

室内塵アレルギーと小児気管支喘息

1. 発症の面から

九州大学小児科学教室 (指導: 永山徳郎教授)

松田 健一郎

(受付: 8月20日, 1964)

序 言

気管支喘息発症の原因としていろいろな説がとなえられているが、現在の段階では一つだけの説ですべての場合を説明出来るとは考えられない。人によつて重点の置き方は違つていても、アレルギー、自律神経系、内分泌系、心因等の諸因子がたがいに助長しあい、あるいは拮抗的に働いて、症状の出現、消失に関与していると考えられているようである。

私達は気管支喘息を“先天的な遺伝質を主因子とし、後天的な環境を副因子とした個体的特質である過敏性体質の上に、外界刺激が加わつて発する気管支反応の極限型である”と考えて来た。そしてアレルギー喘息と考えられるものもこの過敏性体質の素地の上に、抗原抗体反応、さらに諸種の外的及び内的因子が加わつて惹起されたものと考えている¹⁾²⁾。

わが国でも最近アレルギー説がとみに盛んになり、特に室内塵のアレルゲンとしての位置を重視するものが多くなつて来た³⁾⁴⁾⁵⁾。

何等かの型で感作されていることを示していると考えられている皮内反応について見れば、室内塵は気管支喘息児の80~90%に陽性を呈する²⁾⁵⁾。気管支喘息でない者にも約30%の皮内反応陽性者がある²⁾ところから考えて、気管支喘息児の皮内反応陽性者がすべて室内塵によつて症状をおこしているとは考えられたいが、密接な関係があるだろうということは想像される。

このように多数の対象が得られることは、発症の面からの研究に好都合であるばかりでなく、治療の面からも重要であるので、室内塵と気管支喘息との関係について若干の検討を加えている。

気管支喘息をアレルギーの立場から見た場合、アレルゲンの探究は病因追求及び治療の上から最も重要な問題の一つであろう。現在広く用いられているアレルゲン探索の主要手段は皮内反応であるが、比較的皮内反応の信

頼性が高いとされている吸入性アレルゲン⁶⁾でも、ragweed, 室内塵と健康人にもかなりの皮内反応陽性者がある²⁾³⁾⁷⁾⁸⁾。この事實は、気管支喘息児皮内反応陽性者についても皮内反応と臨床症状の不一致があるのではないかということを想像させる。元来皮内反応は、抽出抗原と皮膚に存在する抗体との反応を示すものであるが⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、この結果から血中レアギン、ひいてはショック臓器の被感作の可能性を推定しようとするものであつて、常にショック臓器と同様の反応を示すものでないといわれている。

一方アレルゲンの吸入試験は、アレルゲンをショック臓器に直接作用させ、その反応を見るものであるから、原因アレルゲン推定の方法として最も信頼性があるものとされている^{12)~18)}。しかしこの吸入試験の陽性率と皮内反応の陽性率の間にもかなりの差が見られ、ここにも問題がのこる。

吸入試験の際のアレルゲンの吸入は、強力かつ短時間の人為的なものであり、自然のアレルゲン吸入とは同一に考えられない。しかし吸入試験によつておこる反応は、後述のように明らかにアレルギー反応と考えられ、その症状も全く自然の喘息症状と異ならないので、吸入試験と皮内反応の関係から気管支喘息と皮内反応の関係を、あるいは気管支喘息の発症機構について、ある程度推測することは許されよう。

以上のような考えにもとづいて、九大小児科受診の小児気管支喘息児を対象として室内塵エキス (以下 H.D. と略す) 皮内反応, H.D. 吸入試験, H.D. 眼反応, Prausnitz-Küstner 反応, Acetylcholine 吸入試験, 気管支受動感作試験を行い若干の検討を加えた。

方 法

1. H.D. 皮内反応

鳥居薬品室内塵エキス1000倍液 (以下 H.D., 1000×と略す) 又は Coca 液抽出アセトン分割精製室内塵エキス

^{20) 21)} 100万倍液（精製凍結乾燥末1 γ をCoca液1mlの割合に溶解したもの、以下H.D.₂10⁵×と略す）、0.02mlを、前腕屈側に皮内注射し、約15分後の発赤の縦径・横径の平均値であらわした、判定は石崎等²²⁾の基準に従い、10mm以下陰性（－）、11～19mm疑陽性（±）、20～29mm弱性（＋）、30～39mm中等度陽性（++）、40mm作上強陽性（+++）とした。膨疹は年少小児でははっきりしないので判定基準からのぞいたが、偽足を明らかに形成したものは（+++）とした。

2. 眼反応

H.D.₂ 200倍2～3滴を右眼球に点じて軽く眼球を閉じさせ、約5分間顔をやゝ上に向けて静止させる。5分後に右側球結膜あるいは瞼結膜に左側と明らかに差がある充血を生じた場合、眼反応陽性とした。

3. Prausnitz-Küstner 反応

H.D. 皮内反応陰性者の皮膚に、被検血清0.1mlを皮注射し、48時間後にH.D.₁1000×又はH.D.₂10⁶倍0.05mlをその受働感作部位に皮内注射し、15～20分後判定した。

判定基準は対照との紅斑径の差が、5～9mmのものを（＋）、10～19mmのものは（++）、20mm以上のものを（+++）とした²³⁾。

4. Acetylcholine 吸入試験

入院後約1週間経過して患児が、病院医師になれて来たらば胸部に乾性ラ音を聴取しない日が3日以上つづく時を選んで本試験を行った。

入院後は喘息治療剤を用いていないので、薬剤の影響は殆んど除き得たものと考えられる。なお入院前ステロイドホルモンを連用していたものは漸減中止し、中止後3～4週間の間隔をおいて行った。

吸入液としては、吸入直前にAcetylcholine chloride 0.1gr（オピソート、第一製薬）を、生理的食塩水10mlに溶解したものをを用いた。

吸入方法はアストール²⁵⁾を空気コンプレッサーに連結し、1分間にAcetylcholine（以下A. ch. と略す）1000 γ （1% A. ch. 液 0.1cc）を噴霧するように調節し口から吸入させた。噴霧量と吸入量（気管支作用量）の間には差があることは考えられるが、実際の吸入量ををはかることはむづかしいので、吸入開始後15秒、30秒、60秒、90秒、120秒、180秒、以後60秒毎に手早く肺活量を測定し、肺活量減少が20%を越えるまでの噴霧量で気管支A. ch. 感受性閾値の指標とした。乾性ラ音を聴取した時は所定の時間でなくてもたゞちに肺活量を測定した。

多くの場合乾性ラ音が認められた時はすでに肺活量の減少は20%以上に達していたが（H.D. 吸入試験では多くの場合乾性ラ音を先に認める）、便宜上それまでの噴霧量で指標とした。

なお吸入中は被検者の背部に聴診器をあて、充分吸入しているかどうか観察した。

5. H.D. 吸入試験

A. ch. 吸入試験1日～数日後、乾性ラ音が無いことをたしかめてから、H.D. を1分間0.1ml 噴霧するように空気コンプレッサーを調節し口から吸入させた。

吸入液は昭和37年9月まではH.D.₁10×を使用した。が、H.D.₂10³×がH.D.₁10×と同一量の吸入でほぼ同一時間に乾性ラ音を生じることをたしかめ、昭和37年10月以降はH.D. 10³×を吸入液として用い、昭和37年9月以前の対象と同一の集団としてあつかった。対照吸入液としてはH.D. と同じ外観にするために、Coca 液又は生理的食塩水をザイツ濾過したものをを用いた。

出来るだけ自然の喘息発作に近い状態で観察するために、患児にひどい苦痛を与えない限り、肺活量20%の減少、乾性ラ音を認めても様に30分間吸入させた。しかし呼吸困難が非常に強く、吸入が困難な時は途中で中止した。このように30分間、あるいは著明な呼吸困難を来すまで吸入させたので、陽性例では殆んどの場合試験後も呼吸困難が持続したが、日常生活にひどい障害を与えない限り放置して経過を見た。

対照液の吸入では胸部のごく一部に咻軋音を聴取したり、吸入30分後10%以内の肺活量の減少を認めるものもあつたが、持続する乾性ラ音（特に笛声）や呼吸困難を認めたものはなかつた。

6. 気管支受働感作試験

A血清 1.5ml と H.D.₂ 500× 1.5ml（凍結乾燥末3mg）混合液（以後A ag.-ab. Complex と略す）、B血清 1.5ml と H.D.₂ 500× 1.5ml 混合液（B ag.-ab. Complex）、C血清 1.5ml と H.D.₂ 500× 1.5ml 混合液（C ag.-ab. Complex）を氷室に24時間保存後、H.D. 吸入試験陰性者（2回以上試験を行つて陰性のもの）にag.-ab. Complex を吸入させた反応を見た。又その後いろいろの間隔をおいてH.D.₂ 10³×を吸入させその反応を見た。

各吸入血清供給者の皮内反応、P-K 反応、H.D. 吸入試験、気管支A. ch. 感受性、入院中の症状は表6に示す。

成績

1. 気管支喘息児の H.D. 皮内反応

九大小児科入院及び外来の喘息児（以後気管支喘息児の意味で使う）153例について行い、陽性率は78.4%

表1 気管支喘息児の H.D. 皮内反応

皮内反応	卅	卅	+	±	-	計
例数	8 (5.2%)	50 (32.7%)	62 (40.5%)	9 (5.9%)	24 (15.6%)	153
		120 (78.5%)		33 (21.5%)		

(120/153) であり、先に発表した非喘息児 336名の陽性率31.8%²⁾にくらべ有意の差がある。(P<0.05)

2. H.D.₁ 及び H.D.₂ による皮内反応

入院喘息児29例に H.D.₁1000×及びH.D.₂10⁶×（一部のものについては H.D.₂10⁵×でも検査した）で皮内反応を行い、その紅斑の大きさを比較した。

H.D.₁ 1000×が H.D.₂ 10⁶×よりやや大きな紅斑を呈する傾向にあるが、一方のエキスでは陽性で、他方のエキスでは陽性でないような場合は29例中1例で 3.3%（95%信頼限界 0.084%~17.2%）であつた。この1例も HD₂ 1000×23mm HD₂10⁶ 塵で、19mmと僅かの差で陽性疑陽性とわかれたものである。

H.D.₂ 10⁶×による皮内反応も H.D.₂ 10⁵×, H.D.₁ 1000×とくらべ紅斑の大きさに大差なかつた。

3. 皮内反応と Prausnitz-Küstner 反応

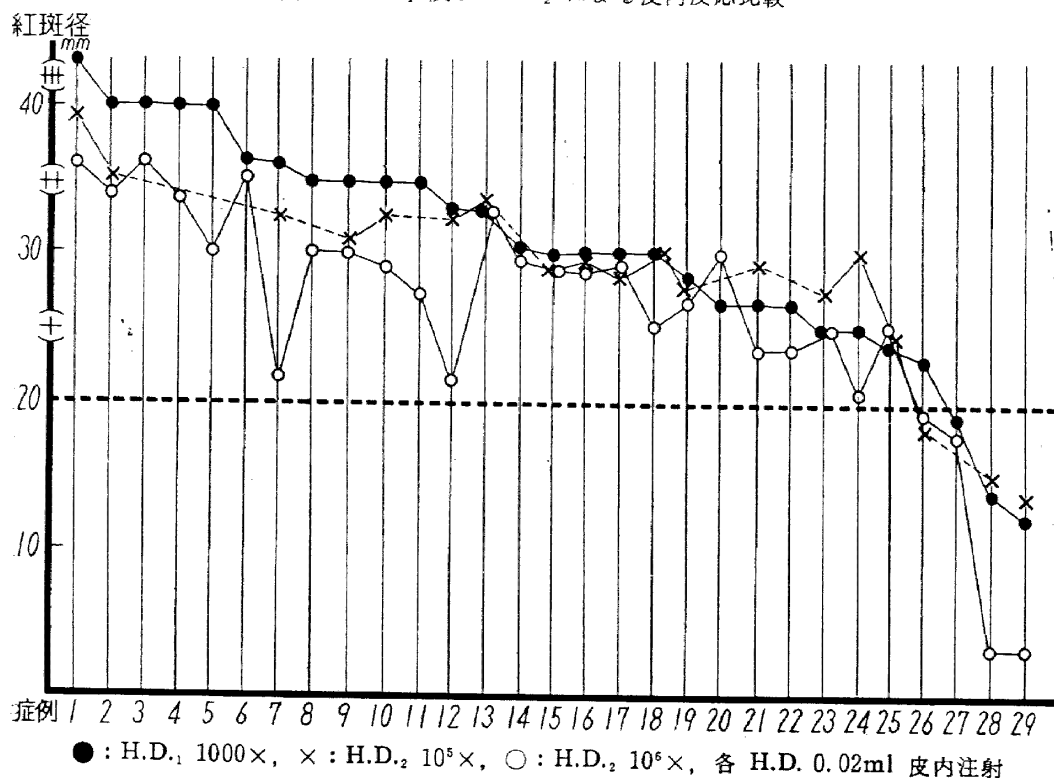
入院喘息児36例及び喘息でない者14例について、皮内反応と Prausnitz-Küstner 反応（以下 P-K 反応と略す）を行いその関係を見た。

喘息児皮内反応陽性群の P-K 反応陽性率は83.3% (25/30), 皮内反応陰性群のそれは16.6% (1/6)であつ

表2 皮内反応と Prausnitz-Küstner 反応

	Prausnitz-Küstner 反応				
	卅	卅	+	-	計
皮内反応	卅	●●●○	●●		10
	卅	●●●○	●●●●	○	13
	+	●	●●●●	●●●●○	14
	-	●		●●●○○○	13
計	13	12	5	20	50

●：気管支喘息児，○：正常人

図1 H.D.₁ 及び H.D.₂ による皮内反応比較

た、両群の P-K 反応陽性率は有意の差がある ($P < 0.05$).

喘息児について、皮内反応と大きさと P-K 反応の強さとの関係を見ると、皮内反応 (++) 以上のものは17例中16例 (93.5%) が P-K 反応 (++) 以上であった。一方皮内反応 (+) のものは13例中4例 (38.8%) が P-K 反応 (++) 以上であり、皮内反応 (++) 以上である群と皮内反応 (+) 群の P-K 反応陽性率が (++) 以上である率には有意の差がある ($P < 0.05$).

喘息でない例の皮内反応陽性群7例中3例は、P-K 反応陰性であった。

4. H.D. 吸入試験の陽性率

入院喘息児のうち5才以上のもの80例に H.D. 吸入試

表3 皮内反応と吸入試験

		皮内反応				
		陽性	疑陽性	陰性	計	
吸入試験	陽性	42 (60.0%)	1 (10.0%)	0	43	(53.7%)
	陰性	28 (40.0%)	4 (90.0%)	5	37	(46.3%)
	計	70	10		80	

吸入試験 (±) のものが1例あったが便宜上 (±) (十) (++) (卅) を一括して吸入試験陽性とした。

験を行った。80例中吸入試験陽性例は43例 (陽性率53.7%) であった。80例中皮内反応陽性例は70例であり、皮内反応陽性群については吸入試験陽性率は60% (42/70) であった。皮内反応陰性例、疑陽性例の吸入試験陽性率は10% (1/10) であった。皮内反応陽性群と非陽性群との吸入試験陽性率の差は有意である ($P < 0.05$).

なおこの皮内反応非陽性群中の吸入試験陽性例1例も H.D.₁ 10⁵ × では疑陽性であったが、H.D.₂ 10⁵ × では皮内反応陽性であった。

5. H.D. 吸入試験誘発症状の強さと皮内反応

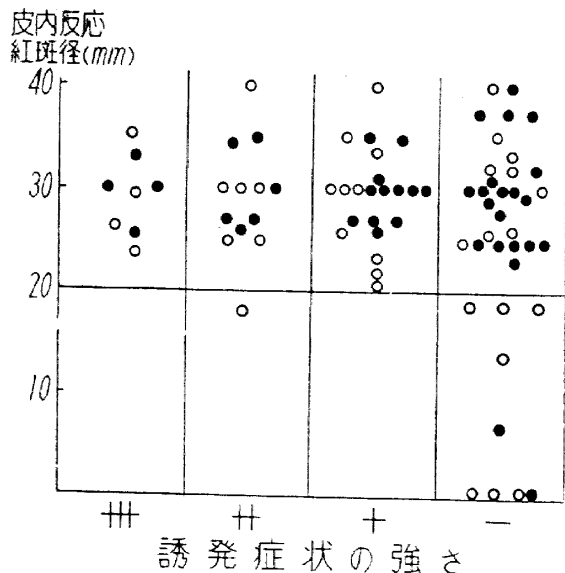
H.D.₂ 吸入試験を行った80例について、皮内反応との関係を見た。

皮内反応20mm以下のものは、10例中1例だけが吸入試験陽性であった。

皮内反応陽性者について見れば、紅斑の大きさと誘発症状の強さとの間に関連は見られなかった。

なお H.D.₁ 10⁵ × を使用したもの43例、H.D.₂ 10⁵ × を使用したものは37例であったが、吸入試験陽性率はそれぞ

図2 H.D. 吸入試験の誘発症状とH.D.皮内反応



(±) が1例あったが便宜上 (十) 群に入れた (●: H.D.₁ による皮内反応, ○: H.D.₂ による皮内反応)

表4 H.D. 吸入試験に用いた判定基準

卅	明らかな呼吸困難が48時間以上つづく
++	明らかな呼吸困難が24時間以上つづく
+	明らかな呼吸困難は12時間以内だが乾性ラ音は12時間以上つづく
±	呼吸困難、肺活量20%の減少は認められないが、吸入中止後数十分で漸次消失するが乾性ラ音は両側につづく (12時間以内)
±	呼吸困難、肺活量20%以上の減少はないが乾性ラ音を局所的に試める
—	呼吸困難、乾性ラ音、肺活量20%以上の減少のどれも無いもの

れ51.2% (22/43), 56.8% (21/37) と差はなかった。誘発症状の強さについて見ても (卅), (++) (十) (一) の順に H.D.₁ は 4/43 (9.5%), 6/43 (14.0%), 12/43 (28.5%), H.D.₂ は 4/37 (13.5%), 7/37 (18.9%), 10/37 (21.9%) と有意の差はない。

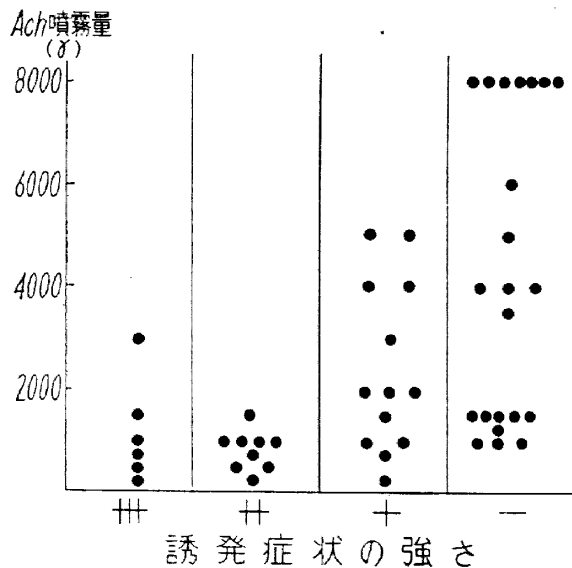
6. H.D. 吸入試験と気管支 A. ch. 感受性

H.D. 吸入試験, A. ch. 吸入試験の両方を行ったもの50例について、両吸入試験の関係を見た。

50例の閾値の平均は $M = 2855$ ($S = 2502$) であった。感受性閾値が平均以下のものは、H.D. 吸入試験陽性群では82.1% (23/28), 同陰性群は 40.9% (9/22) であり、両群には有意の差がある。 ($P < 0.05$)

H.D. 吸入試験陽性群を更に (十), (++) (卅) の三群に分け、その A. ch. 感受性との関係を見ると、(十)

図3 気管支感受性閾値とH D吸入試験の誘発症状の強さ



(土) が1例あったが便宜上(十)群に入れた

群は感受性閾値が平均値より低いものは61.5% (8/13)
で陰性群との間に有意の差はない。しかし(卅), (卅)

群は15例中14例は平均値以下であり、陰性群に比較し明らかに気管支 A. ch. 感受性が高い(閾値が低い)ものが多いといえる。

7. 眼反応と吸入試験

H.D. 吸入試験, 眼反応の両試験を行つたもの33例についてその関係を見た。

表5 眼反応と吸入試験

		吸 入 試 験		
		陽 性	陰 性	計
眼 反 応	陽 性	14	1	15
	陰 性	3	15	18
	計	17	16	33

眼反応陽性群の吸入試験陽性率は93.3% (95%信頼限界99.8%~68%)であつた。眼反応陰性群の吸入試験陽性率は15.2% (3/18)であつて、両群の陽性率は有意の差がある。(P<0.05)

8. 気管支受動感作試験

症例1. 10才♂ (B血清供給者)

表6 気管支受動感作試験

		症例1	症例2	症例3	症例4
H. D. 皮内反応		卅	—	—	卅
H.D. P-K 反応		卅	—	—	卅
A. ch 感受性閾値		1250γ	3000γ	1000γ	1000γ
H.D. 吸入試験		—	—	—	—
吸入(受動感作)に使用した血清供給者の所見	A血清 皮内反応(卅) P-K 反応(卅) A. ch. 閾値 250γ 吸入試験(卅)	A血清 吸入後 H D吸入試験 +	A血清 吸入後 H.D. 吸入試験 卅	A血清 吸入後 H D吸入試験 + 4月28日	
	B血清 皮内反応(卅) P-K 反応(卅) A. ch. 閾値 1250γ 吸入試験(—)			B血清 吸入後 H.D. 吸入試験 — 4月2日	
	C血清 症例4の血清				自己血清 吸入後 H.D. 吸入試験 +

H.D. 皮内反応(+)、P-K 反応(+)、H.D. 吸入試験陰性、気管支 A. ch. 閾値1500 γ 、入院中もたびたび発作をおこしている。

A ag.-ab. Complex 3 ml 吸入、吸入開始後25分で乾性ラ音を聴取した。この乾性ラ音は吸入中止後10分位で消失したが、吸入中止後30分して再び H.D.₂ 10³ 倍 2 ml を吸入させたところ、15分で両背部に再び乾性ラ音を聴取した。この乾性ラ音は十数時間持続した。

1週間後 H.D.₂ 10³ 倍 1.5ml 吸入で呼吸困難を来したので、ボスミンを注射し呼吸困難は消失したが乾性ラ音は2日間持続した。

症例2. 13才♀

H.D. 皮内反応陰性 P-K 反応陰性、吸入試験陰性、気管支 A. ch. 閾値3000 γ 、入院中はあまり発作をおこしていない。

A ag.-ab. Complex を吸入、吸入開始後約30分で乾性ラ音を聴取した。この乾性ラ音は数分間で消失したが、30分後再び H.D.₂ 10³ 倍 1.5ml を吸入させると乾性ラ音を生じ12時間以上持続した。

1週間後 H.D.₂ 10³ 倍 1.5ml 吸入で両背部に乾性ラ音聴取、夜半から起坐呼吸を呈した。対症療法で起坐呼吸はなくなつたが、呼吸困難は1日づき漸次消失した。

40日、70日後に再び H.D.₂ 10³ 倍 3 cc の吸入を行つたが、乾性ラ音をそれぞれ数時間、1時間呈したのみであつた。

症例3. 6才♂

H.D. 皮内反応陰性、P-K 反応陰性、H.D. 吸入試験陰性、気管支 A. ch. 感受性閾値1000 γ 、入院中は全く発作をおこしていない。

先ず B ag.-ab. Complex 3 ml を吸入させたが反応はなかつた。〔乾性ラ音(—)、肺活量(T.V.C.) 1450→1400、1秒肺活量(F.E.V.₁) 1190→1110〕。吸入中止後40分 H.D.₂ 10³ 倍 3 ml を吸入させたがやはり変化はなかつた。〔TV.C. 1,300→1,320, F.E.V.₁ 1080→1000, 乾性ラ音(—)〕。2日後 H.D.₂ 10³ × 3 ml を吸入させたがやはり著変はなかつた。〔TV.C. 1420→1300, F.E.V.₁ 1150→1010, 右胸部の一部に軽度の乾性ラ音を時々聴取した〕。

このように B ag.-ab. Complex の吸入では変化なかつたにかかわらず4週後 A ag.-ab. Complex により明らかに変化を来すようになっている。すなわち B ag.-ab. Complex 吸入4週後、この B ag.-ab. Complex の

影響がのこつていないことをたしかめるため、H.D.₂ 10³ 倍 3 ml を吸入させたが変化は見られなかつた。翌日 A ag.-ab. Complex 3 ml を吸入させたが F.E.V.₁ 980→680以外には変化はなかつた。しかし30分後 H.D.₂ 10³ 倍 3 ml を吸入させると著明な肺活量の減少、乾性ラ音を聴取し、このラ音は十数時間続いている。

症例4. 6才♂

H.D. 皮内反応陽性、P-K 反応陽性、H.D. 吸入試験陰性、気管支 A. ch. 感受性閾値1000 γ 、入院中は発作をおこしていない。

吸入試験陰性のこの症例に、この患児自身の血清(P-K 反応(+))を含んでいる C ag.-ab. Complex 3 ml を吸入させたが著変はなかつた。〔T.V.C. 1500→1350, F.E.V.₁ 1180→1080, 乾性ラ音(—)〕。吸入中止後50分して H.D.₂ 10³ 倍 3 ml を吸入させたところ、十数時間続く乾性ラ音と、著明な肺活量の減少を来した。

考 按

1. 気管支喘息発症には、遺伝的素質、体質的要因が大きく関与しており、その方面にも注意は向けなければならないが、アレルギーの発見にも努力し、それが証明された場合アレルギーに対する処置は是非行なわねばなるまい。現在まず行なわれているアレルギー推定のスクリーニングテストは詳細な病歴の聴取及び皮膚反応である。

皮膚反応の信頼性が比較的うすいとされている食餌性アレルギーは²⁴⁾、母親、家族の注意次第では見つけ得る可能性があることはよく経験するところである。これに対し吸入性アレルギーである室内塵の場合には、問診によりある程度の推定は出来るとするものもあるが、その推定は食餌性の場合のように明らかではない。しかし吸入性アレルギーの場合、皮膚反応は比較的信頼性がある⁶⁾とされており、私の成績でも皮内反応と吸入試験とはかなりの関連性を示している。このように皮内反応がスクリーニングテストとして有用な手段であることはわれわれにとつては好都合なことである。しかし正常人のかかなりの数に、又吸入試験陰性者にもかなりの皮内反応陽性者が見られるので(吸入試験の結果が全部臨床症状と一致するとは限らないが)、臨床症状とよく一致するより特異性の高い皮内反応抗原の精製が望まれるわけである。

合屋も酸抽出法を用いて、強い症状誘発力を有しているにかかわらず、皮内反応は H.D.₁ 及び H.D.₂ より低率に出る室内塵エキスを抽出した²⁶⁾²⁹⁾。私は H.D.₁ 及び H.D.₂ を用いて皮内反応を行つたが、殆んど同一の成績

であつて、吸入試験陰性者に両 H.D. と同様に多くの皮内反応陽性を呈している。

このように皮内反応の特異性、臨床症状との不一致を論ずる時、注意しなければならないのは、皮内反応の非特異的刺戟ということである。その疾患の既応を有しないものの皮内反応は P-K 反応と必ずしも平行しないとするものもあるが²⁸⁾、喘息枯草熱等の患者では皮内反応と P-K 反応とはかなりよく平行するとされている^{23) 28) 29)}。私の成績でも皮内反応と P-K 反応とはかなりよく平行しており、この皮内反応の紅斑は非特異的なものは少いと考えてよからう。

このように P-K 反応とよく平行し、血中レアギンの存在をあらわしている皮内反応と臨床症状の不一致があるということは、症状発現抗原と皮内反応抗原は別のものでないかという可能性も考えられ、抗原精製の面からの検討も必要であろう。

2. しかし皮内反応と臨床症状、吸入試験の不一致ということは、抗原側ばかりでなくむしろ生体側の感作状態、反応準備状態をぬきにしては考えられないと思われるのでこの点についても検討をこころみた。

現在アレルギーの吸入試験は、喘息の場合ショック臓器にアレルギーを直接作用させるのであるから、アレルギー確認の方法としては最も信頼性があるものとされている^{12)~18)}。私の成績でも皮内反応はこの吸入試験のスクリーニングテストとなりうるものと考えられるが、皮内反応陽性者に関してはその反応の強さと誘発症状とは関係なく、皮内反応陽性者にも吸入試験陰性者がかなりある。私は喘息でないもの(皮内反応陽性、P-K 反応陽性)については4例しか H.D. 吸入試験を行っていないが、いずれも陰性であつた。このように正常人まで入れると皮内反応陽性で吸入試験陰性のものは、かなりの数にのぼると考えられるのでこの点につき検討を加えよう。

(1). 気管支喘息患者では気管支 A. ch. 感受性が高くなっていることは多くの人がのべている^{17) 30) 31)}。Tiffeneau は A. ch. 感受性が喘息発作出現の基礎的要因としており³²⁾、滝野もショック臓器の副交感神経緊張こそアレルギー反応出現には欠かせないものだとのべている³³⁾。

A. ch. 感受性の亢進が喘息発作の原因か結果かということに関しては問題がのこるが、H.D. 吸入試験陰性群には A. ch. 感受性低いものが多く、H.D. 吸入試験陽性群では A. ch. 感受性の高いものが多い。特に誘発症状の強いものでは、すべて A. ch. 感受性は高く、気管支が過

敏状態にあることを示している。又 H.D. 吸入試験陽性例についても、初回の吸入試験で陰性であつたにかかわらず、2回目の吸入試験で陽性となつたものが2例ある。逆に入院時陽性であつたものが、減感作療法を行なわないのに退院時陰性となつたものも1例あつた。わずかな例数ではあるが、このような例からも生体側の条件の変化が吸入試験を左右する場合があることが想像される。このような生体側の条件を、自律神経毒の負荷という人工的手段によつて変化を与えてやれば、吸入試験陰性であつたものが陽性になる場合も経験している³⁴⁾。久徳らも自律神経毒負荷について同様の成績を発表している³⁵⁾。

これらの事実からも、気管支 A. ch. 感受性であらわされる生体側の条件や、その他いろいろの因子が、吸入試験、ひいては抗原抗体反応でおこっている喘息症状に大きく関与していることが考えられる。

(2). しかしながら皮内反応、P-K 反応共に陽性で気管支 A. ch. 感受性が高く、入院中もよく喘息発作をおこしており、反応準備状態とていもうものがととのつているに、度重なる吸入試験に陰性のものもある。このようにいろいろの誘因原因で喘息発作がおこり易いの、H.D. 吸入で誘発されないということは、皮内反応、P-K 反応が陽性であつてもショック臓器ではアレルギー反応がおこっていないのではないかと想像される。

このような例に A ag-ab. Complex を吸入させたところ、喘息をおこすことが出来、次いで H.D. を吸入させたところ症状は更にはつきりした。

皮内反応陰性、P-K 反応陰性者についても同様に喘息をおこすことが出来た。

C ag-ab. Complex 吸入でははつきりと誘発は出来なかつたが、次いで H.D. を吸入させれば症状ははつきりと出た。

これは A 血清、C 血清中に H.D. と反応する抗体があり、吸入されて一種の受働感作の状態になり、吸入されたショック臓器を場として H.D. と反応をおこし症状を呈しているのであろう。

あるものは H.D. 吸入だけで症状がおこり、あるものは気管支 A. ch. 強く、他の原因、誘因でひんばんに喘息をおこしているにかかわらず、H.D. のみならず血清(抗体)をも吸入させねば反応がおこらない。この相違は、皮内反応、P-K 反応は同程度あるいは強くとも、ショック臓器の感作の程度が弱かつたことによるものではないかと想像される。このショック臓器の抗体量の差(感作の強さの差)で症状の有無、強弱を生じうることは、

血清を吸入させ抗体量を増やしてやれば、容易に誘発可能となることから明らかであろう。

このような事実からも、皮内反応陽性にかかわらず吸入試験陰性のものには、症状を呈するに十分な抗体がショック臓器に存在しない例もあるのであらうと想像される。

その点眼反応は気管支粘膜と同じ粘膜の反応であるという点で、本反応陽性の時は高い確率で吸入試験陽性といえるのであらう。勿論眼反応に用いる H.D. の濃度は考慮に入れなければならない。

(3) A 血清, B 血清とも同程度の皮内反応陽性, P-K 反応陽性であるにかかわらず, 症例 8 に対し B 血清では受動感作出来ず, A 血清では可能であつた。B 血清供給者が吸入試験陰性者であつたところから, B 血清中には症状をおこすに必要な因子が欠けていたのか, アレルギー反応を阻止する因子があつたのか, あるいは偶然の結果にすぎなかつたのか, 今後なお検討を加えたい。

このように H.D. 吸入試験に関する因子として, ショック臓器の感作の程度, 気管支 A. ch. 感受性をとりあげた。しかしこれは発症に必要な絶対的な程度があるわけではなく, 両者のいろいろな組合せが症状発現に大きく関与しているのであらう。

私は生体側の過敏状態, 喘息準備状態の指標として気管支 A. ch. 感受性だけをとりあげて来た。喘息発症に必要な生体の過敏状態を気管支 A. ch. 感受性はよくあらわしているとしても, すべてをあらわしているとは考えられず, 心理的因子, 内分泌的因子等に対する考慮も必要であらう。

この際注意しなければならないことは, 血清噴霧で受動感作することは出来たが, この感作が永続的なものになりはしないかということである。しかし症例 2 にも示したように, この感作は 1 カ月, 2 カ月と経過につれて弱くなつていた。皮膚受動感作の際と同様遠からず消失するのであらう。

又血清肝炎等感染の問題にも注意をはらわなければならないが, 血清供給者の既応歴, 肝機能等の検討(特にトランスアミラーゼ)を行つておれば問題は少ないと考えられる³⁶⁾。

3. 最後に吸入試験自体の検討を加えよう

(1). まず問題となるのはすべての検査法について共通のことであるが, 対象が子供であるということである。しかし私の経験では 6 才以上の子供なら, 集団生活にもなれ, 検査の目的を説明すればむしろ協力的態度をとってくれるので本試験を行うのに支障はなかつた。

(2). H.D. の吸入試験は患者にかなりの負担を与えることもあり, 又危険をともなうこともあると報告されており必ずしも好ましいものではない。それで食道内圧の変化³⁷⁾, 1 秒肺活量の変化などを見て, 患者に与える苦痛を少なくして誘発の有無を判定する方法もとられている。私は吸入試験の陽性陰性だけでなく, 治療効果の判定, 喘息発症の機構分析の手段として用いるために, 明らかに呼吸困難が来るまで吸入をつづけた。吸入試験陽性となるような症例では, 呼吸困難を見る前に 1 秒肺活量の減少傾向, 次いで乾性ラ音を右胸部, 左胸部の順に聴取し, その後著明な肺活量の減少, 呼吸困難がくる。であるから原因抗原推定のためだけにならば, 1 秒肺活量の減少, 胸部の乾性ラ音等を判定基準とすれば, 患者に殆んど苦痛を与えないでよい。多少の例外はあるにしても, 吸入による変化が早く来るものほど以後も強いようであるので, それをもつて判定基準にすることも出来る。

(3) H.D. 吸入試験にとつて一番大切なことは, 本試験でおこる喘息症状が純粹にアレルギー反応によるものかどうかということである。

H.D. 吸入試験についてはこれまで報告もあり, 気管支テストとして信頼性があるものとされているが^{13)~19)}, 気管支過敏性が高く心理的状态が不安定な喘息児に, 濃厚な抗原を不自然な型で吸入させることは, アレルギー反応よりもむしろ心理的影響, 非特異刺激で喘息症状がおこるのでないかということも考慮に入れなければならぬ。しかし私は次のような事実から, H.D. 吸入試験でおこる喘息症状はやはりアレルギー反応が主役であると考える。

すなわち i) H.D 吸入試験の前又は後に対照液の吸入を行つたが 1 例も陽性例はなかつた。ii) 何等かの感作の結果を示す皮内反応が陰性であるものは, 気管支過敏性が高いにかかわらず吸入試験陰性であるものが多い。iii) 誘発反応が, H.D. 中のヒスタミンや A. ch. 様物質によるものでないかということも考えられるが, A. ch. 感受性が高いにかかわらず吸入試験陰性例は多くある。iv) 何よりも確実な証明は, 気管支受動感作の事実であらう。

(4). このように H.D. 吸入試験をアレルギー反応にもとづくものとしてよいとしても, この結果をたゞちに臨床的原因に結びつけることには検討を要すると思う。

Duchaine 等は多種の花粉に誘発試験陽性を呈した花粉症患者のうち, *Artemisia vulgaris* で誘発試験陽性のもの 57 例の経過を追求したが, *Artemisia vulgaris* の花

粉の季節に症状を呈したものは17例にすぎなかったと報告している³⁸⁾。

Juhlin Dannfelt, Ryssyng³⁷⁾は吸入試験陽性者を, clinical sensitivity がある集団と吸入試験は陽性だが clinical sensitivity がない集団, すなわち subclinical グループに分けている。

この subclinical のグループにぞくするものが, 私の H.D. 吸入試験陽性者に入つておる可能性も考えなければならぬ。

(5). 最後に吸入方法自体は, H.D., A. ch. 共に原始的な方法であり, 噴霧量と気管支作用量には大きなへだたがあり, この点改良を加えなければならない。

結 論

九大小児科受診の気管支喘息児につき皮内反応, 眼反応, P-K 反応, A. ch. 吸入試験, H.D. 吸入試験を行つて次の結果を得た。

1). 気管支喘息児 153名 (外来の一部及び入院児) の H.D. 皮内反応陽性率は78.4%であつた。

2). 皮内反応陽性群, 陰性群の吸入試験陽性率には有意の差があり, 皮内反応は原因抗原推定のスクリーニングテストとして有用である。

3). 皮内反応と P-K 反応の結果は比較的良好に平行した。

4). 皮内反応陽性者については, 皮内反応の強さと誘発症状の強さには関係がなかった。

5). 吸入試験陽性群は同陰性群にくらべ, 気管支 A. ch. 感受性が高いものの比率が多い。又, 吸入試験の誘発症状が強いもの ((廿) 以上のもの) はすべて気管支 A. ch. 感受性が強かつた。

6). H.D.₂ 200×を使用して眼反応陽性のものは, 15例中14例吸入試験陽性であつた。

7). 皮内反応, P-K 反応, 吸入試験すべて陰性の例及び皮内反応, P-K 反応は陽性であるが吸入試験陰性の例に, P-K 反応陽性血清で気管支受動感作することが出来た。

以上のような事実から, H.D. 吸入試験で起る反応はアレルギー反応が主役であると考えられる。そしてショック臓器の感作の程度というものが, 症状の発現を左右する最も大切な条件と考えられるが, 抗原抗体反応以外の生体側の条件にも大きく左右される。

皮内反応と吸入試験の結果の不一致ということも, 皮膚とショック臓器の感作の相違ということの他に, 気管支 A. ch. 感受性を一つの指標としてあらわした生体側

の条件も大きく関与していると思われる。

H.D. 吸入試験で得たこのような結果は, 自然界の気管支喘息 (人工的喘息に対して) についても, 抗原抗体反応が関与している場合にはある程度適用出来るものとする。

(終りに, 御指導, 御校閲戴いた恩師永山徳郎教授, 御指導御鞭撻戴いた恩師遠城寺宗徳九大学長に深く感謝の意を表します。また御教示御協力下さいました, 合屋助教授, 田中講師, 渡辺助手, 藤崎副手に厚く感謝します。同時に室内塵エキスの一部を提供いただいた鳥居薬品株式会社に厚く御礼申し上げます。なお本稿の要旨は第67回日本小児科総会アレルギー分科会に発表した。)

文 献

- 1) 遠城寺宗徳他: 小児喘息について, 小児科臨床, 13, 117, 昭35 (1960).
- 2) 遠城寺宗徳他: 小児喘息とアレルギー, 治療, 43, 1697, 昭36 (1961).
- 3) 川上保雄: 気管支喘息の成因, 日本臨床, 17, 395, 昭34 (1959).
- 4) 大島良雄他: 気管支喘息の減感作療法, 胸部疾患, 6, 1121, 昭37 (1962).
- 5) 松村竜雄: 小児気管支喘息の特異的減感作療法, 日本医事新報, (2004), 14, 昭37 (1962).
- 6) Sherman, W.B.: Diagnostic Method of Allergic Disease, Am. J. of Med., 20, 203, 1956.
- 7) Fontana, K.J., et al.: Observation on the Specificity of the Skin Test, J. Allergy, 34, 348, 1963.
- 8) Conell, J.T., and Sherman, W.B.: Skin Sensitizing Antibody. Relationship of the Skin sensitizing Antibody to Symptoms, J. Allergy, 34, 409, 1964.
- 9) Tuft, L.: Clinical Allergy, LEA FEBIGER. Philadelphia, 1949.
- 10) Schmidt, H.: Allergie, ein Immunologische Problem, Monatschrift für Kinderheilk., 105, 401, 1957.
- 11) Jensen, T.S., and Kristensen, K.H.: In-Vitro Fixation of Skin Sensitizing Antibody to Skin Cells and Mesenchymal Tissue, Acta Allergol., 15, 202, 1960.
- 12) Stevans, F.A.: A Comparison of Pulmonary and Dermal Sensitivity to Inhaled Substance, J. Allergy, 5, 287, 1934.
- 13) Harris, L.H.: Experimental Reproduction of Respiratory Mold Allergy, J. Allergy, 12, 279, 1940.
- 14) Schiller, I.W., and Lowell, F.C.: Inhaled

- Test as a Diagnostic Allergy, *J. Allergy*, 23, 234, 1952.
- 15) Colldahl, H.: A Study of Provocation Tests on Patients with Bronchial Asthma, The Reliability of Provocation Test Performed Different Conditions, *Acta Allergol.*, 5, 133, 1952.
 - 16) Hajos, M.K.: A Comparative Study of Skin Tests and Bronchial Tests with Bacterial Solutions in Infective Bronchial Asthma, *Acta Allergol.*, 15, 517, 1960.
 - 17) 牧野莊平：気管支喘息における吸入試験の研究, *アレルギー*, 13, 24, 昭39 (1964).
 - 18) Fagerberg, E.: The Prevalence of Dust Allergy in Bronchial Asthma and the Importance of Carrying out Provocations Tests, even when Skin Test reveals Negative Result, *Acta Allergol.*, 15, 449, 1960.
 - 19) 田中一他：減感作療法の検討・治療成績, 第12回日本アレルギー総会, 東京, 昭38 (1962).
 - 20) Boatner, C.H. et al.: Studies of Antigens. The Preparation of Purified House Dust Extract, *J. Allergy*, 17, 177, 1940.
 - 21) 松村竜雄他：小児気管支喘息のアレルゲンと特異的療法, *小児科臨床*, 13, 124, 昭35 (1960).
 - 22) 石崎達：即時皮内反応, 陽性判定基準を中心として, *アレルギー*, 12, 14, 昭38 (1963).
 - 23) Vaughan, W.T., Black, J. H.: Practice of Allergy, Moscovy Company, St. Louis, 1954, 184.
 - 24) Markow, H., et al.: Importance of Food in Patients as Determined by Skin Testing and Intentional Feeding, *J.A.M.A.*, 144, 990, 1950.
 - 25) 小野寺直助, 沢田藤一郎：喘息吸入器アストールに就て, *耳鼻咽喉科*, 1, 447, 昭3 (1928).
 - 26) 合屋長英他：室内塵皮内反応抗原の分析, *臨床内科小児科*, 19, 159, 昭38 (1963).
 - 27) 合屋長英他：アレルギーエキス精製の問題, *アレルギー*, 13, 251, 昭39 (1964).
 - 28) Linbald, J.H., and Farr, R.S.: The Incidence of Positive Intradermal Reaction and the Demonstration of Skin Sensitizing Antibody to Extracts of Ragweed and Dust in Humans without History of Rhinitis or Asthma, *J. Allergy*, 32, 392, 1961.
 - 29) Conell, J.T., and Sherman, W.B.: Skin Sensitizing Antibody Titer, *J. Allergy*, 35, 169, 1964.
 - 30) 楠五郎：気管支喘息, *日本内科学会雑誌*, 29, 475, 昭16 (1941).
 - 31) 滝野増市：自律神経調節理論と気管支喘息, *診断と治療社*, 昭32 (1957).
 - 32) Tiffeneau, R.: Asthma et Emphyseme, Definition-Mesures-Relation, *Int. Arch. Allergy.*, 16, 305, 1960.
 - 33) 滝野増市：アレルギーと喘息, *総合臨床*, 13, 208, 昭39 (1964).
 - 34) 永山徳郎他：注射量の問題ほか, 室内塵エキスによる喘息誘発, *アレルギー*, 12, 197, 昭38 (1963).
 - 35) 久徳重盛他：小児気管支喘息の誘発試験, *小児科診療*, 26, 592, 昭38 (1963).
 - 36) Bang, N.U., et al.: Detection of Hepatitis Carriers by Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase Activity, *J.A.M.A.*, 176, 2303, 1959.
 - 37) Colldahl, H., et al.: Studies of Registration of Provocation Tests for the Etiological Diagnosis of Bronchial Asthma, *Acta Allergol.*, 15, 395, 1960.
 - 38) Duchaine, P.J., et Spapen, R.: L allergie respiratoire au Pollen des Composees en Europe, etude par les epreuves de provocation, *Transact. Colleg. int. Allerg.*, 4th Symp., Rome 1959, *Int. Arch. Allergy*, 18, 121, 1961.
 - 39) Ryssing, E.: Allergy to horse Dander in Asthmatic Children. A Follow-up Study of the Effect of Treatment with Horse Dander Extract, *Acta Allergol.*, 15, 315, 1960.

The Relationship of House Dust Allergy to Bronchial Asthma in Children

1. Some note on the role of house dust allergy

Ken-ichiro Matsuda

Department of Pediatrics (Director: Prof. T. Nagayama), Faculty
of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

The intracutaneous test, ophthalmic test, P-K reaction, inhalation challenge (I.C.) with house dust extract (H.D.) and bronchial sensitivity test to acetylcholine (A. ch.) were carried out in asthmatic children with a view of ascertaining the relationship of skin test to result of I.C. and elucidating from a few different angles the mechanism of bronchial asthma.

The incidence of skin test was significantly different between the asthmatic children and the normal children and found to keep place in its variation with that of P-K reaction. Furthermore 43% of 70 asthmatic children with positive skin test showed asthmatic response to I.C. and 1 of 10 asthmatic children with nonpositive skin test did. These results appear to prove helpfulness of skin test as specific information for antigens.

It is to be admitted, however, that many asthmatic children with positive skin test showed negative response to I.C., that intensity of skin test is not invariably correlated to severity of asthmatic symptom in I.C. and that bronchial sensitivity to A. ch. is better indicative to severity of asthmatic response to I.C.. Asthmatic children, who showed positive P-K reaction, high sensitivity to A. ch. and yet negative response to I.C., could be sensitized in their shock-organs by inhalation of serum from asthmatic children who showed positive P-K reaction. These ascertained facts suggest that I.C. in which an antigen-antibody reaction plays a leading role and the presence of sensitized shock-organ may be an indispensable factor, is likely to be largely affected by some vital conditions as well.

These results may be regarded as throwing some light on mechanism of bronchial asthma.

The Relationship of house Dust Allergy to Bronchial Asthma in Children

2. The studies of hyposensitization with house dust

Ken-ichiro Matsuda

Department of Pediatrics (Director: T. Nagayama), Faculty of
Medicine, Kyushu University, Fukuoka

Hyposensitization therapy with house dust extract (H.D.) were carried out in asthmatic children, and the changes by the treatment in skin reaction, in inhalation challenge with H.D. (I.C.) and in bronchial sensitivity to acetylcholine (A. ch.), the production of blocking antibody (B.A.B.) and the clinical response were studied.

Skin reaction was diminished exclusively in the limited skin area where H.D. had been injected.

The production of B.A.B. was observed in 26 of 30 cases and neither the decrease of response to I.C. nor clinical response were demonstrably related to the production of B.A.B.

The improvement of asthmatic symptom in I.C. after the treatment had little or nothing to do with the change in bronchial sensitivity to A. ch. and was observed in 12 of 16 cases, who had received both hyposensitization and psychosomatic therapy, and in 1 of 6 cases, who had received only latter. These facts support that the improvement of asthmatic symptom in I.C. is due to the specific effect of hyposensitization.

But it actually happened not infrequently that asthmatic children, who had received hyposensitization and became to show merely negligible response to such severe I.C., recur shortly after their trial return home and not always show satisfactory response after discharge from the hospital. So, treatments of asthma should be employed in a view of many factors.