.T.), intracutaneous test, eye test, and allergic history of house dust were studied in 122 asthmatic patients in Tokyo University Hospital. In I.P.T. subjects were asked to inhale 0.5ml of aerosolized house dust extract (T.N.=59 γ /ml) and FEV_{1.0} were measured before, 5, 12, and 20 minutes after inhalation. When degree of decrement was more than 15%, the result of I.P.T. was considered positive. Degree of decrement:

$$\frac{\text{FEV}_{1.0} \text{ before inhalation} - \text{minimum FEV}_{1.0} \text{ after inhalation}}{\text{FEV}_{1.0} \text{ before inhalation}} \times 100\%$$

1) Thirty-eight% of asthmatic patients were found to be positive on I.P.T. with house dust,

so that house dust was considered to be one of the most important inhalant allergens in asthma.

2) The results of I.P.T. showed a significant positive correlation to those of intracutaneous test, and most patients with negative intracutaneous test were found to have negative I.P.T., so that intracutaneous test was considered to be useful as a preliminary study of I.P.T..

3) The results of I.P.T. showed significant positive correlation to those of eye test, and most patients with positive eye test were found to have positive I.P.T..

4) Though incidence of positive I.P.T. was higher among patients with allergic history of house dust than without positive history, the above mentioned relation was statistically not significant among patients with positive intracutaneous test.

5) Both regression coefficients between results of I.P.T. and intracutaneous test, and between those of I.P.T. and inhalative acetylcholine test, were statistically significant and the former was significantly larger than the latter.

6) It was observed on inhalative acetylcholine test that airway obstruction was caused more easily by inhalation of aerosolized acetylcholine solution in asthmatic patients with positive I.P.T. than negative.

Studies on Inhalative Tests in Bronchial Asthma (II) — with Special Emphasis upon Inhalative Acetylcholine Test —

Sohei Makino

Department of Physical Therapy and Medicine, (Director: Prof. Yoshio Oshima)

School of Medicine, University of Tokyo

Inhalative acetylcholine test was carried out on 105 asthmatic patients, 11 patients with chronic bronchitis, and 20 normal subjects in Tokyo University Hospital.

Subjects were asked to inhale an aerosol of acetylcholine (=ach.) solution with logarithmically increasing concentration for 3 minutes, and one minute later $FEV_{1.0}$ was measured defined as "respiratory threshold of ach."

1) Threshold of ach. was significantly low in asthmatic patients, and therefore it was considered that respiratory tract was much more sensitive to inhaled ach. in asthmatic patients than in patients with chronic bronchitis and normal subjects.

2) From the asthmatic symptoms for one week prior to inhalative ach. test which were carried out twice on the same individual with an interval of several weeks, asthmatic patients were divided into 3 groups, namely, improved, unchanged and worse. No significant change of threshold of ach. was found in the course of hyposensitization- or Aurothioglucose- therapeutics.

3) Higher threshold of ach. was found in patients with mild asthmatic symptoms than in patients with moderate or severe asthmatic symptoms.

4) Though threshold of ach. of asthmatic patients did not show a significant correlation to age at the examination or age at the onset of asthma, it was higher in patients with asthmatic duration less than 4 years than more than 5 years.

5) No significant seasonal variation in threshold of ach. was detected in asthmatic patients.
