

慢性閉塞性肺疾患に関する免疫学的研究

京都大学結核胸部疾患研究所 内科学第二

大 島 駿 作

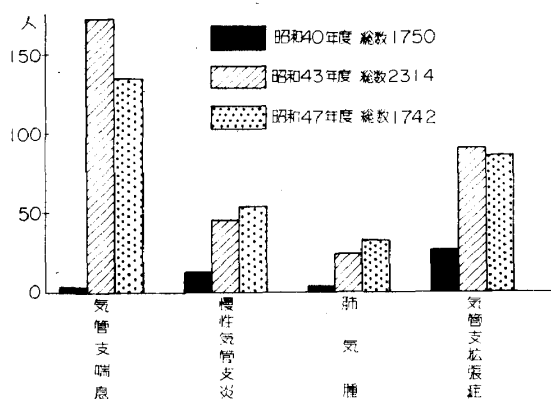
慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary diseases 略称 COPD) とは気管支喘息、肺気腫および慢性気管支炎を含む疾患群につけられた名称である。これらの疾患は何れも慢性の気道閉塞を特徴とし、且つ2者あるいは3者の疾患が屢々合併しているため、1964年BurrowとFletcherがいわゆる American emphysemaとEnglish bronchitisについて論争し、両者が略同一の疾患を指すことが明らかとなつて以来、言葉の混乱を避けるため American Thoracic Society のとりきめに従つて COPD と呼ばれるようになった。元来、COPD は欧米、特に英国においては死亡率の高い疾患として有名であるが、最近本邦においても次第にその患者数が増加しているように思われる。第1図は本院外来で受診した COPD 新患者数を昭和40年度、43年度および47年度の3年度に亘つて集計したものである。即ち昭和40年度には外来新患の僅か2.5%に過ぎなかった COPD 患者が

昭和47年度には全体の18%強を占めるに至つた。この原因としては、本研究所が昭和42年にその名称を「結核研究所」から「結核胸部疾患研究所」と改め、新らしく「喘息外来」、「気管支拡張外来」、「慢性せき・たん外来」などの特殊外来を設けたことが主因と考えられるが、一方最近になって大気汚染の問題に関連して医師および患者の自覚が急速に高まって来たことも COPD 患者数を増加させた一因と思われる。

我々はこれらの患者について臨床免疫学的立場から COPD の成因、特徴を明らかにするため以下に述べるような種々の検査を行なつて来た。即ち、第1表は検査対象とした83例の COPD と56例の対照群との分類を示すもので、表の如く COPD を As (アトピー型気管支喘息)、Pe (肺気腫)、Cb (慢性気管支炎)、Be (広汎な気管支拡張症) の4群に分け、対照群としては Pf (肺線維症)、Si (珪肺症)、Tb (肺結核症) および必要に応じて N (健康者) の4群を設けた。これらの各群について血清蛋白分画、免疫グロブリン (IgM, IgA, IgG)、抗肺抗体、RA テスト、ツベルクリン反応、Middlebrook-Dubos 赤血球凝集反応、末梢血 T リンパ球、血清 α_1 antitrypsin などの測定を行なった。

1) 血清 γ グロブリン

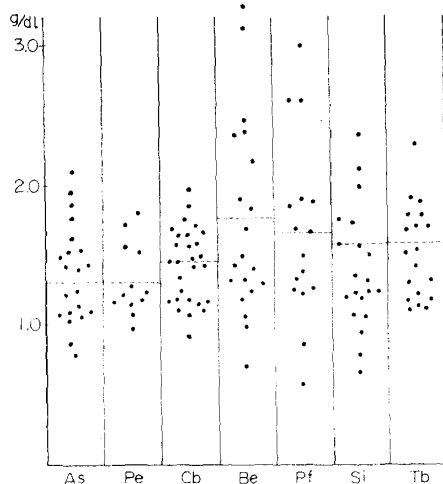
セルローズアセテート膜電気泳動法により血清 γ グロブリンを測定した。その成績を第2図に示したが、COPD 群においては Be 群に高値を示す症例が最も多く、1.5 g/dl 以上の高値のものが50%に達し、Cb がこれに次いで高かったが、一方 As および Pe の両群では一般に



第1図 京大胸部研病院外来における閉塞性肺疾患新患数

第1表 研 究 対 象

略号	疾 患 名	症例数	平均年齢
As	COPD (ぜんそく)	21	42
Pe	COPD (肺気腫又は肺気腫+ぜんそく)	12	60
Cb	COPD (慢性気管支炎を伴うもの)	28	54
Be	COPD (広汎な気管支拡張を認めるもの)	22	46
Pf	肺線維症	16	53
Si	珪肺症	20	62
Tb	肺結核症	20	58

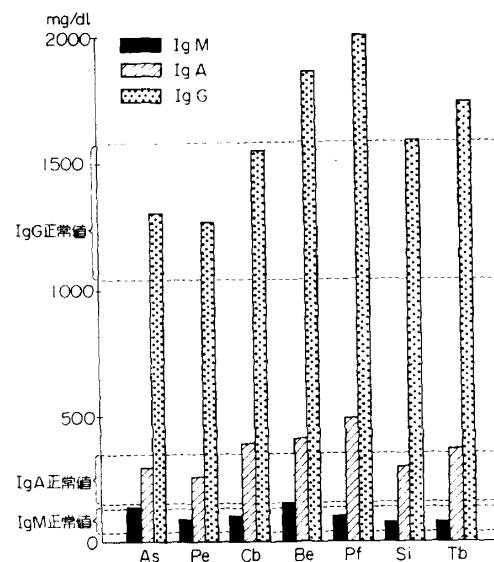


第2図 各種肺疾患における血清γグロブリン測定値

低値であった。対照群では Pf, Si, Tb の3群とも高値の症例が多かった。即ち気道内感染に伴なって血中抗体価の上昇したことが推測されたが、一方先天性低γグロブリン血症と思われる症例を発見することは出来なかった。

2) 血清免疫グロブリン

Hyland 社製の Immunoplate を用いて IgM, IgA および IgG の測定を行なった成績 (各群の平均値) を 第3図 に示した。COPD 群では Be 群に IgM, IgA および IgG の3者について高値が認められ、Cb 群がこれに次いで高かったが、As, Pe 両群では比較的低値であった。対照群である Pf, Si, Tb の3群では何れも IgA および IgG が高値を示した。この傾向は略血清γグロブリンの場合と同様であり、炎症を伴う疾患群に見られる血清抗体の増加と解釈することが出来よう。Be 群における IgM 値の上



第3図 各種胸部疾患における血清免疫グロブリン

昇は新らしい炎症が反覆されているためと推測される。

3) 抗肺抗体

肺疾患の成因の一つとして提唱されているものに自己免疫がある。特に肺に慢性炎症が存在する場合抗体産生組織の機能失調即ち生体免疫機構の恒定性の破綻を来す可能性が太藤¹⁾によって指摘されている。先に Hennes²⁾ は肺抗原を吸着した latex と患者血清による凝集反応を行なって血清抗肺抗体価の測定を行なった。その結果、肺結核の有空洞患者が無空洞患者に比して有意の差で抗肺抗体価が高いことを証明したばかりでなく、肺気腫患者32例中15例についても同抗体価の上昇を認めたと報告した。著者は COPD 患者を軽症 (C0), 中等症 (C1), 重症 (C2) の3群に分けて Hennes の方法で血清抗

第2表 COPD 患者末梢血中Tリンパ球の測定成績

	症例数	リンパ球数 /mm ³	T リ ン パ 球	
			%	数
As	19	2347±554	34±10	838±345
Asを除いた COPD	17	1895±570	20± 6	383±175
対 照 (健康人)	25	1915±550	24± 8	453±198

第3表 各種肺疾患患者における血清 α_1 antitrypsin 測定値 (James 法)

病名	TIC	>2.50	2.375	2.125	1.875	1.625	1.375	1.125	1.0>	計
閉塞性疾患		6	—	3	6	22	13	3	—	53
肺線維症		1	2	2	2	3	—	—	2	12
じん肺		2	1	3	9	6	4	4	1	30
肺結核		5	3	9	10	5	9	—	1	42
肺癌		10	1	2	8	4	1	2	—	28
自発気胸		—	—	—	—	2	2	2	—	6
サルコイドーシス		—	1	—	3	1	1	—	—	6
膠原病		—	—	1	—	1	1	—	—	3
肺化膿症		—	—	—	1	1	—	—	—	2
健 康		31	5	1	1	3	—	—	—	41
計										223

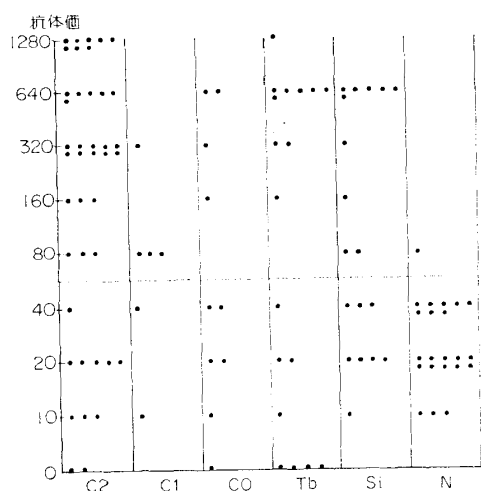
第4表 α_1 antitrypsin 欠損症例

No.	才	性	病 名	血清 α_1 AT 測定値	
				James 法	Eriksson 法
1	68	♂	肺線維症	<1.0	0.75
2	68	♂	肺線維症	<1.0	0.56
3	36	♂	じん肺症	1.0	0.24
4	51	♂	じん肺症	1.125	0.71
5	55	♂	肺結核症	<1.0	0.17
6	58	♂	ぜんそく	1.125	0.73

肺抗体価の測定を行ない第4図に示すような成績を得た。即ち C0, C1 および C2 の3群では何れもN (健康人) 群と比較して高値のものが多かったが, C0, C1, C2 各群の間に明らかな差異が無く, 又対照群である Tb, Si の両群との間にも殆んど差異が認められなかった。即ち COPD の進展度と抗肺抗体価の間には特に関連性を認めなかったが, 一方 COPD の増悪のパターンに悪影響を与える因子として自己抗体の関与を否定することも出来なかった。

4) ツベルクリン反応, Middlebrook-Dubos 赤血球凝集反応 (MD 反応)

第5図に示したように, COPD に属する Pe, Cb および Be の3群については 0.05 γ PPD によるツ反応は健康者群に比し一般に陽性率が低かったが, As 群のツ反応陽性率は健康者群の陽性率と略同様であった。対照群で Tb 群が 100%の陽性率を示したことは当然であったが, Si 群, Pf 群では何れも低い陽性率を認めた。

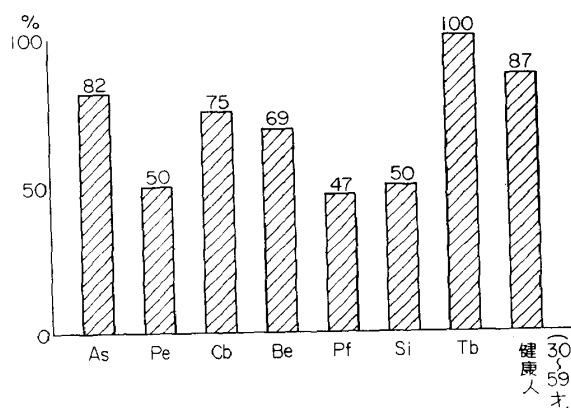


第4図 各症例群における抗肺抗体価 (Hennes 法)

一方 MD 抗体価については各群の間に著明な差異を認めなかったことより, As を除いた COPD 群に見られたツ反応陽性率の低下は, 結核初感染率が低かったためでなく, 初感染後に細胞性免疫が低下するような機作が加わったためと考えられる。従って, 細胞性免疫の状態を詳細に研究するため同免疫と密接な関係にある T リンパ球の測定を行なった。

5) T リンパ球の測定

泉³⁾の方法により COPD 患者について行なった末梢血 T リンパ球の測定成績を第2表に示した。即ち羊赤血球を用いた Active Rosette Test により測定した T リンパ球は As 群において著明に多く, 健康者群がこれに次ぎ, As を除く COPD 群では最も少なかった。Roitt⁴⁾によると T リンパ球は一部 helper cell として体液性抗体産生にも関与するが, 主として細胞性抗体産生に関与すると考えられている。末梢血中の T リンパ球数の減少が直ちに全身の T リンパ球数の減少を意味するとは断言出来ないにしても, As を除く COPD 患者における末梢血 T リンパ球数の減少と, 先に述べたツ反応陽性率の低下は, これらの患者における細胞性免疫反応の低下を示唆しているものと思われる。一方アトピー型気管支喘息患者については他の COPD 患者に見られたような細胞性免疫の低下が認められなかったことより, 肺機能的に



第5図 各種肺疾患患者のツベルクリン反応陽性率 (0.05 γ PPD)

は他の COPD と共通性があるに反して免疫学的には両者の間に著明な差異が認められた。

6) 血清 α_1 antitrypsin (α_1 AT) の測定

1965年 Eriksson⁵⁾ が COPD 患者に先天性 α_1 AT 欠損症が多数認められたと報告して以来, α_1 AT の欠損が COPD の原因の一つであると考えられるようになった。我々は, COPD 患者を中心とする各種呼吸器疾患患者について血清 α_1 AT の値を測定し, 欠損症の検出に努めた。検査方法としては先ず James 法⁶⁾ によってスクリーニングした後, 欠損の疑われる α_1 AT 低値の患者については Eriksson 法⁷⁾ および免疫拡散法を用いて正確に定量した。第3表は James 法による測定成績を示したもので, その内低値を認めた15例中より第4表に示す6例の α_1 AT 欠損症と思われる症例を検出し得た。これらの患者の病名は気管支喘息1例, 肺線維症2例, じん肺症2例, 肺結核症1例で, Eriksson の報告に見られたような肺気腫或いは慢性気管支炎と思われる症例は認められなかった。

以上の如く, As 以外の COPD 患者についての免疫学的検査成績では, ①感染を伴う症例での血中抗体の上昇, ②細胞性免疫反応の低下が認められた。これらの2点について As 群は他の COPD と全く異っているため, 免疫学的には両者は相異した疾患であると思われる。

我々が研究対象とした COPD 症例中には無あるいは低 γ グロブリン血症, 又は α_1 AT 欠

損症のような先天性に欠陥を有するため発病したと思われる症例は含まれていなかった。今後症例数を増せばこのような症例に遭遇する可能性があるにしても、我々の症例の病因としては他の原因を考慮しなければならない。三上⁸⁾は気道における局所免疫として全身性免疫とは independent な免疫機構が存在し、COPD のような慢性疾患との関連性があると指摘している。又 COPD が大気汚染、喫煙、感染あるいは職業などのいわゆる外的因子によって発病することが一般に知られている。今後更に研究を進めてその病因を明らかにすると共に、実地診療上有用な診断方法あるいは治療法を開発したい。

研究成績を要約すると

- 1) Be 群や Cb 群のように明らかな感染が認められる疾患群では血清 γ グロブリンおよび免疫グロブリンが高値で体液性抗体価の上昇が認められた。
- 2) As 群は他の COPD 群 (Pe, Cb, Pe 群) に比しツ反応陽性率が高く、末梢血 T リンパ球数が多かったが、As 以外の COPD 群では両者共低率であり、細胞性免疫反応の低下が認められた。
- 3) Hennes の方法により測定した抗肺抗体価の分布は COPD 群および Tb, Si 両群の間に殆んど差異を認めなかったが、一方健康者群と

比較すると高値を示す症例が多かった。

4) COPD 患者についての血清 α_1 AT の測定成績としては一般的には As 群に比較的低値のものを多数認めたが、明らかな欠損症としては As 群に 1 例、Pf 群に 2 例、Si 群に 2 例、Tb 群に 1 例、計 6 例を検出したのみで、Cb, Pe, Be の 3 群の何れかに属する欠損例は皆無であった。即ち α_1 AT 欠損と COPD との因果関係を明確にすることは出来なかった。

本研究は現在進行中のもので症例数も次第に増加しつつあり、今後更に新知見を得ることが期待される。本研究に当り、内科第 2 部門の諸先生方の御協力に対して厚く謝意を表します。

文 献

- 1) 大藤 真：臨床免疫 2:135, 1970.
- 2) Hennes, A. R. *et al.*: Am. Rev. Resp. Dis., 83: 354. (1961).
- 3) 泉孝英 他：アレルギー, 23:51, 1974.
- 4) Roitt, I. M.: Essential Immunology, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1971.
- 5) Eriksson, S.: Acta Medica Scandinav, Supple., 432, 1965.
- 6) James, K. *et al.*: J. Lab. Clin. Med., 67: 528, 1966.
- 7) 大島駿作：Medicina, 9: 2170, 1972.
- 8) 三上理一郎：Medicina, 9: 2100, 1972.