

原 著

肺アスペルギルス症の血清学的診断

— ELISA 法による抗アスペルギルス
IgG, IgM, IgA 抗体の測定 —

二 宮 英 昭

久留米大学第一内科教室

原 田 進・原 田 泰 子・高 本 正 祇
石 橋 凡 雄・篠 田 厚

国立療養所大牟田病院内科

受付 平成元年7月24日

SEROLOGICAL DIAGNOSIS OF PULMONARY ASPERGILLOSIS

— Measurement of IgG-, IgM- and IgA- antibodies against
Aspergillus fumigatus by means of ELISA —Hideaki NINOMIYA, Susumu HARADA*, Yasuko HARADA,
Masahiro TAKAMOTO, Tsuneo ISHIBASHI
and Atsushi SHINODA

(Received for publication July 24, 1989)

Serological diagnosis plays an important role in the diagnosis of pulmonary aspergillosis, however, precipitation-in-gel test is neither sensitive nor quantitative. Recently, several investigators have used the ELISA technique for the detection of antibodies against *Aspergillus fumigatus* and reported the usefulness of this method.

In this report, we measured IgG-, IgM-, and IgA- antibody titers against *Aspergillus fumigatus* by means of ELISA in sera from patients with several different lung diseases including pulmonary aspergillosis.

The results obtained were as follows :

- 1) Measurement of IgG-antibody titers was most useful for the diagnosis of pulmonary aspergillosis.
- 2) Measurement of IgG-antibody titers was more sensitive than precipitation-in-gel test.
- 3) IgG-antibody titer was quantitative and reflected the clinical course of pulmonary aspergillosis.

* From the National Ohmuta Hospital Tachibana 1044-1, Ohmuta, Fukuoka 837 Japan.

Key words : Pulmonary aspergillosis, ELISA, IgG-antibody

キーワード : 肺アスペルギルス症, ELISA, IgG抗体

はじめに

Aspergillus fumigatus (*A. fumigatus*) は、肺アスペルギローマ、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) などの発症の原因となる真菌である。肺アスペルギルス症の診断にはアスペルギルスを検出することが必要であるが、その検出率は低率¹⁾である。しかも菌検出例は重症例が主体である。したがって血清中の抗アスペルギルス抗体の検出が、本症の診断上重要な役割を占める。これまで *A. fumigatus* に対する沈降抗体の測定が行われてきたが、陰性例も存在し、定量性にも乏しいと思われる。近年 radioimmunoassay (RIA)^{2)~6)} や enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)^{7)~11)} により抗 *A. fumigatus* 抗体を検出する試みがなされているが、臨床実用の一般化には至っておらず、さらに検討が必要と思われる。われわれは、ELISA により *A. fumigatus* に対する特異抗体を、IgG, IgM, IgA の各免疫グロブリンクラス別に測定し、その診断的有用性について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

肺アスペルギローマ 28 例, ABPA 2 例, 肺結核症 29 例, 非定型抗酸菌症 7 例, 慢性気管支炎 14 例, 気管支

喘息 5 例, 健常者 28 例の計 113 例を対象とした。

2. ELISA による IgG 抗アスペルギルス抗体の測定

① 抗原: *A. fumigatus* 凍結乾燥末 (鳥居薬品) を使用した。

② 酵素標識抗体および基質: 酵素標識抗体は、抗ヒト-IgG アルカリフォスファターゼ標識ヤギ抗体 (SIGMA Lot. #114F-8836), 抗ヒト-IgM アルカリフォスファターゼ標識ヤギ抗体 (ZYMED Lab. Lot. #61110), 抗ヒト-IgA アルカリフォスファターゼ標識ヤギ抗体 (ZYMED Lab. Lot. #61015) を使用した。基質は p-ニトロフェニルリン酸二ナトリウム (和光純薬, Lot. #LAG9732) を使用した。

③ 抗原の Coating: *A. fumigatus* 抗原を 0.1M Bicarbonate Buffer (pH 9.7) に溶解し 50 μg/ml の濃度に調整した。96 穴マイクロプレートの半分の well にこの抗原溶液を、残りの半分の well に対照として 0.1M Bicarbonate Buffer を 0.1 ml ずつ分注した。37°C 恒温槽内で 90 分間、その後室温で一晩静置した後、washing solution で洗浄した。次に、非特異的 IgG, IgA, IgM の吸着を防ぐため、0.1%ゼラチン液 (0.1N Tris-HCl Buffer [pH 8.1] に溶解) を分注¹²⁾ し、37°C 恒温槽内で 90 分間静置した後、洗浄し使用した。

④ 抗体価の測定: 被験血清は、予備実験の結果、IgG 抗アスペルギルス抗体価測定の際には、0.1N Tris-HCl Buffer (pH 8.1) にて 100 倍から 6,400 倍まで

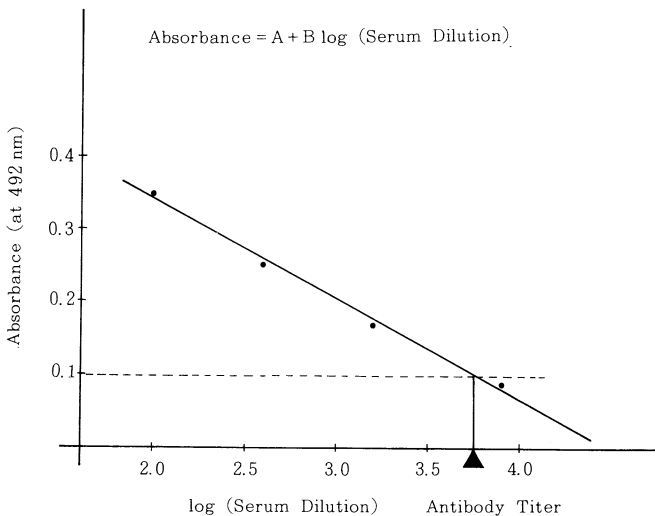


Fig. 1. Method for Calculating Antibody Titer

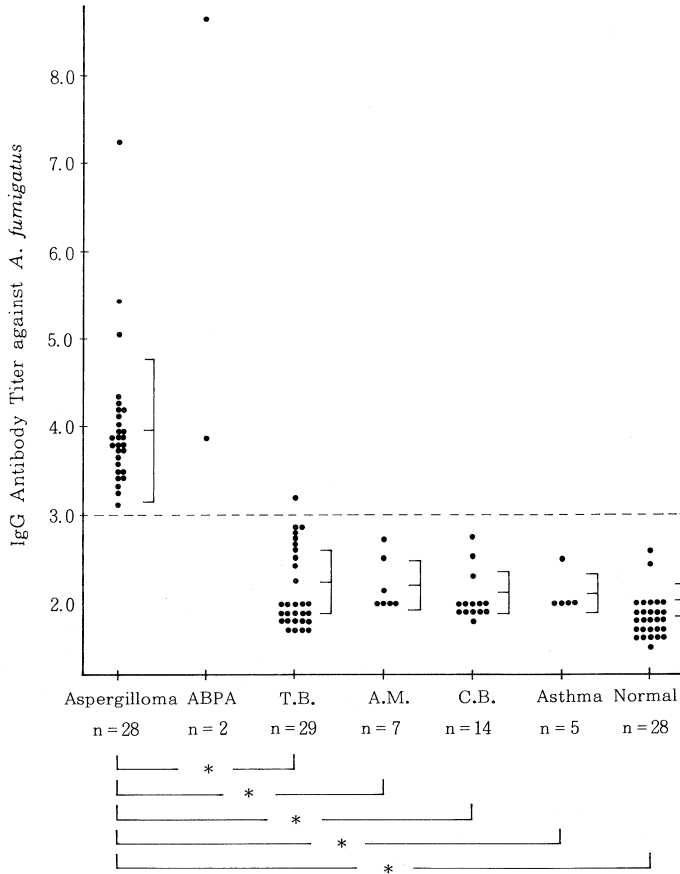


Fig. 2. Specific IgG Antibody against *Aspergillus fumigatus* by ELISA

Horizontal bars represent mean \pm SD values.

* : $P < 0.005$

T.B. : pulmonary tuberculosis C.B. : chronic bronchitis

A.M. : atypical mycobacteriosis

4段階4倍希釈を行い、IgM、IgA抗アスペルギルス抗体価測定の際には、10倍から640倍まで希釈を行った。この4段階に希釈した被験血清を、coating済みのwellと対照のwellに各々0.1mlずつ注入し、37°C恒温槽内に90分間静置後洗浄した。次に、5% BSA加0.1N Tris-HCl Buffer (pH 8.1)にて500倍に希釈した標識抗人グロブリン抗体溶液を0.1mlずつ注入し、37°C恒温槽内に60分間静置した後洗浄した。その後、0.1M Bicarbonate Buffer (pH 9.7)にて溶解した0.0066M/lの濃度のp-ニトロフェニルリン酸二ナトリウム基質溶液を0.1mlずつに加え、室温で20分間反応させた後、2N NaOH 0.1mlを各wellに添加して反応を停止させ、ベーリングELISAプロセッサ-IIにて492nmの吸光度を測定した。非特異的IgG、IgA、IgM

の吸着の影響をなくすため、抗原をcoatingしたwellと対照のwellの吸光度の差を取り、各希釈段階での特異的吸光度とした。抗体価の算出には、山本ら¹³⁾の方法を参考にしてFig.1のごとく、x軸に希釈倍数の対数、y軸に吸光度をプロットし曲線を作成した。その直線部分より、吸光度=A+B \times log(血清希釈倍率)の式を作り、吸光度0.1の時の血清希釈倍率の対数を、その被験血清の抗体価とした。最小希釈倍率においても、吸光度が0.1以下であった症例の抗体価は、その最小希釈倍率の対数、すなわちIgG、IgM、IgA抗アスペルギルス抗体価は各々2、1、1として統計処理を行った。また抗体価測定の際には、各プレートごとに抗体価陽性と陰性の対照血清を置き、プレートによるバラツキが10%以下であることを確認した。

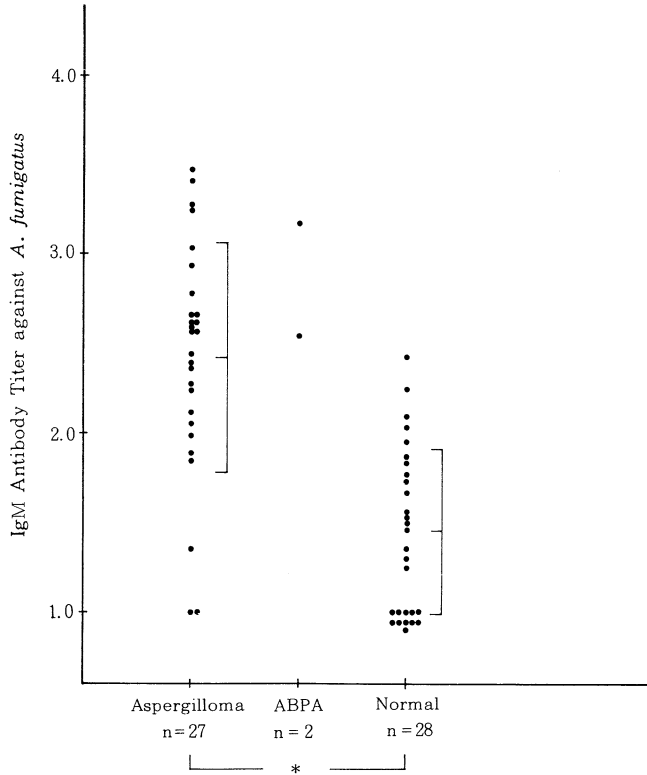


Fig. 3. Specific IgM Antibody against *Aspergillus fumigatus* by ELISA

Horizontal bars represent mean \pm SD values.

*: $P < 0.005$

3. 抗アスペルギルスゲル内沈降反応

鳥居薬品製 *A. fumigatus* 凍結乾燥末 10mg/ml を抗原として、Ouchterlony 法にて *A. fumigatus* に対する沈降抗体を測定した。

4. 統計処理

各群間の抗体価の差の検定は、student の t 検定によった。

結 果

1. IgG 抗アスペルギルス抗体価

肺アスペルギローマ患者群の IgG 抗アスペルギルス抗体価 (平均 \pm 標準偏差) は 3.98 ± 0.80 で、肺結核患者群 (2.24 ± 0.37)、非定型抗酸菌症患者群 (2.20 ± 0.30)、慢性気管支炎患者群 (2.12 ± 0.25)、正常対照者群 (2.02 ± 0.18) に比較して有意に高く ($P < 0.005$)、ABPA 2 例でも高値であった (Fig. 2)。抗体価が 3.0 以上を陽性とする、陽性率は肺アスペルギローマ患者群、ABPA 患者群では 100% で、肺結核で 29 例中 1 例

のみ陽性、他の群では 0% であった。sensitivity は 100%、specificity は 98.7% であった。また、IgG 抗アスペルギルス抗体価と非特異的 IgG 値の間に相関はみられなかった。

2. IgM 抗アスペルギルス抗体価

Fig. 3 に示したように、肺アスペルギローマ患者群の IgM 抗アスペルギルス抗体価は 2.42 ± 0.64 で、正常対照者群 (1.45 ± 0.46) より有意に高く、ABPA 2 例でも高値であった。しかし肺アスペルギルス症と正常対照者群間の抗体価の overlap が大きかった。

3. IgA 抗アスペルギルス抗体価

肺アスペルギローマ患者群の IgA 抗アスペルギルス抗体価は 2.29 ± 0.51 で、正常対照者群 (1.27 ± 0.37) より有意に高く、ABPA 2 例でも高値であった。しかし、肺アスペルギルス症と正常対照者群間の抗体価の overlap が大きかった (Fig. 4)。

4. IgG 抗アスペルギルス抗体価 (ELISA) と抗アスペルギルス沈降抗体の比較

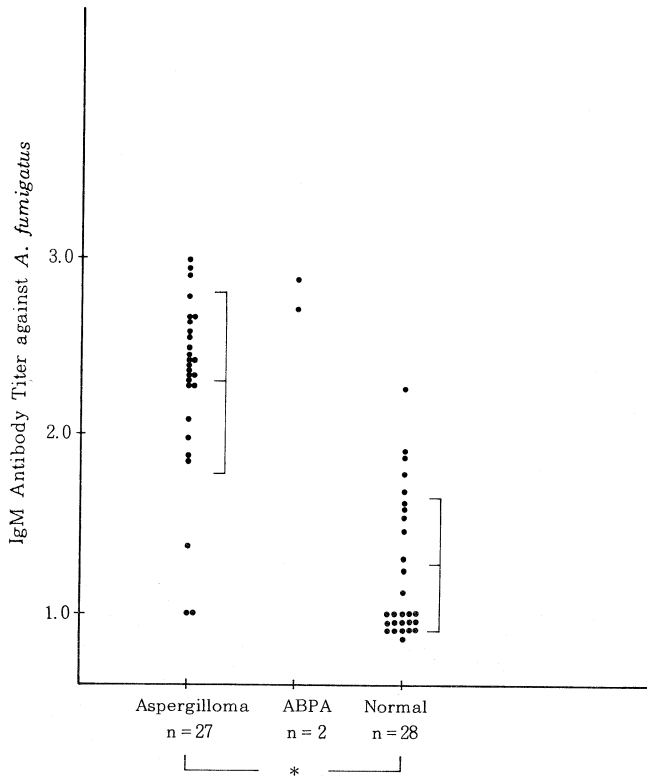


Fig. 4. Specific IgA Antibody against *Aspergillus fumigatus* by ELISA

Horizontal bars represent mean \pm SD values.
 *: $P < 0.005$

抗アスペルギルス沈降抗体の陽性率は、肺アスペルギローマ患者群 60.7% (28例中 17例陽性), ABPA 患者群 50% (2例中 1例陽性), 正常対照群 0% (28例全例陰性) であった。

specificity は 100% であったが, sensitivity は 60% と低かった。Fig. 5 では、肺アスペルギローマと ABPA 患者群を、沈降抗体陽性群 (18例) と陰性群 (12例) に分けて、IgG 抗アスペルギルス抗体価を比較した。沈降抗体陽性群と陰性群は、IgG 抗アスペルギルス抗体価で相互に overlap する症例が見られたが、陽性群は陰性群より高値に集まり、陽性群の IgG 抗アスペルギルス抗体価の平均 \pm 標準偏差は 4.53 ± 1.35 で、陰性群 3.49 ± 0.24 より有意に高値を示した。

5. IgG 抗アスペルギルス抗体価と IgM および IgA 抗アスペルギルス抗体価の相関

Fig. 6 に IgG 抗アスペルギルス抗体価と IgM 抗アスペルギルス抗体価の相関, Fig. 7 に IgG 抗アスペルギルス抗体価と IgA 抗アスペルギルス抗体価の相関を

示したが、どちらも明らかな相関は見られなかった。

6. 肺アスペルギローマ患者における IgG 抗アスペルギルス抗体価の推移と臨床経過

Fig. 8 は肺アスペルギローマ患者の臨床経過と IgG 抗アスペルギルス抗体価の関係である。左上葉のアスペルギローマ病変の改善とともに IgG 抗アスペルギルス抗体価は 5.38 から徐々に減少し、病変消失時には 3.76 となった。治療中止後、右上葉のプラ壁が肥厚し再発すると、再び 5.60 と上昇し、その後、右上葉にも fungus ball を形成していった。一方、抗アスペルギルス沈降抗体は、経過中常に陽性であった。

7. ABPA 患者における IgG 抗アスペルギルス抗体価の推移と臨床経過

Fig. 9 は ABPA 患者の臨床経過と IgG 抗アスペルギルス抗体価の関係である。1987年9月に咳、喀痰などの自覚症状と、胸部レントゲン写真にて浸潤影が出現増悪したが、その後、喀痰炎症細胞診、内視鏡下バイオプシー組織診、アレルギー皮内反応 (dual reaction)

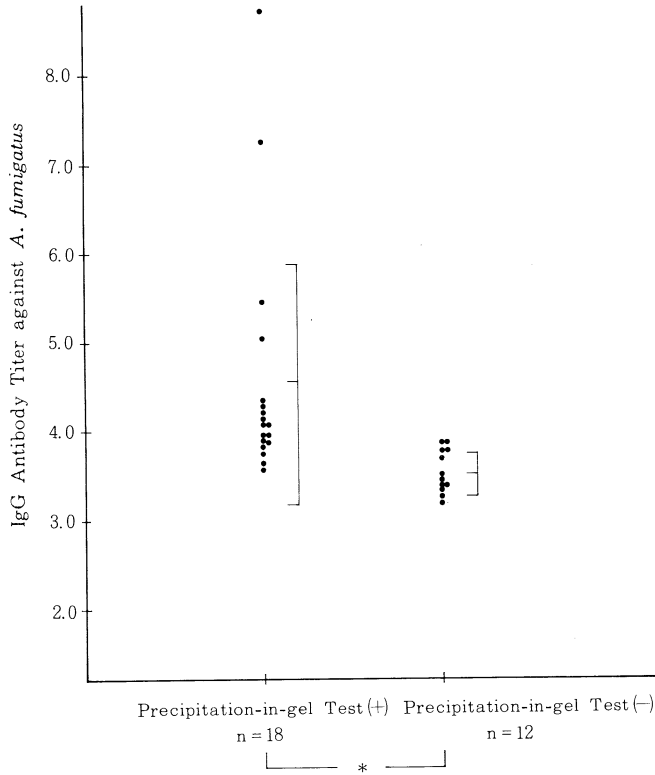


Fig. 5. Comparison of IgG Antibody Titers against *A. fumigatus* between Precipitation-in-gel Test Positive Cases and Negative Cases in Pulmonary Aspergillosis.

Horizontal bars represent mean \pm SD values.

* $P < 0.02$

等にて ABPA と診断し、12月より副腎皮質ステロイドにて治療したところ、著明な改善が見られた。IgG 抗アスペルギルス抗体価は、治療前 3.87 と高値であったが、治療による改善とともに、病勢と一致して、1988年2月 2.68, 3月 2以下と低下し陰性化した。総 IgE (RIST) は治療とともに低下したが、抗アスペルギルス IgE 抗体 (RAST score) は、治療前後ともに 2 で変化は見られなかった。また抗アスペルギルス沈降抗体は経過中常に陰性であった。

考 察

Hommel ら¹¹⁾ が ELISA による抗アスペルギルス抗体の測定について報告して以来、ELISA による抗アスペルギルス抗体の検出が検討され、その診断的有用性が報告されている。ELISA 法には、sensitivity が優れている、操作が複雑ではない、試薬が比較的安価である、放射線被曝がない、などの長所がある。しかし、再現性や specificity に難点があり、各研究室間で手技や結果

判定の方法も異なっているため、一般的に実用化には至っていない。

肺アスペルギルス症の診断において、血清中の抗アスペルギルス抗体の検出は重要な役割を占め、ELISA 法の実用化が望まれる。そこで、ELISA 法により IgG, IgM, IgA の各免疫グロブリンクラス別に抗アスペルギルス抗体価を測定し、その有用性、実用化の可能性等について検討した。ELISA 法の難点である再現性を高め、他の施設の成績と比較できるような絶対的な値を求める方法として、山本らは 6 段階希釈血清系列を用い、吸光度-希釈度曲線の直線部分を外挿しコンピューター処理して血清の抗体価を求める方法¹⁰⁾¹³⁾を報告している。われわれも、この方法を参考にして 4 段階希釈系列を用い抗体価を算出した。測定結果の再現性を検討するため、各プレートごとに標準血清において抗体価を比較したところ、バラツキは 10% 以内で高い再現性が得られた。

M. Huizinga ら¹⁴⁾ は、慢性気管支炎など肺アスペルギルス症以外の疾患で IgG 抗アスペルギルス抗体価が

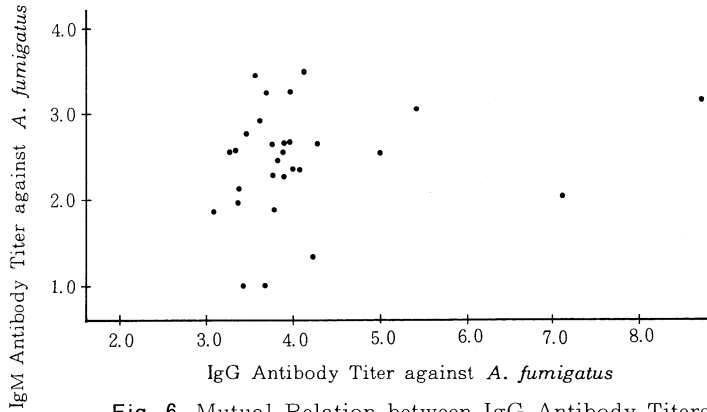


Fig. 6. Mutual Relation between IgG Antibody Titers and IgM Antibody Titers against *A. fumigatus*

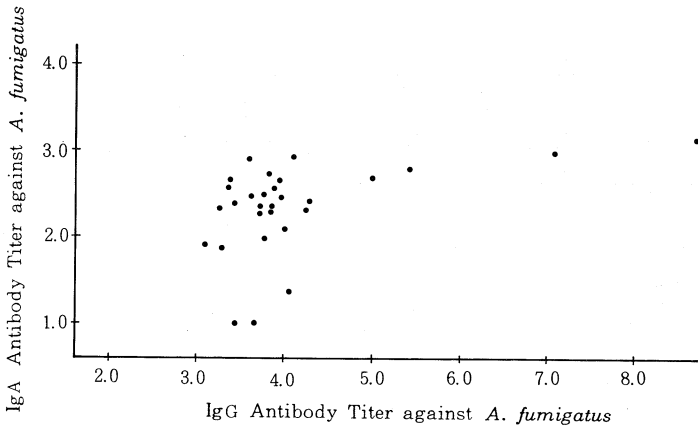


Fig. 7. Mutual Relation between IgG Antibody Titers and IgA Antibody Titers against *A. fumigatus*

上昇していることを報告している。しかし、IgG 抗アスペルギルス抗体価測定の診断的有用性を検討したこれまでの報告では、他疾患での測定が不十分であり、抗アスペルギルス抗体陽性の判定に際して、他疾患における抗体価を十分に検討する必要があると思われる。そこで、肺アスペルギルス症以外の慢性肺疾患についても検討した。抗アスペルギルス IgG 抗体価が2以上を陽性とする、肺結核症 29 例中 9 例 (31%)、非定型抗酸菌症 7 例中 3 例 (43%)、慢性気管支炎 14 例中 3 例 (21%)、気管支喘息 5 例中 1 例 (20%) と健常者 28 例中 2 例 (7%) に比べ高い傾向がみられた。これらの陽性症例における抗アスペルギルス抗体の意義については、今後さらに検討の必要があると思われる。

本稿では抗体陽性の判定を 3.0 以上とやや高めに設定することにより、肺アスペルギルス症として発症したも

のと他疾患で抗体価の上昇しているものをはっきりと区別することができ、sensitivity は 100% のまま specificity も 98.7% と高くなった。以上の結果から ELISA 法による IgG 抗アスペルギルス抗体価の測定は、sensitivity, specificity とともに優れており、診断的有用性が極めて高いと考えられた。

一般に感染症の血清学的診断における抗体の測定では、IgG 抗体より IgM 抗体の方が早期に上昇することが多い。そこで IgM 抗アスペルギルス抗体についても検討したが、今回の測定では肺アスペルギルス症と健常者での抗体価の overlap が大きく、診断的有用性は低いと考えられた。坂本らは、RIA による測定で、IgM 抗アスペルギルス抗体が、健常人血清中にもある程度上昇している可能性があることを報告⁶⁾しているが、われわれの結果もそれに一致するものであった。M. Huizinga

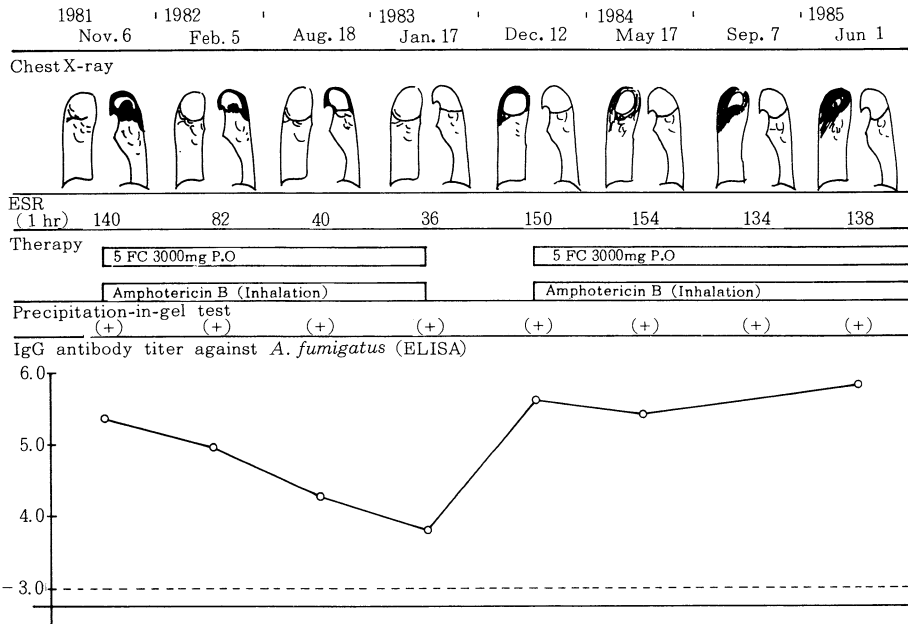


Fig. 8. Mutual Relation between the Clinical Course of Pulmonary Aspergilloma and IgG Antibody Titer against *A. fumigatus*

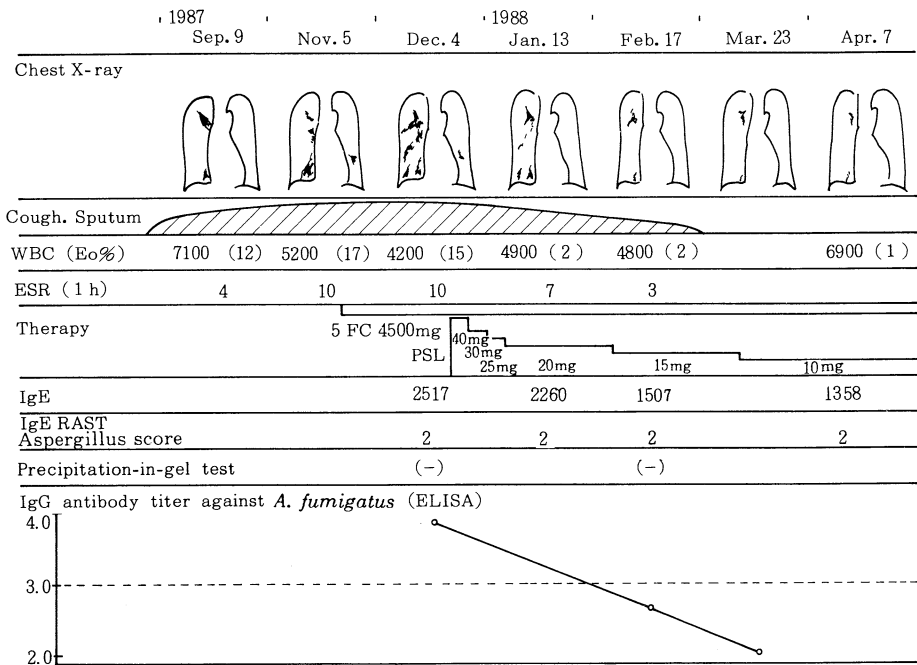


Fig. 9. Mutual Relation between the Clinical Course of ABPA and IgG Antibody Titer against *A. fumigatus*

ら¹⁴⁾は、ELISA法にて測定したIgA抗アスペルギルス抗体価が、肺アスペルギローマ、ABPAで健常者よりむしろ低値であったと報告しているが、われわれの測定では肺アスペルギローマ、ABPAで、健常者より有意に高値であった。しかし、IgA抗アスペルギルス抗体価は肺アスペルギルス症と健常者間にoverlapが見られ、IgG抗アスペルギルス抗体に比べ診断的有用性は劣ると考えられた。以上のように、IgG、IgM、IgA抗アスペルギルス抗体の中では、IgG抗体が最も優れていた。

ELISA法によるIgG抗アスペルギルス抗体の測定は、抗アスペルギルス沈降抗体と比べて高sensitivityで、specificityの点でも劣らない検査法と考えられた。沈降抗体は主にIgG抗体¹⁵⁾とされているが、Henk F. Kauffmanら¹⁶⁾は、IgG抗アスペルギルス抗体価(ELISA)と抗アスペルギルス沈降抗体との間に解離が認められることを報告している。Alternaria¹⁷⁾やThermophilic actinomycetes¹⁸⁾においても、同様の成績が報告されている。われわれの成績では、沈降抗体陽性群のIgG抗アスペルギルス抗体価は、陰性群に比べて有意に高く、両検査の結果は良く相関した。

肺アスペルギルス症の臨床経過とIgG抗アスペルギルス抗体価との関係についても、Rosenbergら¹⁹⁾および秋山ら²⁰⁾は、RIAにより総IgE、特異的IgE抗体価とともに、特異的IgG抗体価がABPAの病勢に一致すると報告している。本稿のABPAの症例でも、IgG抗アスペルギルス抗体価は良く臨床経過と相関し、RIAによる報告と一致していた。また肺アスペルギローマの症例でも、IgG抗アスペルギルス抗体価と臨床経過との関係を調べたところ、IgG抗アスペルギルス抗体価は、その病勢に一致して増減し、しかもブラ壁の肥厚程度しか見られない初期から上昇した。このように、IgG抗アスペルギルス抗体価には定量性が有り、ABPAのみならず肺アスペルギローマでも病勢を反映し、治療効果の判定、臨床経過の観察に有用であった。

また胸部レントゲン所見でfungus ballの形成はなく、ブラまたは空洞壁の肥厚のみを認め、沈降抗体は陰性であるがIgG抗アスペルギルス抗体価の上昇がみられた、肺アスペルギローマ初期と思われる症例で、抗真菌剤の治療により胸部レントゲン所見の改善、IgG抗アスペルギルス抗体価の陰性化が見られた症例を経験している。このようにELISA法によるIgG抗アスペルギルス抗体の測定は、fungus ballの形成以前の早期に、肺アスペルギルス症を診断できる可能性を示唆するものと考えられる。

アスペルギルスは、人に多彩な肺疾患をきたす真菌である。アスペルギルス胞子が抗原として作用すると気管支喘息、過敏性肺臓炎が起こることは良く知られている。

いわゆるABPAは、IgE抗体とIgG抗体を産生する免疫反応性疾患とされているが、組織診で粘膜表層に若干の菌糸形成が認められsurface infectionの様相も認められる。この場合ELISA法によるIgG抗体の消長が病勢と一致し、その有用性が認められた。アスペルギルスが生体内で増殖する真の感染は肺局所性のmycetoma(aspergilloma)と、肺のみならず全身にも進展しうるinvasive aspergillosisの両型がある。chronic infectionであるaspergillomaにおける抗体測定の有用性は前述のように極めて高い。一方、invasive aspergillosisは骨髄抑制の強い重篤な疾患におけるterminal infectionとして出現し、その生前診断はほとんど出でていない現在である²¹⁾。このようなinvasive aspergillosisで抗体診断が出来るかどうか今後検討を続けたい。

結 語

ELISA法による抗アスペルギルス抗体価の測定によって以下の成績が得られた。

- 1) IgG、IgM、IgA抗体の中では、sensitivity、specificityともにIgG抗体が最も優れていた。
- 2) IgG抗アスペルギルス抗体価の測定は、沈降抗体よりもsensitivityが高く、specificityの点でも劣らない優れた検査法と考えられた。
- 3) IgG抗アスペルギルス抗体価は、臨床経過を反映し、定量性があると考えられた。

この論文の要旨は第63回結核病学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Pepys, J., Ridell, R. W., Citron, K. M. et al. : Clinical and immunological significance of *Aspergillus fumigatus* in the sputum, *Am Rev Resp Dis*, 80 : 167-180, 1959.
- 2) 檀原 高 : Immunoradiometric assay法による血清IgG型アスペルギルス抗体の検出—肺アスペルギローマ症例におけるゲル内沈降反応との対比, *日胸疾会誌*, 21 : 745-752, 1983.
- 3) Jacoby, B., Longbottom, J. L., Pepys, J. : The uptake of *Aspergillus fumigatus* protein by serum IgG antibody from patients with pulmonary aspergillosis, *Clin Allergy*, 7 : 117-125, 1977.
- 4) Shaffer, P. J., Medoff, G., Kobayashi, G. S. : Demonstration of antigenemia by radioimmunoassay in rabbits experimentally induced with *Aspergillus*, *J Inf Dis*, 139 : 313-319, 1979.

- 5) Wang, J. L. F., Patterson, R., Rosenberg, M. et al. : Serum as a diagnostic aid in an allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Am Rev Respir Dis*, 117 : 917-927, 1978.
- 6) 坂本芳雄, 可部順三郎 : solid-phase radioimmunoassay による *Aspergillus fumigatus* IgG IgA IgM 抗体の測定, *日胸疾会誌*, 20 : 1063-1067, 1982.
- 7) Sepulveda, R., Ingbottom, J. L., Pepys, J. : Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for IgG and IgE antibodies to protein and polysaccharide antigens of *Aspergillus fumigatus*, *Clin Allergy*, 9 : 359-371, 1979.
- 8) Greenberger, P. A., Patterson, R. : Application of enzymed linked immunosorbent assay (ELISA) in diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis, *J Lab Clin Med*, 99 : 288-293, 1982.
- 9) 小林 誠 : Enzymed-Linked Immunosorbent Assay による抗アスペルギルス (*Aspergillus fumigatus*) IgG 抗体の検出, *アレルギー*, 34 : 162-172, 1985.
- 10) 山本節子, 戸井田一郎, 和田雅子他 : ELISA による肺アスペルギルス症の血清学的診断, *結核*, 64 : 15-24, 1989.
- 11) Hommel, M., Kien Truong, T., Bidwell, D. E. : Technique immunoenzymatique appliquee an diagnostique serologique des candidoses et aspergilloses humaines, *Noav Presse Med*, 5 : 2789-2791, 1976.
- 12) 草野展周 : ELISA 法を用いた活動性肺結核患者の血清中の PPD と α 抗原に対する IgG 抗体測定の診断的有用性の検討, *結核*, 62 : 221-227, 1987.
- 13) 山本節子, 戸井田一郎, 和田雅子他 : 結核症及び非定型抗酸菌症の特異的抗体価の測定, *結核*, 62 : 549-557, 1987.
- 14) Huizinga, M., Stevens, E., Berrens, L. : Detection of class-specific antibodies against *Aspergillus fumigatus* antigens in various pulmonary diseases, *Ann. Inst. Pasteur/Immunol*, 136c : 343-352, 1985.
- 15) 池本秀雄, 柴田貞子 : 肺アスペルギルス症, とくに肺アスペルギロームの血清学的診断法, *真菌誌*, 14 : 57-62, 1973.
- 16) Kauffman H. F., Beaumont F., Meurs H., et al. : Comparison of antibody measurements against *Aspergillus fumigatus* by means of double-diffusion and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), *J Allergy Clin Immunol*, 72 : 255-261, 1983.
- 17) Bush, R. K., Voss, M. J., Jones, J. et al. : Immunological studies on *Alternaria* sensitivity: use of crossed radio-immunoelectrophoresis precipitins and enzyme-linked immunosorbent assay, *Clin Allergy*, 20 : 29-36, 1982.
- 18) Marx, J. J., Gray, R. L. : Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and double immunodiffusion test for the detection and quantification of antibodies in farmer's lung disease, *J. Allergy Clin Immunol*, 70 : 109-113, 1982.
- 19) Rosenberg, M., Patterson, R., Roberts, M. et al. : The assessment of immunologic and clinical changes occurring during corticosteroid therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Am J Med*, 64 : 599-606, 1978.
- 20) 秋山一男, 伊藤幸治, 宮本昭正他 : アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の免疫学的研究—血清総 IgE 値, IgE, IgG, IgA, IgM 抗体面と臨床経過との関連, *日胸疾会誌*, 17 : 250-258, 1979.
- 21) 永田忍彦, 石橋凡雄, 重松信昭他 : 終末感染の検討, *日胸疾会誌*, 27 : 14-24, 1989.