

原 著

気管支喘息の気道内凝固について

川田 博* 桂 秀樹* 上村 光弘 豊田恵美子 工藤宏一郎

要旨：気管支喘息の気道内凝固の特徴を明らかにするために、気管支喘息発作、安定喘息、慢性気管支炎、健常者の喀痰中の凝固線溶を検討した。喘息発作ではアルブミン、Thrombin antithrombin III complex (TAT)、TAT と D-dimer (DD) の比 (TAT/DD) が他の 3 群に比べ有意に上昇していた。免疫染色上、喘息発作時の喀痰は他の喀痰に比べフィブリンが陽性に染色される傾向にあった。喘息発作及び安定喘息では、アルブミンと TAT あるいは TAT/DD の間に正の相関が認められたが、健常者では認められなかった。以上より喘息発作では気道内への血漿の漏出亢進、凝固亢進が示唆されフィブリン形成に関与すると考えられた。さらに気管支喘息では、血漿漏出の指標であるアルブミン濃度と凝固の指標である TAT や TAT/DD の間に相関を認めたが、健常者では認めなかったことから、両者では気道内凝固が異なる機序で制御されていることが示唆された。

キーワード：気管支喘息、気道内凝固、フィブリン沈着

Bronchial asthma, Airways coagulation, Fibrin deposition

緒 言

近年 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) や間質性肺炎、重症肺炎より得た気管支肺胞洗浄液中の凝固線溶を調べ、病態との関連を検討した報告がみられている^{1)~6)}。一般に血管外に沈着したフィブリンの出現は、炎症反応の主要な要素であるが、ARDS や間質性肺炎、急性肺障害においても肺胞内にフィブリンの沈着がみられ、肺胞内凝固の亢進が示唆されている。

気管支喘息発作時においても、喀出される粘液栓中には多くのフィブリンが混在していることが知られており、気道内凝固系の関与が推定される⁷⁾。喘息発作時、気道壁の細静脈より漏出した血漿成分は、粘膜下組織、ついで気道上皮間を經由して気道内へ移動する⁸⁾。喘息発作時喀痰のアルブミン濃度は高く⁹⁾、気道内への血漿の漏出が亢進していると推定され、気道内で血漿中の凝固因子が活性化され、凝固の最終段階であるフィブリンが形成されると考えられる。しかしながら、喘息における気道内の凝固に関し検討した報告は、現在までのところ病理組織所見をもとにしたもの以外はほとんど認められていない。今回我々は、気管支喘息の気道内凝固の特徴を明らかにするために、喘息発作時の喀痰、安定時

喘息の誘発痰、慢性気管支炎の喀痰、健常者の誘発痰を採取し、各々の喀痰中の凝固線溶について検討した。さらにこれら喀痰中のフィブリン及びフィブリノーゲンの有無を検討するために免疫染色を行なった。

対象と方法

凝固線溶

対象は 9 例の喘息発作、10 例の安定喘息、4 例の慢性気管支炎、10 例の健常者である (Table 1)。喘息発作、慢性気管支炎は自発痰を、安定喘息、健常者では 3% 高張食塩水吸入誘発痰を採取した。喘息発作は、あきらかな発作が出現し、外来治療でも軽快せず、入院治療となった症例である。安定喘息は、少なくとも過去 2 週間喘息症状を認めない外来通院中の症例である。慢性気管支炎は、気道感染がなく、肉眼上粘性痰を喀出する例である。安定喘息は、高張食塩水吸入誘発を行う前に、硫酸サルブタモール 200 μ g の吸入を行った。吸入開始直前、吸入開始後 5 分毎にピークフローを測定したが、開始前に比べ 80% 以下に低下した例や、発作が出現し吸入困難となった例は認めなかった。吸入誘発痰は、肉眼的に粘液栓を含んでおり、明らかな唾液の混入がないものを選択した。12 例の安定喘息各々より採取した誘発痰 12 検体のうち 10 検体、14 例の健常者各々より採取した誘発痰 12 検体のうち 10 検体を対象とした。2 例の健常者では吸入誘発を行ったが、誘発痰を採取できなかった。喀痰を採取後、20% アセチルチステイン液及び 3.8% クエン酸液を痰量の 20% 加え、攪拌器で 1 分間攪拌、PBS

〒162 0052 東京都新宿区戸山 1 21 1

国立国際医療センター呼吸器科

*現国立療養所南横浜病院

*都立老人医療センター呼吸器科

(受付日平成 14 年 7 月 26 日)

Table 1 Patient characteristics for study of coagulation in sputum

	Acute asthma	Stable asthma	Chronic bronchitis	Normal control
n	9	10	4	10
Age, mean (range) yr	44 (24-68)	46 (32-66)	52 (44-63)	32 (25-46)
Number of males	6	4	4	8
Atopic *	7	7	0	N.D #
%FEV1 *, mean (range)	64 (49-73)	72 (58-78)	78 (65-90)	N.D #
%VC *, mean (range)	95 (71-130)	91 (57-120)	86 (75-113)	N.D #
IgE (IU/ml) mean ± SE †	286 ± 313	124 ± 260	106 ± 88	N.D #

* Atopic means one or more positive results in specific serum IgE levels.

* Baseline, † Standard error, # Not detected

Table 2 Patient characteristics for study of immunostaining in sputum

	Acute asthma	Stable asthma	Chronic bronchitis	Normal control
n	8	5	8	8
Age, mean (range) yr	41 (21-60)	45 (38-62)	54 (48-62)	34 (24-48)
Number of males	6	2	7	6
Atopic *	5	4	0	N.D #
%FEV1 *, mean (range)	70 (50-83)	75 (61-83)	80 (66-90)	N.D #
%VC *, mean (range)	92 (62-127)	93 (60-128)	81 (72-109)	N.D #
IgE (IU/ml) mean ± SE †	313 ± 216	258 ± 233	103 ± 125	N.D #

* Atopic means one or more positive results in specific serum IgE levels.

* Baseline, † Standard error, # Not detected

液で3倍希釈後さらに1分間攪拌した。4 下5分間1,500回転し上清部分を-80 で凍結保存した。血漿成分の漏出の指標にアルブミンを、凝固線溶の指標にthrombin anti-thrombin III complex(TAT), fibrin degradation products(FDP), D-dimer(DD), tissue factor(TF)を測定した。喀痰中のアルブミン測定はimmunosorbent assay (Japan DPC cooperation, chiba, Japan)を使用した。TAT, FDP, DD, TFはElizasで測定した。各製造元は以下の如くである。Behring Diagnostics [TAT], Murburg, Germany; Organon Teknica inc. [FDP, DD], Turnhout, Belgium; American diagnostica inc. [TF], Greenwich, CT。使用説明書によるとTAT, FDP, DD, TFの測定限界は、それぞれ0.5 ng/ml, 11 ngFE (Fibrinogen Equivalent)/ml, 11 ngFE/ml, 10 pg/mlである。ヒト血漿中の正常値は、各々3.0 ng/ml以下, 800 ng FE/ml以下, 490 ng FE/ml以下, 150~200 pg/mlである。

免疫染色

喘息発作8例, 安定喘息5例, 慢性気管支炎8例, 健康者8例(Table 2)より喀痰を採取し-80 で凍結保存した。安定喘息及び健康者は誘発痰を用いた。クリオスタットにより5µmの凍結切片作成後, ダコLSABキットを用い免疫組織化学染色を行った。方法は凍結切片

をアセトンで固定, 内因性ペルオキシダーゼ作用後, 牛胎児血清アルブミンでブロッキング, ついで一次抗体を反応させTBS液にて洗浄後二次抗体を反応させた。一次抗体は, 抗ヒトフィブリノーゲンポリクロナール抗体(DAKO JAPAN), 抗ヒトフィブリンモノクロナール抗体(IMMUNOTECH S.A.)を用いた。その後PDD標識ストレプトアビジンで標識させ, DABにて発色し脱色, 透徹後封入した。陰性コントロールは, 一次抗体のかわりに一次抗体陰性コントロールを滴下し作成した。切片面積の50%以上染色された場合++, 50%未満の場合+, 染色されない場合-と判定した。

統計処理

多群の組み合わせの検定は, Scheffe ' Fを使用し危険率Pが0.05以下で有意差があるとした。相関関係の検定は, スピアマンの順位相関係数を用いた。同順位補正後の危険率Pが0.05以下で相関があると判定した。数値は平均値±標準誤差で示した。

成績

1) 痰のアルブミン TAT FDP DD TF の測定

健康者の痰と慢性気管支炎の痰では, 痰中のアルブミン, TAT, FDP, DD, TATとDDの比(TAT/DD), TFに差を認めなかった(Table 3)。喘息発作時の痰は,

Table 3 Albumin, TAT, FDP, D-dimer, TAT/D-dimer ratio and TF in sputum

	N	Alb [$\mu\text{g/ml}$]	TAT [ng/ml]	FDP [ngFE/ml]	D-dimer [ngFE/ml]	TAT/D-dimer	TF [ng/ml]
AA	9	539.9 \pm 490.2	181.2 \pm 139.7	619.2 \pm 210.0	238.6 \pm 21.9	0.76 \pm 0.60	37.3 \pm 15.6
SA	10	78.5 \pm 67.9	29.4 \pm 32.5	835.9 \pm 228.9	446.9 \pm 232.8 *	0.04 \pm 0.04	2.5 \pm 5.5
CB	4	54.3 \pm 15.7 *	13.8 \pm 7.7 *	646.1 \pm 83.3	274.6 \pm 98.2	0.02 \pm 0.02 *	20.9 \pm 11.9
NC	10	60.8 \pm 20.5	10.6 \pm 5.7	747.0 \pm 236.0	392.1 \pm 180.7	0.04 \pm 0.04	12.2 \pm 10.4

AA, acute asthma; SA, stable asthma; CB, chronic bronchitis; NC, normal control.

TAT, thrombin antithrombin complex; FDP, fibrin degradation products; TF, tissue factor.

TAT/D-dimer: ratio between TAT and D-dimer.

Data expressed mean \pm standard error

* P < 0.05 compared with acute asthma. P < 0.01 compared with acute asthma. P < 0.001 compared with acute asthma.

Table 4 Correlation coefficients of albumin in sputum with selected variables

	TAT		FDP		D-dimer		TAT/D-dimer		TF	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
AA (N = 9)	0.78	0.03	- 0.72	0.05	0.04	NS	0.78	0.03	0.47	NS
SA (N = 10)	0.78	0.02	0.10	NS	- 0.18	NS	0.70	0.04	- 0.03	NS
CB (N = 4)	0.20	NS	0.00	NS	0.00	NS	0.40	NS	0.00	NS
NC (N = 10)	- 0.03	NS	- 0.42	NS	- 0.52	NS	0.22	NS	- 0.02	NS

AA, acute asthma; SA, stable asthma; CB, chronic bronchitis; NC, normal control.

FDP, fibrin degradation products; TAT, thrombin antithrombin complex; TF, tissue factor; TAT/D-dimer, ratio between TAT and D-dimer; ρ , Spearman rank ρ ; NS, not significant

Table 5 Results of fibrin and fibrinogen immunostaining in sputum

	Fibrin			Fibrinogen		
	++	+	-	++	+	-
AA (N = 8)	4	4	0	8	0	0
SA (N = 5)	0	3	2	5	0	0
CB (N = 8)	3	0	5	8	0	0
NC (N = 8)	0	5	3	8	0	0

AA = acute asthma; SA = stable asthma; CB = chronic bronchitis; NC = normal control

++ positive staining in over 50% of the area of a whole section

+ positive staining in 50% or less of the area of a whole section

- negative staining

安定時の喘息痰，慢性気管支炎の痰及び健常者の痰に比べアルブミン，TAT，TAT/DD，TFが上昇していた (Table 3) . 安定時の喘息痰と健常者の痰では，アルブミン，TAT，TAT/DD，TFとも差は認められなかった (Table 3) . FDPは，喘息発作時の喀痰，安定時喘息痰，慢性気管支炎の痰，健常者の痰で差はみられなかった (Table 3) . DDは，安定時の喘息痰に比べ喘息発作時の痰で減少していたが，健常者の痰と喘息発作時の痰，健常者の痰と安定時の喘息痰の間に差は認めなかった (Table 3) . 喘息発作時の喀痰，安定時の喘息痰では，アルブミンとTAT，アルブミンとTAT/DDの間に正の相関が認められたが，健常者の痰ではいずれも相関は認められなかった (Table 4) . 喘息発作時の喀痰，安定

時の喘息痰及び健常者の痰いずれにおいてもアルブミンとTF，TATとTF，TAT/DDとTFの間に相関は認められなかった .

2) 免疫染色

フィブリン染色は，喘息発作8例のうち4例で++，4例で+，陰性はなかった . 安定喘息5例では2例で+，3例で陰性であった . 慢性気管支炎8例では3例で++，5例で陰性であった . 健常者8例では5例で+，3例で陰性であった . フィブリノーゲン染色はすべての喀痰で一樣に染色された (Table 5 , Fig. 1) .

考 案

1) 誘発痰を用いることの妥当性

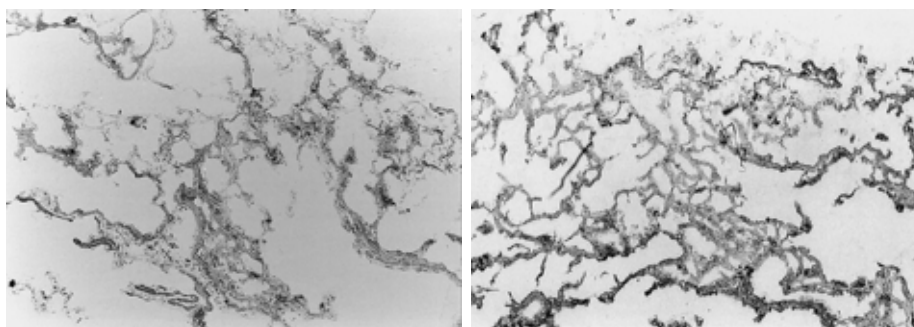


Fig. 1 Sputum from a patient with acute asthma, stained with antifibrin antibody (left) The fibrin antigen is observed (original magnification : $\times 20$) Sputum from a patient with acute asthma, stained with antifibrinogen antibody (right) The fibrinogen antigen is observed (original magnification : $\times 20$)

今回の喀痰採取は、喘息発作及び慢性気管支炎では自発痰を、安定時の喘息及び健常者では吸入誘発痰を採取した。Lopez-Vidriero は、健常者の気道液採取が困難な状況下では、感染のない慢性気管支炎の粘性痰を暫定的な標準検体とすることを提唱している¹¹⁾。今回慢性気管支炎よりえた自発痰と健常者の吸入誘発痰では、アルブミンをはじめ各種測定項目で差は認めなかった (Table 3)。Pizzichini らは、喘息患者より採取した吸入誘発痰と自発痰は、検体材料として比較可能であると報告している¹²⁾。従って今回自発痰と吸入誘発痰を検体として比較するのは可能であると考えられた。

2) 測定値の信頼性、評価上の問題点

喘息及び健常者の喀痰アルブミン濃度や凝固の関連の測定値は報告により違いがあり、測定の際ばらつきも大きい^{9) 10) 16) 19)}。この原因として 1) 喀痰は血液のような均一な液体ではないため均等性にかけること、2) 喀痰の処理法の違い (粘液溶解剤や抗凝固剤の使用の有無、喀痰採取から検体処理までの時間や保存法の違いなど)、3) 対象症例の重症度の違い、4) 各報告とも 10 例 ~ 20 例と症例数が比較的少ないこと、5) 論文によりデータの表現が平均値 \pm 標準誤差、中央値 (四分位間の範囲)、中央値 (下限値 上限値) とさまざまである、6) 対象を安定期喘息に限定した報告や安定喘息例と発作時の喘息例を一緒にした報告、本報告のように安定喘息例と発作時喘息例をわけて報告したものがあること、安定期喘息で吸入誘発を試みた場合発作出現を認めた例の有無の記載がない報告があり、安定期喘息の扱いが問題になる可能性がある、7) 測定キットのちがいが考えられる。現在までのところ統一された採取法、測定法が確立されていず、正常値を設定するには多くの検体を集めなければならないが、そのような報告も見当たらない現在、各報告の数値は参考値の意味合いが強く、報告間の比較は限界があると考えられた。

3) 喀痰中のアルブミン濃度、凝固能

今回喘息発作時の喀痰中アルブミンは、従来の報告⁹⁾と同様健常者に比べ有意に上昇していた。喀痰中のアルブミンは、線毛の協調的運動の障害¹³⁾、ムチン分泌の亢進¹⁴⁾、線毛輸送速度の低下に関連しており¹⁵⁾、喘息における気道閉塞を助長すると考えられる。非発作時の喘息誘発痰のアルブミン濃度は、今回の結果と同様に健常者の誘発痰と比べ差を認めないとする報告がある一方で¹⁶⁾、前者で上昇しているという報告もみられている¹⁰⁾。吸入誘発による気道への刺激の影響が各報告により違いがあり、アルブミン濃度に反映されている可能性が考えられる。

人血液中のアルブミン濃度は 3.5 ~ 5.5 g/dl (35 ~ 55 mg/ml)、TAT は 3.0 ng/ml 以下である。血液に比較し気道ではアルブミンに対する TAT の値が極めて高く (Table 3)、血漿が気道内へ漏出後、凝固亢進へ向かう可能性がある。喘息例の血液線溶系は亢進している報告があり、血液の凝固系が亢進して二次的に気道内の凝固が亢進している可能性は低いと考えられた¹⁷⁾。

凝固の指標である TAT の喀痰中濃度は、喘息発作時の喀痰で有意に上昇していた。また凝固の指標である TAT と線溶の指標である DD の比 (TAT/DD) を検討すると、喘息発作時の喀痰で有意に高値を示した。一方安定時の喘息痰では、健常者の痰と比較し TAT あるいは TAT/DD に差は認められなかった。Gabazza らも有症状喘息 7 例、無症状喘息 7 例、計 14 例より誘発痰を採取し、痰のトロンビン、TAT、TF の上昇を報告し、さらにトロンビンと TAT は気道過敏性と相関するが、TF は気道過敏性と相関しないことを明らかにしている¹⁹⁾。

フィブリノーゲンは、いずれの喀痰においても陽性に染色されたが、常にフィブリンを伴っているとは限らず、フィブリンは喘息発作時の喀痰で陽性を示す傾向があった (Table 5)。喘息発作時の痰では、痰中のフィブリノーゲンの上昇^{10) 20)}や痰中のアルブミン濃度とフィブリノー

ゲン濃度の相関も報告されており¹⁰⁾, 気道内は凝固の亢進状態にあるためフィブリンの形成が容易に認められると考えられた.

フィブリンはサーファクタント活性の低下をもたらすこと²¹⁾, 喘息発作時の喀痰のサーファクタント活性は低下していることが報告されている²²⁾. サーファクタントは, 肺胞のみならず気道の表面も覆い, 表面活性を発揮することにより気道の開存に重要な役割をはたしている. 喘息患者では, 気道閉塞の一因としてフィブリン形成による気道サーファクタント活性低下の関与が推定される.

in vitro の系ではあるが, 凝固亢進により生じるフィブリン, トロンピン, Factor Xa と炎症との関連も報告されている. フィブリンによるマクロファージからの IL-1 β 産生, トロンピンの白血球, 繊維芽細胞, 平滑筋細胞, マクロファージ遊走作用, サイトカイン産生, Factor Xa の平滑筋細胞遊走, 組織の浮腫増強作用が報告されている²³⁾. しかしこれらが喘息の気道リモデリングとどのように関わっているのかについては現在までのところ不明である.

Dvorak 等は, モルモットに放射性同位元素でラベルしたフィブリノーゲンを静注し, ついで血管透過性を亢進させる目的でヒスタミンを皮下に投与すると, 局所に安定化フィブリンの出現がみられ, ヒスタミン投与前にあらかじめ局所に組織因子やトロンピンを投与した場合も, 形成されるフィブリンの量は変化のないことを報告している²⁴⁾. このことから皮下組織の PCA 活性は, 本来十分存在しており, 皮下組織におけるフィブリンの形成は, 血管より透過する血漿の量に規定されることが示された.

今回検索した喘息発作時の喀痰および安定時の喘息痰では, 血漿成分漏出の指標であるアルブミンと凝固の指標である TAT あるいは TAT/DD の間に相関を認め, 外因性凝固機転に重要な役割を担う TF と, 凝固の指標である TAT あるいは TAT/DD の間では相関を認めなかった. 従って喘息の気道においても, 血管外への血漿流出の程度が凝固に関連していると思われ, Dvorak 等の報告と同様の機序が出現している可能性が示唆された. 一方健常者誘発痰は, アルブミンと TAT, アルブミンと TAT/DD, TF と TAT, TF と TAT/DD の間に相関を認めず, 健常者の気道内凝固は, 血漿成分の漏出や組織因子とは独立して制御されている可能性が示唆された.

なお今回の結果が喘息に特有なものか急性気管支炎などの他の炎症性気道疾患でも共通して認められるものかについては, 今後検討する必要があると考えられた.

謝辞: 免疫染色の際協力いただきました東京女子医大呼吸

器内科, 篠昌幸技師ならびに検体の一部を提供していただきました国際仁友病院, 杉原寿彦先生, 宮下勉技師長に深謝致します.

文 献

- 1) Bertozzi P, Astedt B, Zenzius L, et al: Depressed bronchoalveolar urokinase activity in patients with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 890-897.
- 2) Fuchs-buder T, de Moerloose P, Ricou B, et al: Time course of procoagulant activity and D dimer in bronchoalveolar fluid of patients at risk for or with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Med* 1996; 153: 163-167.
- 3) Chapman HA, Allen CL, Stone OL: Abnormalities in pathways of alveolar fibrin turnover among patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 437-443.
- 4) Kobayashi H, Gabazza EC, Tabuchi O, et al: Protein C anticoagulant system in patients with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Med* 1998; 157: 1850-1854.
- 5) Imokawa S, Sato A, Hayakawa H, et al: Tissue factor expression and fibrin deposition in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Med* 1997; 156: 631-636.
- 6) Gunther A, Mosavi P, Heinemann S, et al: Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. *Am J Respir Crit Med* 2000; 161: 454-462.
- 7) Huber HL, Koessler KK: The pathology of bronchial asthma. *Arch Int Med* 1922; 30: 689-760.
- 8) Person CGA: Leakage of macromolecules from the tracheobronchial microcirculation. *Am J Respir Dis* 1987; S71-S75.
- 9) Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, et al: Indices of airway inflammation in induced sputum: Reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Med* 1996; 154: 308-317.
- 10) Fahy JV, Liu J, Wong H, et al: Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1126-1131.
- 11) Lopez-Vidriero MT, Das I, Reid L: Airway secretions: source, biochemical and rheological properties. In: Brain JD, Proctor DF, Reid L, eds, *Lung Biology in Health and Disease*, Vol. 5, Respiratory Defence Mechanism, Dekker, New York. 1984; 239

- 356.
- 12) Pizzichini MMM, Popov TA, Efthimiadis A, et al: Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 866-869.
- 13) Sanderson MJ, Sleight MA: Serum proteins agglutinates cilia modify ciliary coordination. *Pediatr Res* 1981; 15: 219-228.
- 14) Williams IP, Rich B, Richardson PS: Action of serum on the output of secretory glycoproteins from human bronchi in vitro. *Thorax* 1983; 38: 682-685.
- 15) Marriott C, Brown DT: The contribution of added proteins to mucus viscoelasticity. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31: 88.
- 16) Fahy JV, Wong H, Liu J, et al: Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 53-58.
- 17) Banach-Wawrzenczyk E, Dziedziczko A, Rosc D: Fibrinolysis system in patients with bronchial asthma. *Med Sci Monit* 2000; 6: 103-107.
- 18) Louis R, Shute J, Biagi S, et al: Cell infiltration, ICAM-1 expression and eosinophil chemotactic activity in asthmatic sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 466-472.
- 19) Gabazza EC, Taguchi O, Tamaki S, et al: Thrombin in the airways of asthmatic patients. *Lung* 1999; 177: 253-262.
- 20) Pizzichini MMM, Pizzichini M, Clelland L, et al: Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1501-1508.
- 21) Seeger WG, Stohr G, Wolf HRD, et al: Alternation of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J Appl Physiol* 1985; 58: 326-338.
- 22) Kurashima K, Fujimura M, Matsuda T, et al: Surface activity of sputum from acute asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1254-1259.
- 23) Dabbagh K, Chambers RC, Laurent GJ: From clot to collagen: coagulation peptides in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 1998; 11: 1002-1005.
- 24) Dvorak HF, Senger DR, Dvorak AM, et al: Regulation of extravascular coagulation by microvascular permeability. *Science* 1985; 227: 1059-1061.

Abstract

Coagulation activity in the airways of asthmatic patients

Hiroshi Kawada, Hideki Katsura¹⁾, Mitsuhiro Kamimura, Emiko Toyoda and Koichiro Kudo

Department of Respiratory Disease, International Medical Center of Japan

¹⁾Pulmonary Division, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center

1-21-1 Toyama-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan

Fibrin deposition in the mucus plugs of asthmatic patients has long been known, and asthmatic sputum has been held to be important in the pathogenesis of bronchial obstruction. We examined the coagulation activity in the airways of asthmatic patients. Albumin as an index of plasma leakage into the bronchial lumen, thrombin antithrombin III complex (TAT), tissue factor, FDP, D-dimer and the TAT/D-dimer ratio as indices of coagulation and fibrinolytic markers were determined in expectorated or hypertonic saline-induced sputum from patients with acute and stable asthma, and with chronic bronchitis, and from normal control subjects. Patients with acute asthma, in comparison with patients with stable asthma or chronic bronchitis and normal control subjects, had significantly higher levels of albumin, TAT and TAT/D-dimer. The fibrin antigen was more positively stained immunohistochemically in sputum from acute asthmatics than in other sputa. In both patients with acute asthma and those with stable asthma, there was a significant positive correlation between albumin and TAT or albumin and TAT/D-dimer in the sputum. However, in normal control subjects, there was no correlation between these markers. These results suggest that the coagulation system in the airways of acute asthmatic patients is activated, that this favors fibrin deposition in the bronchial lumen and that coagulation pathways in the bronchial compartment and the degree of plasma exudation into the airways are dependently regulated in patients with asthma but not in normal control subjects.