

原 著

気管支壁における免疫グロブリン (IgA, IgE, IgG) の局在に関する臨床病理学的研究

須 沢 博 一

信州大学医学部第一内科学教室 (主任草間昌三教授)

IMMUNOHISTOLOGICAL LOCALIZATION OF IgA, IgE AND IgG IN HUMAN BRONCHIAL MUCOSA

Hiroichi SUZAWA

Department of Internal Medicine Faculty of Medicine
Shinshu University

(Director: Prof. S. KUSAMA)

Key words: 気管支鏡所見 (bronchoscopic findings)
蛍光抗体法 (immunofluorescent methods)
慢性気管支炎 (chronic bronchitis)
分泌型 IgA (secretory IgA)
血清 IgE (serum IgE)

I. 緒 言

呼吸器系における気道感染防禦機構に関する研究は呼吸器疾患の発病機序を考える上に重要である。従来より咳嗽反射や気管支粘膜の線毛上皮の濾過作用等の物理学的防禦機構については多くの知見が集積されており、又マクロファージの食食機能や細胞免疫、局所および体液性免疫等の免疫学的防禦機構も明らかにされ、さらにリゾチーム、ラクトフェリン、インターフェロン、 α_1 -antitrypsin 等の作用についての新知見もみられる。このうち局所免疫の果たす役割は分泌型 IgA を中心に注目され、喀痰や気管支分泌液における免疫グロブリンの検討は数多くなされているが、気管支壁における蛍光抗体法による組織学的検討は Callera ら¹⁾、Gerber ら²⁾、藤森³⁾、千葉⁴⁾等の研究がみられるにすぎない。一方1966年石坂ら⁵⁾によりレアギンの carrier として発見された IgE はアレルギー疾患の解明に大きな進歩をもたらし、これも粘膜への分泌がみられるとする報告もあるが、しかし IgE の果たす役割については未だ不明な点が多い。慢性気管支炎を中心に各種呼吸器疾患患者を対象として生検

気管支粘膜の肉眼的、組織学的、および IgA, IgE, IgG の局在について検索を行ない、同時に一部症例で血清 IgE 値の測定を行なった。特に慢性気管支炎例では罹病期間と局所免疫グロブリンの関係について検討を加え若干の知見を得たので報告する。

II. 対象と方法

対象は信州大学医学部付属病院第一内科の外来及び入院患者で、気管支鏡検査を施行し、生検可能であった各種呼吸器疾患97例で、その内訳は表1の如く慢性気管支炎24例、乾性気管支炎3例、急性気管支炎2例、気管支拡張症4例、気管支肺炎3例、肺化膿症8例、肺・気管支結核5例、中葉症候群3例、気管支喘息1例、サルコイドーシス4例、肺癌25例、その他15例である。この他に参考として剖検例17例についても検討した。気管支鏡検査施行に当っては、フェノバル、またはオピオイド等による前処置を行なった後、4%キシロカイン約5mlの噴霧により局所麻酔を行ない気管支鏡を直視下に挿入し、内視鏡で炎症の有無を中心に粘膜面を観察した後、気管分岐部より1~1.5cm末梢の右主気管支内側壁より生検を行ない、直径

表 1 気管支鏡下右主気管支生検例

疾 患 名	例数
慢性気管支炎	24
乾性気管支炎	3
急性気管支炎	2
気管支拡張症	4
気管支肺炎	3
肺化膿症	8
肺・気管支結核	5
中葉症候群	3
気管支喘息	1
サルコイドーシス	4
PIE 症候群	2
ハンマンリッチ症候群	1
肋膜肺腫	3
肺癌	25
特発性気管支出血	2
結核腫	2
肺軟骨過誤腫	1
炎症性非特異性腫瘍	1
縦隔腫瘍	2
正 常	1
合 計	97
参考例(剖検)	17

2~4mm の組織片を採取し、ドライアイス・アセトンで -70°C に冷却した n-hexane 内に入れ凍結し、5分後に取り出し同温度に冷却した試験管内に保存した。保存した生検組織片はクリオスタットを用い厚さ 4μ の連続切片を作製し 4°C に冷却したアセトンで5分間固定した後、冷 phosphate-buffer saline (PBS) (pH 7.2) で洗浄し Behringwerke 社製の fluorescein isothiocyanate (FITC) ラベル抗 IgE, 抗 IgG 血清と Hyland 社製の FITC ラベル抗 IgE 血清を夫々重ね、湿箱にて室温で1時間反応させ、冷 PBS で充分洗浄したのち10%グリセリン PBS に封入し蛍光顕微鏡で全視野を観察した。なお抗血清は Sephadex G-25 にて遊離色素を除去して用い、FITC 抗 IgA は Ouchterlony 法にて、その精度のよいことを確認した。対照として阻止法を行なった。参考とした剖検例では末梢気管支の検索も同様の方法で行なった。蛍光顕微鏡の観察に当っては標本の気管支粘膜上皮、基底膜、固有層、粘膜下組織について各免疫グロブリンにおける形質細胞ならびにリンパ球様細胞の胞体内の蛍光を「細胞蛍光」と表現し、その出現の有無と上記細胞を除いた上皮および結合織、基質レベルの

免疫グロブリンによる蛍光の強さを「組織蛍光」とし、その強さについて観察し、記載に当っては特異蛍光を有する細胞1ケにつき・印1ケを、組織の特異蛍光の強さを以下の判定基準に従って記載した。

- ：蛍光が全くみられないもの
- ±：蛍光が軽度に見られるもの
- ＋：蛍光が中等度に見られるもの
- ++：蛍光がやや強くみられるもの
- +++：蛍光が強くみられるもの

また Papanicolaou 染色標本の観察に当っては上皮の萎縮、基底膜の肥厚、炎症性細胞浸潤の程度に注目し、その程度を—～+++で記載した。

一方、血清 IgE 値の測定にあたって、検体は肘静脈より採血後ただちに血清に分離し、測定直前まで -20°C のストッカーに保存し、使用時緩衝液 (pH 7.4 PBS) で11倍に稀釈して測定した。対象となった患者は当科の外来および入院中の各種呼吸器疾患 166例でその内訳は慢性気管支炎28例、乾性気管支炎2例、急性気管支炎2例、気管支拡張症8例、気管支肺炎7例、肺化膿症5例、肺・気管支結核29例、中葉症候群3例、気管支喘息16例、サルコイドーシス10例、PIE 症候群2例、肺癌33例、その他21例である。なおこの内61例は前記気管支生検施行例である。対照としては自覚症状のない当科の医師、看護婦、男・女夫々29名についてであり Pharmacia 社製の IgE test kit による Radioimmunosorbent test (RIST法) で行なった。

Ⅲ. 成 績

A. 各種呼吸器疾患の気管支鏡所見

内視鏡による気管支粘膜所見は小林ら⁶⁾の分類に従い発赤腫張型 (RE), 浮腫型 (E), 発赤型 (R) を炎症型とし、他に萎縮型 (A), 正常型 (N) に分け、分泌物の付着は炎症の程度を知るうえで参考までに記載した。各疾患別の生検部位の粘膜所見は表2の如くである。慢性気管支炎は両側気管支とも広範囲に変化を認めるものが多く、右主気管支の変化でも17/24例 (70.8%) が炎症型に相当し、乾性気管支炎2/3例、急性気管支炎2/2例、気管支拡張症3/4例、肺化膿症4/8例、肺・気管支結核4/5例、中葉症候群1/3例、サルコイドーシス2/4例、PIE 症候群1/2例、肺癌17/28例 (68%) が炎症型に相当した。なお気管支拡張症、肺化膿症、中葉症候群等では大部分が病巣の存在する区域気管支入口部に異常所見を認め右主気管支粘

表 2 右主気管支・生検部位の内視鏡所見別頻度

疾患名 内視鏡所見	慢性 気管支 炎	乾性 気管支 炎	急性 気管支 炎	気管 支拡張 症	気管 支肺炎	肺 化 膿 症	肺・ 気管 支結核	中 葉 症 候 群	気 管 支 喘 息	サル コイ ド・ シス	P I E 症 候 群	肋 膜 肝 腫	肺 癌	そ の 他	合 計
	炎症型 発赤腫脹型 浮腫型 発赤型 萎縮型 正常型														
炎症型	8	1	1	1			4	1		2			4		22
浮腫型	7	1	1	1		4							7	3	24
発赤型	2			1							1		6	3	13
萎縮型	4	1		1		3		2	1			2	3	2	19
正常型	3				3	1	1			2	1	1	5	2	19
合 計	24	3	2	4	3	8	5	3	1	4	2	3	25	10	97

膜所見とは必ずしも一致しなかった。また肺癌例では病巣が所属する気管支入口部に腫瘍、狭窄、閉塞等の所見を認めるものが多く、炎症所見も認められた。特に内視鏡的に炎症型に属するものを選んで生検したため高頻度となっている。

B. 組織学的観察

生検組織の Papanicolaou 染色所見では、表 3 の如く上皮の萎縮の程度 (+) 以上のものは 65/94 例 (69.2%)、基底膜の肥厚は 39/94 例 (41.5%)、炎症性細胞浸潤は 89/94 例 (35.1%) にみられた。上皮の萎縮は大部分の症例に認められたが、これは対象の平均年齢が 52.3 才と高令者が大半を占めたためと考えられる。基底膜の肥厚は呼吸器疾患の罹病期間の長い例にその頻度および程度の強い傾向が認められた。細胞浸潤例は細胞蛍光陽性例と比較的良く一致しており、蛍光陽性細胞は形質細胞やリンパ球様細胞が主体であった。次に内視鏡所見との関連では、上皮の萎縮は内視鏡で炎症型とした 58 例中、萎縮の程度 (+) 以上のものは 43 例 (74.1%) であり、萎縮型では 17 例中 11 例 (64.7%)、正常型では 19 例中 11 例 (57.9%) であり、必ず

しも内視鏡所見と組織学的萎縮の程度とは一致しなかった。細胞浸潤については、炎症型 58 例中細胞浸潤 (+) 以上のものは 25 例 (43.1%)、萎縮型 17 例中 4 例 (23.5%)、正常型 19 例中 5 例 (26.3%) であり炎症型に細胞浸潤が多く認められたが、他の型にも認められている。

C. 細胞蛍光の出現頻度

生検気管支粘膜の IgA 細胞蛍光は表 4 の如くであり 97 例中 36 例 (37.1%) にみられ、その細胞蛍光の分布は粘膜固有層および粘膜下組織に 75%、上皮、基底膜側に 25% がみられた。細胞蛍光陽性例を内視鏡的に粘膜所見を炎症型、正常型、萎縮型の 3 群に分けてみると炎症型 25 例 (69.4%)、正常型 7 例 (19.4%)、萎縮型 4 例 (11.2%) となり炎症型に細胞蛍光陽性例が多く、また、IgA 細胞蛍光陽性例を疾患別にみても慢性気管支炎 15/24 例 (62.5%)、気管支拡張症 2/4 例、肺化膿症 3/8 例、中葉症候群 1/3 例、気管支肺炎 1/3 例、乾性気管支炎 1/3 例、サルコイドーシス 3/4 例、肺癌 7/25 例等であり気道感染例に IgA 細胞蛍光陽性例が多くみられた。IgE 細胞蛍光は 97 例中 34 例 (35.1%)

表 3 内視鏡所見と組織の対比

主な組織所見 内視鏡所見	上皮の萎縮					基底膜の肥厚					炎症性 細胞浸潤				
	卅	卅	+	±	-	卅	卅	+	±	-	卅	卅	+	±	-
炎症型	1	18	24	10	5	1	7	19	26	5	1	6	18	22	11
萎縮型	1	5	5	3	3	0	1	7	5	4	0	0	4	7	6
正常型	1	1	9	5	3	0	0	4	10	5	0	3	2	10	4
合 計	3	24	38	18	11	1	8	30	41	14	1	9	24	39	21

表 4 疾患別細胞蛍光出現頻度

疾 患 名	例 数	細胞 蛍光 陽性 例	IgA 細胞 蛍 光	IgE 細胞 蛍 光	IgG 細胞 蛍 光
慢性気管支炎	24	16	15	13	4
乾性気管支炎	3	2	1	1	0
急性気管支炎	2	0	0	0	0
気管支拡張症	4	2	2	0	2
気管支肺炎	3	1	1	0	1
肺化膿症	8	4	3	3	1
肺・気管支結核	5	1	0	1	0
中葉症候群	3	2	1	2	1
気管支喘息	1	1	0	1	0
サルコイドーシス	4	3	3	1	2
PIE 症候群	2	1	0	1	1
肋膜肺 腫	3	1	0	1	0
肺 癌	25	10	7	7	5
そ の 他	10	5	3	3	1
合 計	97	49	36	34	18

%)にみられ、その分布は粘膜固有層および粘膜下に75.8%がみられ、基底膜側に24.2%が認められ、内視鏡所見との関連は炎症型23例(67.6%)、正常型4例(11.8%)、萎縮型7例(20.6%)となる。IgE細胞蛍光陽性例を疾患別にみると慢性気管支炎 $13/24$ 例(54.2%)、肺化膿症 $3/8$ 例、中葉症候群 $2/3$ 例、乾性気管支炎 $1/3$ 例、肺結核 $1/5$ 例、サルコイドーシス $1/4$ 例、肺癌 $7/25$ 例、気管支喘息1例であった。IgG細胞蛍光は97例中18例(18.6%)にみられ、その分布は粘膜固有層および粘膜下に61.1%がみられ、上皮、基底膜側に38.9%が認められた。内視鏡所見との関係は炎症型10例(55.6%)、正常型4例(22.2%)、萎縮型4例(22.2%)となる。細胞蛍光陽性例を疾患別にみると慢性気管支炎 $4/24$ 例、気管支拡張症 $2/4$ 例、肺化膿症 $1/8$ 例、中葉症候群 $1/3$ 例、気管支肺炎 $1/3$ 例、サルコイドーシス $2/4$ 例、肺癌 $5/25$ 例であった。

D. 組織蛍光の分布の強さおよび

内視鏡との関連について

IgA 特異蛍光は気管支粘膜の全層にみられ、その強さは卅～±であり、蛍光の程度を(卅)3点、(卅)2点、(+)1点、(±)0.5点と各々に点数を与え(卅)、(卅)、(+), (±)の症例数を夫々 n_1, n_2, n_3, n_4 として以下の式に挿入して組織蛍光の平均強度指

数を求めた。

組織蛍光の平均強度指数 =

$$\frac{3 \times n_1 + 2 \times n_2 + 1 \times n_3 + 0.5 \times n_4}{n_1 + n_2 + n_3 + n_4} \times 100$$

蛍光のばらつきのあるものについては弱い蛍光を基準とし、上皮・基底膜と固有層・粘膜下に分け計算を行なうと組織蛍光の平均強度指数は86.3対63.4となり上皮・基底膜側の蛍光がやや強めである。各疾患別の蛍光の強さには差を認めなかった。内視鏡所見と組織蛍光の関係をみると表5の如く上皮では炎症型52例中卅が8例(15.4%)、+が21例(40.4%)、±が21例(40.4%)であるのに対し、正常型16例中卅が2例(12.5%)、+が9例(56.3%)、±4例(25%)で両型の間に有意の差は認められないが萎縮型17例では卅1例(5.9%)、+9例(52.9%)、±7例(41.2%)で炎症型に比して蛍光の程度が弱い。基底膜では炎症型52例中卅7例(13.5%)、+17例(32.7%)、±27例(51.9%)であるのに対し、萎縮型16例では+8例(50%)、±7例(43.8%)である。固有層では炎症型55例中卅5例(9.1%)、+12例(21.8%)、±26例(47.3%)に対し萎縮型15例中+6例(40%)、±5例(33.3%)となる。粘膜下では炎症型53例中卅1例(1.9%)、+7例(13.2%)、+14例(26.4%)、±16例(30.2%)に対して萎縮型17例中卅2例(11.8%)、+7例(41.2%)、±4例(23.5%)となり炎症型の上皮・基底膜が蛍光の程度が若干強いようである。

表 5 内視鏡所見と IgA 組織蛍光との関係

組織蛍光		組織蛍光				
		卅	卅	+	±	計
内視鏡所見	炎症型		8	21	21	52
	萎縮型		1	9	7	17
	正常型		2	9	4	16
基底膜	炎症型		7	17	27	52
	萎縮型			8	7	16
	正常型			8	3	15
固有層	炎症型		5	12	26	55
	萎縮型			6	5	15
	正常型		1	5	5	15
粘膜下	炎症型	1	7	14	16	53
	萎縮型		2	7	4	17
	正常型		1	5	7	17

IgE 特異蛍光も気管支粘膜の全層にみられ、その強

さは 卅〜± であり全体の蛍光は IgA より弱めであり蛍光の程度を IgA と同様に上皮・基底膜と固有層・粘膜下にわけ計算すると組織蛍光の平均強度指数は 53.9 対 45 となり上皮・基底膜の蛍光がわずかに強めであった。各疾患別の蛍光の強さには差をみとめなかった。内視鏡所見と組織蛍光の関連は表 6 の如く上皮では炎症型 57 例中 + が 12 例 (21.1%), ± 36 例 (63.2%) であるのに対し萎縮型 18 例中 + 2 例 (11.1%), ± 13 例 (72.2%) である。基底膜では炎症型 53 例中 + 10 例 (18.9%), ± 32 例 (60.4%) であるのに対し萎縮型 17 例中 ± 1 例 (5.9%), + 4 例 (23.5%), ± 10 例 (58.8%) である。固有層では炎症型 57 例中 + 1 例 (1.8%), + 7 例 (12.3%), ± 31 例 (54.4%) であるのに対し、萎縮型 16 例中 + 4 例 (25%), ± 8 例 (50%) である。粘膜下では炎症型 60 例中 + 2 例 (3.3%), + 11 例 (18.3%), ± 28 例 (46.7%) であるのに対し萎縮型 16 例中 + 4 例 (25%), ± 6 例 (37.5%) であった。

表 6 内視鏡所見と IgE 組織蛍光との関係

組織螢光 内視鏡所見		卅	卅	+	±	-	計
上 皮	炎症型			12	36	9	57
	萎縮型			2	13	3	18
	正常型		1	5	6	4	16
基 底 膜	炎症型			10	32	11	53
	萎縮型		1	4	10	2	17
	正常型		1	4	8	3	16
固 有 層	炎症型		1	7	31	18	57
	萎縮型			4	8	4	16
	正常型		1	3	6	6	16
粘 膜 下	炎症型		2	11	28	19	60
	萎縮型			4	6	6	16
	正常型			3	4	9	16

IgG 特異蛍光は気管支粘膜の全層にみられ、その強さは 卅〜± であり蛍光の程度を IgA と同様に上皮・基底膜と固有層・粘膜下にわけ計算すると組織蛍光の平均強度指数は 83.2 対 133.4 となり IgA と異なり固有層・粘膜下に蛍光の強いことがみとめられる。疾患別の蛍光の強さは差をみとめなかった。内視鏡所見と組織蛍光の関連は表 7 の如く上皮では炎症型 53 例中 + が 6 例 (11.3%), + 14 例 (26.4%), ± 26 例 (49.1%) であるのに対し萎縮型 17 例中 + 1 例 (5.9%), + 4 例 (23.5%), ± 6 例 (35.3%) であった。基底膜では炎

症型 56 例中 + 10 例 (17.9%), + 25 例 (44.6%), ± 17 例 (30.4%) であるのに対し、萎縮型 16 例中 + 3 例 (18.8%), + 7 例 (43.8%), ± 4 例 (25%) であった。固有層では炎症型 57 例中 + 5 例 (8.8%), + 12 例 (21.1%), + 22 例 (38.6%), ± 15 例 (26.3%) であるのに対し、萎縮型 18 例中 + 3 例 (16.7%), + 4 例 (22.2%), + 6 例 (33.3%), ± 4 例 (22.2%) であり、粘膜下では炎症型 55 例中 + 6 例 (10.9%), + 11 例 (20%), + 23 例 (41.8%), ± 14 例 (25.5%) であるのに対し萎縮型 17 例中 + 4 例 (23.5%), + 4 例 (23.5%), + 6 例 (35.3%), ± 2 例 (11.8%) であった。以上、炎症型・萎縮型・正常型とも固有層粘膜下層においていずれも組織蛍光の程度が強かった。

表 7 内視鏡所見と IgG 組織蛍光との関係

組織螢光 内視鏡所見		冊	卅	+	±	—	計
上 皮	炎症型		6	14	26	7	53
	萎縮型		1	4	6	6	17
	正常型		2	5	7	3	17
基 底 膜	炎症型		10	25	17	4	56
	萎縮型		3	7	4	2	16
	正常型		4	7	5	1	17
固 有 層	炎症型	5	12	22	15	3	57
	萎縮型	3	4	6	4	1	18
	正常型	1	5	6	4	1	17
粘 膜 下	炎症型	6	11	23	14	1	55
	萎縮型	4	4	6	2	1	17
	正常型	2	5	7	5	1	20

E. 慢性気管支炎の罹病期間と組織蛍光の強さの関係

慢性気管支炎 24 例中病期期間の 2 年以上 5 年未満のものを I 群, 5 年以上 10 年未満を II 群, 10 年以上を III 群にそれぞれ分類して、病期期間と組織蛍光の強さとの関係について検討を行った。ここで 2 年未満のものについても気管支造影, 気管支鏡, 生検組織所見などより慢性気管支炎の診断がなされているが、一応検討対象より除外すると、I 群 7 例, II 群 5 例, III 群 5 例となる。組織蛍光の平均強度指数を先の式で求めると図 1 に示す如く IgA の特異蛍光の強さは上皮では I 群 85.7, II 群 90, III 群 50 となる。基底膜では I 群 71.4, II 群 80, III 群 66.7 となる。固有層では I 群 57.1, II 群 60 III 群 37.5 となる。粘膜下では I 群 71.4, II 群 66.7,

気管支壁における免疫グロブリンの局在

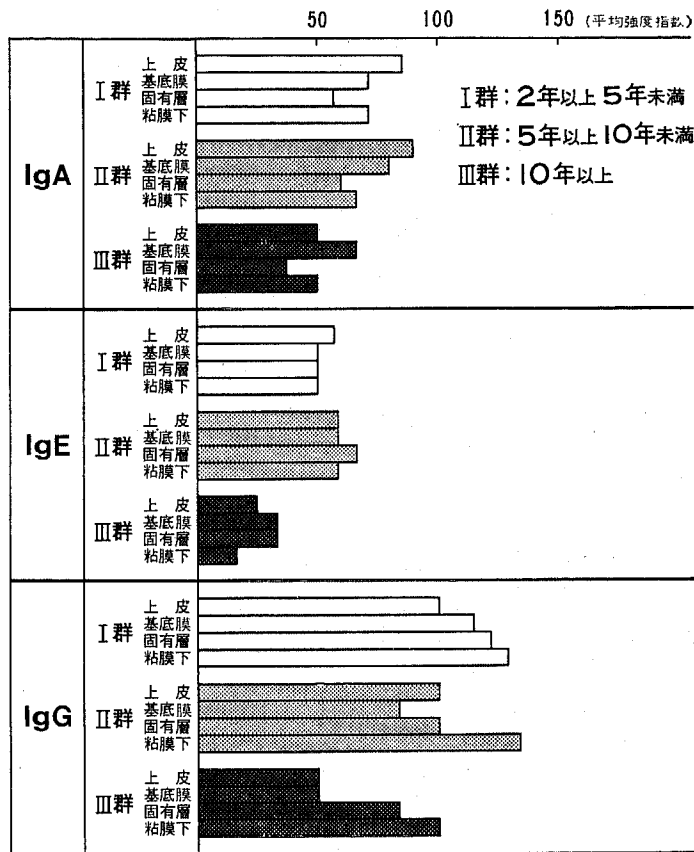


図 1 慢性気管支炎の病期別と組織蛍光の強さ

Ⅲ群50となり上皮・基底膜・固有層・粘膜下において病期期間の長いⅢ群がⅠ群、Ⅱ群に比較して組織蛍光の程度の弱いことが認められた。同様に IgE 特異蛍光につき検討を加えると上皮ではⅠ群51.7, Ⅱ群58.3, Ⅲ群25となる。基底膜ではⅠ群50, Ⅱ群58.3, Ⅲ群33となる。固有層ではⅠ群50, Ⅱ群66.7, Ⅲ群33.3となる。粘膜下ではⅠ群50, Ⅱ群58.3, Ⅲ群16.7となりⅢ群が上皮・基底膜・固有層・粘膜下でⅠ・Ⅱ群に比べ蛍光の程度が著しく弱いことを認めた。IgG 特異蛍光は上皮ではⅠ・Ⅱ群100, Ⅲ群50となる。基底膜ではⅠ群114.3, Ⅱ群83.3, Ⅲ群50となる。固有層ではⅠ群121.4, Ⅱ群100, Ⅲ群83.3となる。粘膜下ではⅠ群128.6, Ⅱ群133.3, Ⅲ群100となり、Ⅲ群が上皮から粘膜下にかけて蛍光の程度が弱いことをまとめた。慢性気管支炎の病期別に見ても IgA が上皮側に IgG は固有層、粘膜下により強い蛍光を認めた。

慢性気管支炎の細胞蛍光についてはⅠ群 $\frac{6}{7}$ 例、Ⅱ群 $\frac{4}{5}$ 例、Ⅲ群 $\frac{4}{5}$ 例となり罹病期間の長いⅢ群、Ⅱ

群にも、細胞蛍光陽性例がみられ、その出現については粘膜の炎症所見に一致する傾向がみとめられた。また上皮側の組織蛍光の程度は罹病期間が長いものほど弱くなると共に蛍光の不均等性も目立った。

F. 各種呼吸器疾患の血清 IgE 値

正常人における血清 IgE 値の分布はそのままでは正規分布を示さないので常用対数に転換したのち推計学的処理を行なった。正常範囲は平均値 $\pm 2\sigma$ によって求め平均値の差の検定は t 検定を用いて行なった。正常人男女 58 例の血清 IgE の幾何平均値は 74 U/ml (13.9~375 U/ml) であった。各種呼吸器疾患 167 例の IgE 値は表 8, 図 14 に示すごとくである。慢性気管支炎 28 例では、平均値は 115 U/ml で 28 例中 700 U/ml の異常高値例は 2 例みられ、内 1 例は気管支喘息を合併していた。正常人平均値との間では有意差はみられなかった。乾性気管支炎 2 例では平均値は 97.7 U/ml, 急性気管支炎 2 例では平均値は 68.1 U/ml, 気管支拡張症 8 例では平均値は 73.8 U/ml, 気管支

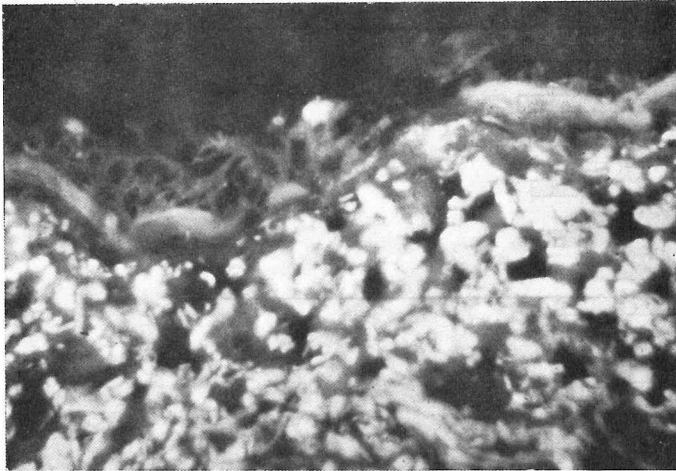


図 2 K. K 65才 ♀
慢性気管支炎Ⅰ群(3年)
IgA
基底膜の外層および上皮のみに
蛍光がみられる。粘膜下組織は全
て自家蛍光 ×400

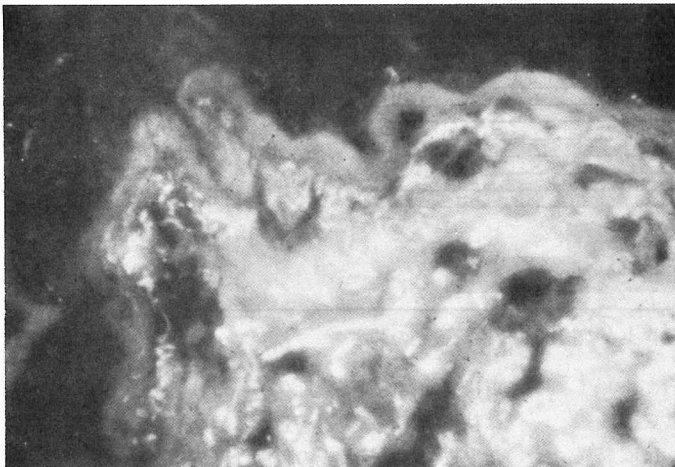


図 3 同症例
IgE
上皮側に弱い蛍光がみられる
が、基底膜、粘膜下組織に特異蛍
光はみられない ×400



図 4 同症例
IgG
固有層、基底膜および上皮に一
様に中等度の特異蛍光をみとめ
る ×400

図 5 Y. T. 40才 男
慢性気管支炎Ⅲ群 (10年)
IgA
固有層に4~5個のIgA細胞
蛍光がみられる (矢印)。上皮の
蛍光は弱い ×400



図 6 同症例
IgE
粘膜下に特異蛍光がみられる
周囲は弾性線維の自家蛍光のみ ×400

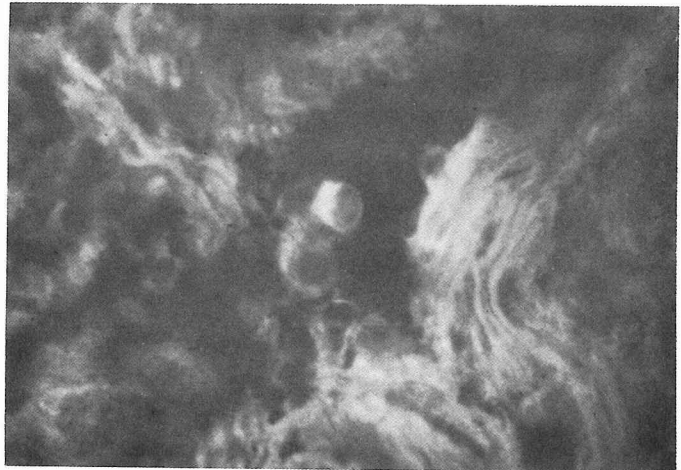
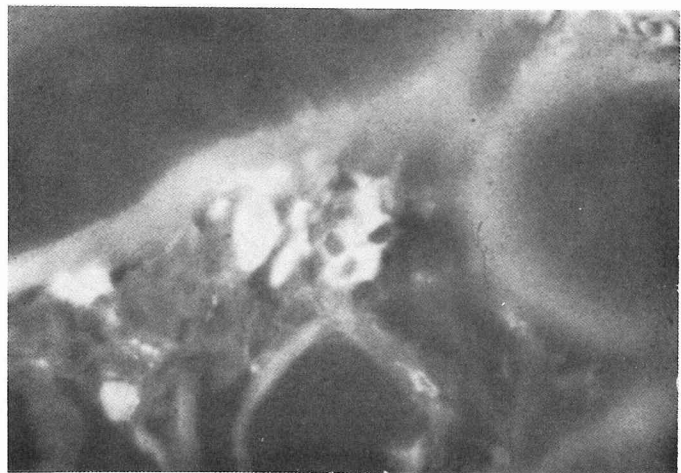


図 7 M. S. 68才 男
肺結核+肺線維症 (剖検例)
IgA
気管支腺間質の細胞蛍光の集
簇, 粘液化した腺房上皮に蛍光を
みとめない ×400



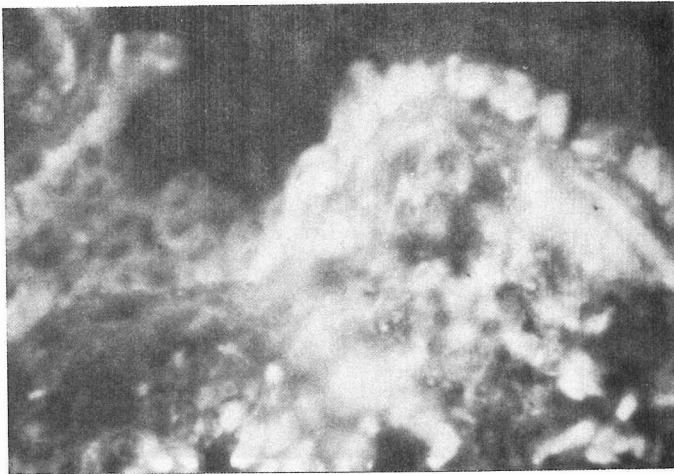


図 8 H. Y 50才 ♂
慢性気管支炎+気管支喘息 I 群
IgA
上皮側に強い蛍光と固有層に弱い蛍光がみられる。自家蛍光が
よい ×400

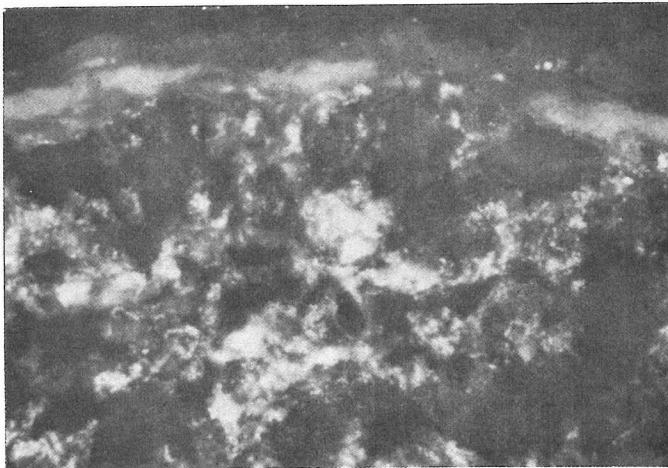


図 9 同症例
IgE
上皮の蛍光は極めて弱く、粘膜下および固有層に特異蛍光が散在性にみられる ×200

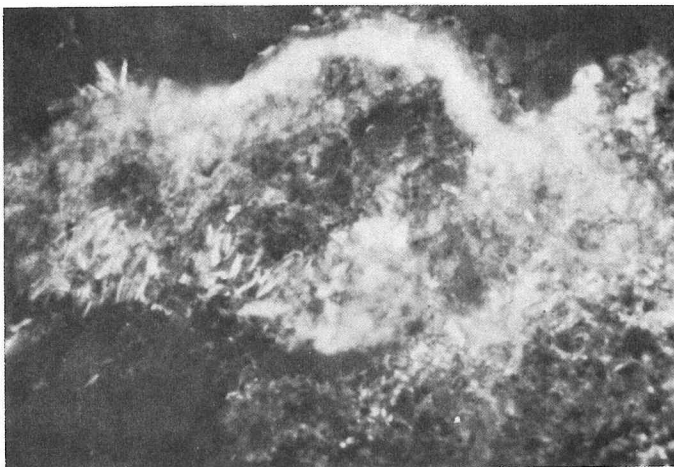


図10 同症例
IgG
基底膜および粘膜下に強い蛍光をみとめ上皮内蛍光は弱い ×200

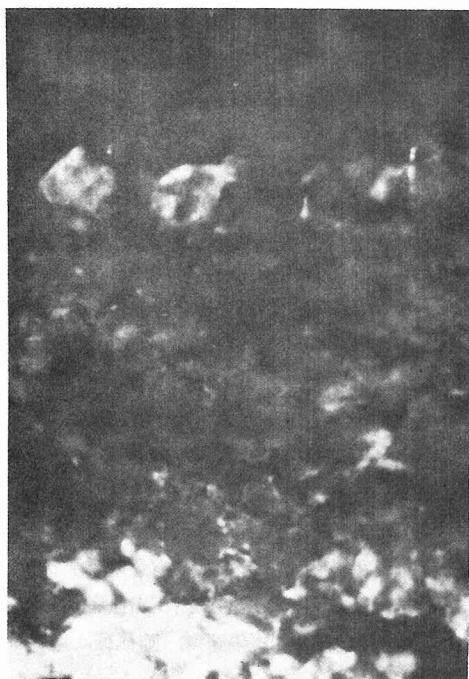


図11



図13



図12

図11 T. S 44才 男
慢性気管支炎Ⅲ群 (10年)
IgA
上皮側に島嶼状に断続性に特異
蛍光をみとめ、その他粘膜下組織
に一部弱い蛍光をみとめる
×400

図12 同症例
IgE
上皮の一部に極めて弱い蛍光を
みとめ、粘膜下にもわずかに蛍光
をみとめる
×400

図13 同症例
IgG
組織全体に強い特異蛍光をみと
める
×400

表 8 疾患別血清 IgE 値

疾 患	例数	幾何平均値 U/ml
健 常 者	58	74 (13.9~375)
慢 性 気 管 支 炎	28	115
乾 性 気 管 支 炎	2	97.7
急 性 気 管 支 炎	2	68.1
気 管 支 拡張 症	8	73.8
気 管 支 肺 炎	7	140
肺 化 膿 症	5	113
肺・気管支結核	29	158
中 葉 症 候 群	3	26.8
気 管 支 喘 息	16	378
サルコイドーシス	10	165
P I E 症 候 群	2	222
ハンマンリッチ症候群	1	29.1
肋 膜 肝 胝	7	342
肺 癌	33	141
そ の 他	13	184

肺炎7例では平均値 140U/ml でいずれも正常範囲にあり平均値も正常であった。肺化膿症5例の平均値は 113U/ml で有意差は認められなかった。肺・気管支結核29例中6例が高値を1例が低値を示したが平均値は 158U/ml で有意差は認められなかった。中葉症候群3例中1例が低値を示し、平均値は 26.8U/ml で正常であった。気管支喘息16例中7例が高値を示し、その平均値は 378U/ml で正常人に比べ有意の上昇を示した。(P<0.005)。サルコイドーシス10例は平均値は 165U/ml で有意の差をみとめなかった。PIE 症候群2例では平均値 222U/ml で正常であった。ハンマンリッチ症候群1例は正常であった。肋膜肝胝7例中2例が高値を示し、内1例は異常高値を示した。平均値も 342U/ml で正常人に比べ有意の上昇を示した(P<0.005)。肺癌33例中2例が高値を示し1例が低値を示したが、平均値は 141U/ml で有意差はみとめなかった。その他の疾患は特発性気管支出血症、炎症性非特異性腫瘍、結核腫、縦隔腫瘍、肺気腫、塵肺症等

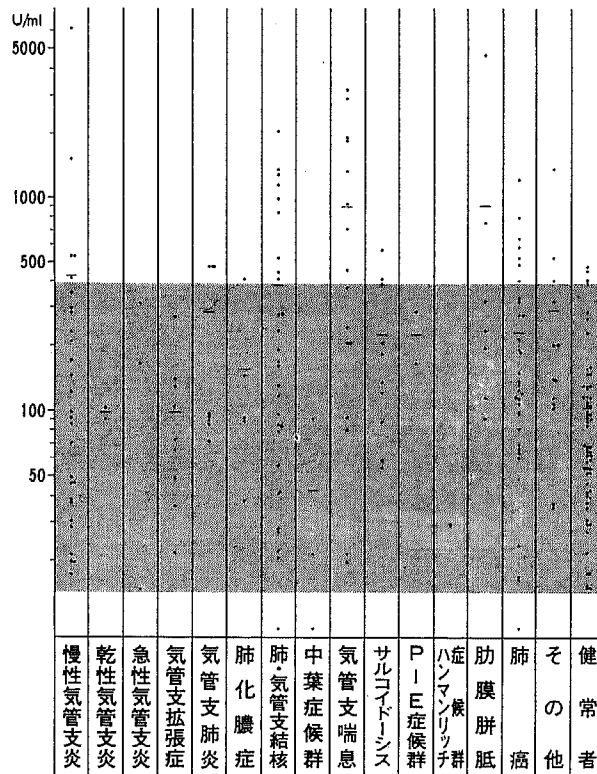


図14 各種呼吸器疾患の血清 IgE 値

の少数例であるが縦隔腫瘍の1例が高値を示したが、他はいずれも正常であった。組織蛍光との関係では生検施行例61例中、血清 IgE 値 375U/ml 以下のA群45例、376~1000U/ml のB群11例、1000U/ml 以上の異常高値例C群5例となる。組織蛍光の平均強度指数を異常高値例のC群とA、B群に分け、各群について夫々の症例の組織蛍光について上皮側と粘膜下側について比較検討したが各群とも相関はみられなかった。

Ⅳ. 考 案

A. 内視鏡所見と生検組織について

気管支鏡検査は肺癌の確定診断にもっともその威力を発揮することはいうまでもないが、限局性病巣の検索とは異なり慢性気道疾患の診断に当っては粘膜表面構造の観察が主体であり、これにはおのずから限界がある。また可視範囲も亜区域までであり、それより末梢は気管支造影によらなければならないのが現状である。滝沢²⁾は内視鏡的に気道粘膜病態把握のポイントとして粘膜の色調、内腔の変化、気道粘膜表面構造の変化、分泌物の4項目をあげている。しかし実際は粘膜の色調一つを取り上げてみても、麻酔、光源、咳嗽発作等に影響されるので、容易ではない。そこで今回の研究では生検組織採取に便利なしかも気道粘膜の性状の観察が容易である右主気管支に重点をおき検索を進めた。もとより慢性気管支炎は主気管支を含め気管支全体に変化がみられ又部位により若干所見も異なることもある。たとえば、慢性気管支炎例では^{17/24}例(70.8%)が炎症型に相当した。一方同部位よりの生検組織標本の検索では炎症型^{11/17}例(64.7%)が細胞浸潤+以上であったが一方、上皮の萎縮は炎症型でも^{14/17}例(82.4%)にみとめられ、内視鏡所見と細胞浸潤は比較的良好一致をみたが、上皮の萎縮は関連をみなく、むしろ炎症型としたものにも萎縮が高頻度に存在した。

B. 気管支壁の免疫グロブリンの局在について

IgAは気管支粘膜の上皮、基底膜、粘膜下の全層に認められた。蛍光の強さは内視鏡の炎症型では萎縮型に比べより上皮側の蛍光が強く、全体のパターンも上皮側が強かった。細胞蛍光の出現は腸管のそれに比べ著しく少く千葉⁴⁾の報告と同様に^{36/97}例に細胞蛍光がみられ、そのうち炎症型が24例を占め、細胞浸潤の程度によく一致していた。これは炎症例でIgA産生細胞

が多いという Callera^{me} ら¹⁾の報告とも一致する。Heremans^ら⁸⁾により初めて分離されたIgAは1972年Tomasi一派⁹⁾により7S IgAの2分子が1個のS成分を介して結合したものであることが明らかにされた。この分泌型IgAは気管支や腸管等の粘膜下のIgA産生細胞で産生されたIgAが上皮でSecretory component(sc)と結合し上皮表面または腺腔へ分泌され細菌に対する局所防禦機構の一端をつかさどっている。またIgA欠乏症では上・下気道感染が繰返されることが知られている。内視鏡分類における炎症型に細胞蛍光の出現頻度の高いことはIgAが炎症に関与していることが推定され、また上皮側の蛍光が強いことは分泌型IgAの性格を裏づけるものと理解される。

IgEは気管支粘膜の上皮・基底膜・粘膜下の全層にみとめられた。各層の蛍光の程度は必ずしも一様でなく、びまん性にまたあるものは限局性にみられた。上皮側の蛍光が深部にくらべやや強い傾向がみられる例もあった。症例によって蛍光陰性例も存在したが各種疾患別の差異は余りみられなかった。気管支喘息でIgEの蛍光の局在については、最も興味のあるところであるが、細胞蛍光は予想に反して少く、喘息1例ではステロイドホルモン使用にて症状が寛解した時期の生検であるが、粘膜下に2個、慢性気管支炎兼気管支喘息では、やはり粘膜下に1個の細胞蛍光をみとめるのみであった。この細胞は形質細胞であり好酸球ではなかった。喘息患者の気管支ではCallera^{me} ら¹⁾、Gerber^ら²⁾の報告と同様IgE産生細胞の増加を示す所見をみとめなかった。これらは喘息の発症にIgE産生細胞数はあまり関係ないことを示していると思われる。細胞蛍光は内視鏡で炎症型を示すものが^{23/34}例(67.6%)にみとめられCallera^{me} らの報告とよく一致しておりIgEが炎症と何らかの関係があることが暗示された。組織の蛍光も他の疾患に比べて著しい違いをみとめなかった。慢性気管支炎では後述の如く長期罹患例で組織のIgEが全体に弱い結果を得た。喘息患者では血清IgE値が一般に上昇しているのが普通である。一方IgEが気道に分泌されることは石坂^ら¹⁰⁾、Waldman^ら¹¹⁾が免疫拡散法により外分泌液中のIgE/IgG比が同一患者血清のIgE/IgG比より高値を示すことより局所で産生され分泌されることを主張し、Deuschl^ら¹²⁾も気管支鏡を用いて採取した分泌物でIgAの84%、IgEの73%が局所で産生されることを明らかにしている。さらに分泌液の物理化学的

研究では IgE は IgA と異なり分泌成分 (sc) を含まず血清の IgE と全く同一のものであることが証明されている。著者の所見では IgE は組織に全くみとめられない例または上皮の一部にわずかみられる程度のものもあり IgA と同様に能動的に分泌しているものかどうかは断定できない。透過性亢進因子などの作用により粘膜下組織内 IgE が上皮側に受動的に広がったものとも考えられる。これら組織中の IgE の病態については今後解明されなければならない問題である。

IgG は気管支粘膜の上皮・基底膜・粘膜下の全層に認められたが固有層以下に特に強くみとめられる傾向があり、IgA、IgE の局在と趣を異にしていた。疾患別には特に差をみとめなかった。細胞蛍光は^{18/97}例と、IgA、IgE に比べその半分の頻度であった。IgG は血中抗体の主役で大部分がこれに属しており主として抗菌、抗ウィルス抗体の主成分であり、感染に際して血中の IgG 量は増加するが慢性化するにつれ増加率が低下することが知られている。血中 IgG と気管支粘膜組織 IgG 含有細胞については藤森⁹⁾の検討では相関がみられなかったとしている。

C. 慢性気管支炎の罹病期間と組織蛍光の強さとの関係

慢性気管支炎は喀痰と咳嗽を主訴とし慢性に経過する気道炎症疾患であり、その定義は痰をともなった慢性あるいは持続性の咳でしかもこれが肺・気管支・上気道の限局性病変や心疾患によらないものであり、かつまた慢性とは具体的に少なくとも2年連続して冬期3ヶ月以上にわたり、ほとんど毎日症状が存在することにより枠づけられるという Fletcher¹³⁾の基準がよく知られている。しかしこの基準は咳や痰という粘膜症状だけから慢性気管支炎を規定しようとする考えであり気管支喘息、細気管支炎、肺気腫等の疾患が含まれる可能性があり批判もある。しかしこれに代る良い規準のない現在一応妥当なものとして利用されている。慢性気管支炎の確定診断にあたっては気管支造影による両側気管支の広範な壁の不整や粘液貯留像さらに気管支鏡による肉眼的所見や生検組織等の総合的診断が必要であることはいうまでもない。

一方、慢性気管支炎の病理組織学的特徴は一言でいえば気道分泌構造、特に気管支粘液腺の肥大にあり、これは Reid index の増加により判定される。Giese¹⁴⁾は本症を病理形態学的に分類し慢性カタル性気管支炎、慢性壁内性気管支炎の2つに分け、後者をさらに

慢性肥大性、萎縮性の二つに分けている。このうち萎縮型では線毛運動の低下や気管支腺の萎縮により粘液の分泌が悪くなることや、平滑筋が萎縮し気道の収縮、拡張のバランスが悪くなるとしている。慢性気管支炎の成因については、従来より喫煙、職業的汚染、大気汚染、気候、ウィルス、細菌感染等の外的因子があげられると共に加齢、人種、アレルギー素因、副鼻腔炎の関与、先天性因子としての mucoviscidosis の問題に加え最近では緒言で述べた如く物理学的、免疫学的防禦機構の関与が強調されてきており、特に加齢については若い年代ではその発症に host 側の要素の関与が大きく、高年代では環境因子が大になるといわれている。Bürigi¹⁵⁾は慢性気管支炎の喀痰中の IgA 濃度を radial immunodiffusion 法で測定し、炎症の程度が進むにつれ軽症例では増加するのに反し、中等症、重症例では減少することを報告し、又 Medici ら¹⁶⁾も同様の方法で罹病期間の短い軽・中等症例では IgA が増加するのに反し長期罹患の重症例では IgA 値が減少し且つ後者の喀痰中の sc が低下していることを報告した。望月¹⁷⁾は慢性気管支炎において粘液細胞化の進んだものにおいて IgA 蛍光は全くみられないとしている。著者は気管支壁局所の組織蛍光の強さについて検討を加えたが、慢性気管支炎で10年以上の長期罹患群では上皮・基底膜・固有層・粘膜下に於て IgA、IgE、IgG の全てが低下していた。その蛍光も上皮側では不均等であるものが多かった。これは気管支上皮の杯細胞の増生、萎縮、扁平上皮化生および粘液腺の増生による分泌型 IgA の減少に基づくものと思われ、これが慢性気管支炎の感染が遷延する因子の一つであると考えられる。組織 IgA の低下については Bürigi、Medici らの説を組織レベルで証明したものと考えられる。一方 IgE については Cain ら¹⁸⁾は血清 IgE 減少例で副鼻腔、気管支感染合併が多いことを報告し、久保ら¹⁹⁾は易感染傾向児30例中4例に IgE が減少したと報告しており、IgE が生体防禦機構の上でどのような役割を果たしているか今だ不明であり、前述のごとく IgE は分泌型 IgA と異なり血清中に存在するものと全く同様の型で組織内へも移行するものとされている。一方、腸管も気管支と同様に免疫産生細胞の豊富な場所²⁰⁾として知られているが長期罹患の Intestinal Behçet 例²¹⁾の切除標本の潰瘍周囲の回腸粘膜組織について同様の検索を行ない、対照例の回腸粘膜組織に比べ IgA、IgE、IgG の低下と細胞蛍光の著しい減少をみとめている。

D. 血清 IgE 値について

IgE は1966年石坂ら⁵⁾により5番目の免疫グロブリンとして発見された。Johansson らが各種疾患の血清中の IgE 値を報告して以来、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、寄生虫疾患等のアレルギー疾患に高値を示すことが知られている。又これらの疾患では IgE 値の変動が明らかにされ、IgE の果たす役割についても次第にその本態が明らかにされつつある。IgE の正常値については測定方法も異なるので比較は困難であるが、従来の報告では Johansson²²⁾ 248ng/ml, Gleich²³⁾ 179ng/ml, Polmer²⁴⁾ 105ng/ml, 伊藤²⁵⁾ 298ng/ml, 八倉²⁶⁾ 295U/ml, 近藤²⁷⁾ 142.4 U/ml, 山口²⁸⁾ 174U/ml と一般に 50~200 U/ml が正常範囲で、700U/ml 以上が異常高値とされている。著者の測定では健康人58人の平均値は 74 U/ml, 正常範囲は平均値 $\pm 2S$ によって求め、13.9~375 U/ml で諸家の報告とほぼ同様であった。各種呼吸器疾患における血清 IgE 値については気管支喘息以外の報告は少く近藤²⁷⁾, 山口²⁸⁾の報告がみられる。著者の成績では気管支喘息で有意の増加を示した。気管支喘息例では Johansson をはじめ数々の研究者により IgE は他疾患に比べ正常人の数倍の上昇する結果が得られているが、著者の成績でも IgE 値は16例中7例 (43.8%) が高値を示し平均値も正常人に比較し有意の上昇を示した。一方残り8例は全く正常値を示しており、今回は未検索であるが、atopic type で通年性のものでは IgE 値は高値を示し、idiopathic type はほとんど正常値を示すとされており、アレルゲンの種類によっても IgE 値は異なり、季節や治療による変動等が明らかにされてきている。肋膜炎では7例中2例が高値を示し平均値も有意の高値をみたが他の5例は正常値であり、肋膜炎形成に即時型アレルギーの関与がありうるのか今後なお検討を必要とすると思われる。肺・気管支結核29例中6例が高値を1例が低値を示した。近藤²⁷⁾は学研分類の B・C型、服部²⁹⁾はF型に IgE が高値を示したとしている。サルコイドーシスでは血清 IgE が低下³⁰⁾している報告と逆に増加²⁰⁾していたとする報告がみられるが著者の測定した10例はいずれも正常値であった。慢性気管支炎では IgE 値は宮地³¹⁾によれば喘息患者群より低率であったと述べているが、28例中2例が喘息と同様の高値を示したが他は正常で平均値も正常範囲であった。乾性気管支炎、急性気管支炎、気管支拡張症、肺化膿症ではいずれも正常値であった。肺癌33例中2例が高

値を1例が低値を示した。肺癌患者の血清 IgE について Jacobs³²⁾は RIST 法と radial immunodiffusion 法で測定を行ない、抗癌剤治療を受けた群は殆んどが正常範囲の下限以下であり進行癌の未治療群の半数も同様の値を示し、一方未治療群の残りの半数には RIST 法では異常高値を示しながら、radial immunodiffusion 法では IgE がほとんど検出されずこれは IgE が抗体と結合するのを妨げる circulating inhibitor が存在するための artefact が考えられるとしており興味深い。低 IgE 血症³³⁾は原発性低ガンマグロブリン血症、続発性低ガンマグロブリン血症にみられるが一方健康人でもみられることが知られている。今回の測定では、肺・気管支結核、中葉症候群、肺癌の3例にみられたがこれらの意味づけはなお不明である。

V. 結 語

気管支鏡を施行した各種呼吸器疾患97例につき、内視鏡所見、主気管支粘膜組織内の IgA, IgE, IgG の局在と血清 IgE について検索し、次のような結果を得た。

1. IgA, IgE, IgG 含有細胞は夫々 36/97例 (37.1%), 34/97例 (35.1%), 18/97例 (18.6%) にみられ、内視鏡的に炎症所見を示すもので気道炎症疾患例に高頻度に出現した。
2. 組織 IgA 特異蛍光は基底膜を境にして上皮側にやや強く認められ、IgE 特異蛍光も IgA に比べ蛍光の程度は弱いと同様のパターンがみとめられた。IgG 特異蛍光は種々のパターンを示すが基底膜を境にして固有層側に強くみとめられるものが多かった。
3. 血清 IgE 値は健康人58例の幾何平均値は 74U/ml (13.9~375U/ml) であり、各種呼吸器疾患166例では種々の値を示し、気管支喘息の平均値は正常人に比べ有意の上昇を認めた。
4. 血清 IgE 値と局所 IgE の特異蛍光の強さの間に相関関係をみとめなかった。
5. 気道感染例には、IgA, IgE 含有細胞がみられる例が多く、慢性気管支炎例を罹病期間別に分けると長期例に局所の組織免疫グロブリンの減少を推定させる所見をえ、これは慢性気管支炎の経過を遷延せしめる原因の一つと考えられた。

本論文の要旨は1976年6月第16回日本胸部疾患学会総会において発表した。稿を終るにあたり御指導と御校閲を頂いた草間昌三教授に衷心より感

謝の意を表します。本研究に終始御熱心な御教えと御鞭撻をいただいた望月一郎講師に深甚の謝意を表します。また御助言をいただいた半田健次郎助教授、藤森勲博士に感謝いたします。最後に御協力いただいた小林俊夫講師はじめ本教室気管支鏡グループの諸氏並びに IgE 測定に御協力いただいた小林篤子女士に感謝いたします。

文 献

- 1) Callera, M. L., Conde, J. J., Johansson, S. G. O. and Vaughan, J. H.: Immunoglobulins in bronchial tissue from patients with asthma, with special reference to immunoglobulin E. *J. Allerg.*, 47: 187-197, 1971
- 2) Gerber, M. A., Paronetto, F. and Kochwa, S.: Immunohistochemical localization of IgE in asthma lungs. *Amer. J. Pathol.*, 62: 339-348, 1971
- 3) 藤森勲: 呼吸器疾患と免疫グロブリン - 血清および気管支粘膜内免疫グロブリンと気管支鏡所見との関連について - . 信州医誌, 21: 277-299, 1973
- 4) 千葉博史: 肺・気管支組織における免疫グロブリンの分布と局在に関する研究. 日胸誌, 14(5): 250-263, 1976
- 5) Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Hornbrook, M. M.: Physicochemical properties of human reaginic antibody IV. Presence of unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.*, 97: 75-85, 1966
- 6) 小林延年, 鎌田努, 沖田正彦, 香月秀雄: 気管支鏡所見の臨床病理 - 一有所見肺病について - . 肺癌, 11: 11-18, 1971
- 7) 滝沢敬夫, 藤本隆逸, 川上雅彦, 佐藤久隆, 中村俊夫: 慢性気管支炎の内視鏡所見. 臨床科学, 2: 186-196, 1973
- 8) Heremans, J. F., Heremans, M. Th. and Schultz, H. E.: Isolation and description of few properties of β_2 A. *Clin. chim. Acta*, 4: 96-102, 1959
- 9) Tomasi, T. B.: Human immunoglobulin A. *New Eng. J. Med.*, 279: 1327-1330, 1968
- 10) Ishizaka, K. and Newcombe, R. W.: Presence of γ E in nasal washings and sputum from asthmatic patients. *J. Allerg.*, 46: 197-204, 1970
- 11) Waldman, R. H., Virchow, C. and Rowe, D. S.: IgE levels in external secretions. *Int. Arch. Allerg.*, 44: 242-248, 1973
- 12) Deuschl, H. and Johansson, S. G. O.: Immunoglobulins in tracheobronchial secretion with special reference to IgE. *Clin. exp. Immunol.*, 16: 401-412, 1974
- 13) Fletcher, C. M.: Chronic bronchitis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 80: 483-494, 1959
- 14) Gise, W.: Chronische bronchites, Kaufmann's Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, : pp. 1499-1506, Walter de Gruyter & Co. Berlin, 1960
- 15) Bürgi, H.: Endogenic defence against infectious disease in chronic bronchitis. *Respiration*, 28: 480-484, 1970
- 16) Medici, T. C. and Bürgi, H.: The role of immunoglobulin A in endogenous bronchial defense mechanisms in chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 103: 784-791, 1971
- 17) 望月一郎: 分泌型免疫グロブリン. 信州医誌, 22: 101-106, 1974
- 18) Cain, W. A., Amman, A. J., Hong, R., Ishizaka, K. and Good, R. A.: IgE deficiency associated with chronic sinopulmonary infection. American Society of Clinical Investigation, 61st Annual Meeting, Atlantic City, 1969
- 19) 久保政勝, 高橋紀久雄, 高田有祐: 原発性免疫不全症候群と易感染傾向児の血清 IgE, IgD について. 小児科診療, 37: 1216-1220, 1974
- 20) 赤尾頼幸: 腸管の免疫機構. 医学のあゆみ, 94(9): 478-483, 1975
- 21) 須沢博一, 金井久容, 和田茂比古, 小沢克良, 望月一郎, 半田健次郎, 草間昌三, 丸山雄造, 百瀬岳夫, 戸谷貞雄: Intestinal Behçet の一例. 信州医誌, 23: 73-80, 1975
- 22) Johansson, S. G. O.: Serum IgND levels in healthy children and adults. *Int. Arch. Allerg.*, 34: 1-8, 1968
- 23) Gleich, G. J., Averbach, A. K. and Swedlund, H. A.: Measurement of IgE in normal and allergic serum by radio-immunoassay. *J. Lab.*

- Clin. Med., 77 : 690-698, 1971
- 24) Polmer, S. H., Waldman, T. A., Balestra, S. T., Jost M. C. and Terry, W. D. : Immunoglobulin E in immunologic deficiency disease, I. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency, and ataxia teleangiectasia. J. Clin. Invest., 51 : 326-330, 1972
 - 25) 伊藤幸治 : 各種疾患における IgE レベル. 最新医学, 27 : 1598-1603, 1972
 - 26) 八倉隆保, 寺西強 : IgE. 最新医学, 30(5) : 825-831, 1975
 - 27) 近藤有好, 熊野英典, 高頭正長, 木下康民 : 各種呼吸器疾患における免疫学的考察 - 血清 IgE について -. 日本胸部臨床, 33(4) : 238-248, 1974
 - 28) 山口道也 : 血清 IgE 値の各種呼吸器疾患における比較と気管支喘息での変動について. アレルギー, 24(2) : 120-130, 1975
 - 29) 服部治郎次, 水野勝之, 藤井皓 : 各種肺疾患の IgE 値. 日胸疾会誌, 11 (増刊号) : 55, 1973
 - 30) 八倉隆保, 志水正敏, 山村雄一, 立花暉夫 : サルコイドーシス患者血清中の IgE レベル. 日胸疾会誌, 11 (増刊号) : 34, 1973
 - 31) 宮地一馬, 柳田誠, 岡崎通 : 閉塞性肺疾患患者の皮内反応と血中 IgE 値. 日胸疾会誌, 11 (増刊号) : 54-55, 1973
 - 32) Jacobs, D., Hour, M., Landon, J. and Merrett, T. G. : Circulating levels of immunoglobulin E in patients with cancer. The Lancet, 11 : 1059-1061, 1972
 - 33) McLaughland, P., Stanworth, D. R., Webster, A. D. B. and Asherson, G. L. : Serum IgE in immune deficiency disorders. Clin. exp. Immunol., 16 : 375-381, 1974

(52. 7. 18 受稿)