

気道細胞反応からみた呼吸器疾患の研究

第 2 編

気管支肺胞洗浄法による炎症性・肉芽腫性疾患の 病態に関する研究

岡山大学医学部第2内科学教室（主任：木村郁郎教授）

竹 山 博 泰

（昭和56年5月8日受稿）

Key words: bronchoalveolar lavage, hypersensitivity pneumonitis, sarcoidosis, chronic bronchitis, bronchiolitis.

緒 言

気管支喘息と並んで、重要なアレルギー性呼吸器疾患の一つであり、近年臨床的にも注目されている疾患に過敏性肺臓炎がある。過敏性肺臓炎は、有機物質、特に真菌類¹⁾²⁾ や鳥の排泄物³⁾などを吸入することにより、咳嗽、呼吸困難、発熱などの臨床症状をもって発症し、胸部X線写真上び慢性に微細粒状陰影を呈する疾患である。従来 farmer's lung¹⁾²⁾, mushroom worker's lung, bird breeder's lung³⁾ など、ある特殊な環境のもとに発症する症例が多く知られていたが、最近ではむしろ特殊な環境条件をもたず、散発性の発症をみる傾向がある。その中には、air conditioner⁴⁾ や humidifier⁵⁾⁶⁾ の使用、日当りや風通しの悪い古い家屋への居住、さらには環境汚染などといった我々の比較的身近な環境条件により発症する例も増加している。本疾患は、上に述べたような種々の吸入抗原により肺胞および細気管支領域に病変が惹起される疾患である。関与するアレルギー反応としては、従来沈降抗体に mediate させる III 型（アルサス型）反応が主として関与する⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ とされてきた。しかし近年 IV 型（遅延型）アレルギー反応の関与¹²⁾¹³⁾ も考えられており、その発症機序については、なお十分に明らかではない。

一方診断上からも、吸入誘発あるいは環境曝露試験、沈降抗体をはじめとする免疫学的諸検

査、肺生検などの全ての所見がそう例はむしろ少なく、病歴や臨床症状などから本疾患を疑い得ても、確定診断に苦慮する場合が少なくない。さらに本疾患は、臨床症状あるいは胸部X線写真上、時にサルコイドーシス、慢性気管支炎、細気管支炎などとの鑑別診断も問題となる。

本編では、過敏性肺臓炎、サルコイドーシス、慢性気管支炎、細気管支炎の診断および病態を解明する一手段として、これらの症例に気管支肺胞洗浄法 bronchoalveolar lavage (BAL)¹⁴⁾¹⁵⁾ を施行し、これにより得られた洗浄液について細胞学的検索を行ない検討を加えた。さらに過敏性肺臓炎、細気管支炎においては、経気管支鏡的肺生検により採取された肺の組織学的所見と BAL により得られた出現細胞との対比を行ないつつ検討を加えた。またカンジダおよびアスペルギルス抗原として用いた過敏性肺臓炎の動物モデルを作成し、これについても同様の検討を加えたので以上の概略を報告する。

対象並びに方法

第1節 対象

当科呼吸器外来へ通院中および当科へ入院中の、臨床的、免疫学的に診断した過敏性肺臓炎7例（男2例、女5例、年齢分布35才～63才、平均年齢46.3才）、臨床的、組織学的に診断の確定したサルコイドーシス7例（男3例、女4例、年齢分布24才～50才、平均年齢37.7才）、臨床的

に診断の確定した¹⁶⁾慢性気管支炎6例(全例男, 年齢分布34才~70才, 平均年齢56.3才), 細気管支炎4例(男2例, 女2例, 年齢分布36才~63才, 平均年齢48.8才)を対象とした。

過敏性肺臓炎症例は, いずれも毎年初夏から夏にかけて出現し, 秋になると消褪する激しい咳, あるいは労作時呼吸困難を主訴として発症し, 胸部X線写真上, び慢性に微細粒状陰影が認められた。既往歴にアレルギー性疾患を有するものは1例もなく, 家族歴では7例中3例にアレルギー性疾患がみられた。喫煙者は7例中2例であった。なお全例 BAL および肺生検施行時にはステロイドホルモン剤の投与は受けていなかった(表1)。またサルコイドーシス症例

例であった。全例 BAL および肺生検施行時にはステロイドホルモン剤の投与は受けていなかった。

対照例としては健康人13名(男12例, 女1例, 年齢分布26才~41才, 平均年齢30.6才)を選んだ。なおこれらは全例, 既往歴, 家族歴にアレルギー性疾患がなく, BAL 施行直前の血清IgE値, 末梢血好酸球数, CRP および末梢血好中球数は正常範囲内であった。

動物実験では, 300~400gの Hartley系の雌モルモットを用い, 過敏性肺臓炎の動物モデル¹⁷⁾を作成した。モルモットは動物舎において, 感作開始前1~5週間, 水, キャベツ, 固形飼料(オリエンタル酵母工業製)により飼育された。

Table 1. Clinical status at the first examination of 7 cases with hypersensitivity pneumonitis

Case No.	Name	Age	Sex	Past history of allergic diseases	Family history of allergic diseases	smoking history (Packsx yrs)	Steroid therapy	Skin test	Precipitating antibody	Peripheral WBC (cells/mm ³)	Peripheral eosinophil (%)	Serum IgE (U/ml)	Causative antigen	Micronodular shadow on chest plain X-ray film
1	T.M.	50	M	-	+	1×3	-	2/9 Ca: late delayed HD: immediate	Candida(+)	7,300	4	160	Candida	+
2	F.S.	39	F	-	-	-	-	1/9 Ca: delayed	-	4,800	2	60	unknown	+
3	K.T.	35	F	-	-	-	-	1/9 Ca: immediate	-	13,700	3	150	unknown	+
4	S.S.	51	F	-	-	-	-	1/9 HD: immediate	Micropodyspora faeni(+)	8,000	0	338	Micropodyspora faeni	+
5	H.K.	63	F	-	+	-	-	0/9	-	4,400	7	82	unknown	+
6	H.M.	35	F	-	+	-	-	1/9 Ra: immediate	-	4,000	9	80	unknown	+
7	H.R.	49	M	-	-	1×30	-	0/9	-	6,800	1	75	unknown	+

Ca: candida, HD: house dust, Ra: ragweed

でも, 既往歴にアレルギー性疾患を有するものはなく, 家族歴にアレルギー性疾患を有するものもなかった。喫煙者は7例中2例であった。なお7例中2例は BAL 施行時にステロイドホルモン剤の投与を受けていた。慢性気管支炎症例では, 既往歴にアレルギー性疾患を有するものは1例もなく, 家族歴では6例中1例にアレルギー性疾患がみられた。喫煙者は6例中3例であった。全例 BAL 施行時にステロイドホルモン剤の投与は受けていなかった。細気管支炎症例では, 既往歴にアレルギー性疾患を有するものは4例中1例, 家族歴でも4例中1例にアレルギー性疾患がみられた。喫煙者は4例中2

第2節 方法

第1項 炎症性, 肉芽腫性呼吸器疾患の検討

1) 気管支肺胞洗浄法

第1編に記載の方法¹⁸⁾にて行なった。

本法に伴う合併症は, 過敏性肺臓炎, サルコイドーシスおよび対照例では認められなかった。慢性気管支炎および細気管支炎においては, 各々1例ずつ検査後に局所的に肺炎をみたが, 抗生物質の投与にて速やかに治癒した。

2) 沈降抗体

Longbottom, Pepys らの方法¹⁹⁾に準じ, Ouchterlony 法による免疫拡散法により, 5倍に

濃縮した患者血清で沈降抗体を検索した。

3) リンパ球の subpopulation

surface marker として、Tリンパ球は neuraminidase 処理羊赤血球とのロゼット形成能により、Bリンパ球は膜免疫蛍光法による膜表面免疫グロブリンの有無により判定した。

その他、細胞分類、経気管支鏡的肺および気管支粘膜生検、組織学的検索、皮内反応、血清 IgE 値、肺機能検査等はいずれも第 1 編で記載した方法¹⁸⁾に準じて行なった。

第 2 項 動物モデルにおける過敏性肺臓炎の検討

1) 実験装置

上部がふたで取りはずしのできるプラスチック製の吸入箱 (40×28×21cm) を用いた。箱の一方の側面へ直径 2.0cm の円形窓をつけ、そこからネブライザーを挿入して箱内に抗原を噴霧できるようにし、他方の側面へは 4.0×5.0cm の排出口をつけて、噴霧された抗原の排出および箱内の動物の換気をはかった。

全実験を通じ、吸入箱とネブライザーはそれぞれの抗原に対して専用のものを用い、抗原の噴霧は日商式吸入用ネブライザー (日本商事製) にコンプレッサー (日本共立医科工業製) を接続しておこなった。

2) 抗原および adjuvant

過敏性肺臓炎の抗原としては、カンジダおよびアスペルギルスの乾燥凍結粉末 (鳥居薬品工業製) を生理的食塩水で溶解し、300 μ g/ml あるいは 600 μ g/ml に調製して使用した。

adjuvant として用いた BCG は日本ビーシージー製造社製のもの (菌量 1 管 40mg) を使用した。

3) 感作方法

adjuvant として BCG を使用しない群と、使用する群に分けて検討した。

(1) BCG 非使用群

カンジダおよびアスペルギルス抗原液は、300 μ g/ml と 600 μ g/ml の 2 種類を使用した。それぞれ 2.0ml/日のネブライザー吸入を連日 3 週間おこなうことにより感作した。なおすべての実験において、同じ動物舎で無処置のまま飼育したモルモットおよび抗原の代わりに生理食塩水を噴霧吸入させたモルモットを対照とした。

(2) BCG 使用群

BCG の影響を検討するため、BCG 1000 μ g を大腿内側に皮下注射し、その 24 時間後に吸入感作を開始する群と、3 週間後に感作を開始する群の 2 群に分けて検討した。BCG 注射 24 時間後に吸入感作をおこなった群では、いずれの抗原も 300 μ g/ml の濃度で使用した。また BCG 注射 3 週間後に吸入感作した群では、各抗原は 600 μ g/ml の濃度で使用した。感作は BCG 非使用群と同様、抗原液 2.0ml を連日 3 週間吸入することによりおこなった。この際の対照群は BCG 注射後無処置のまま飼育した無処置群、および抗原液の代わりに生理食塩水を吸入した群の 2 群とした (図 1)。

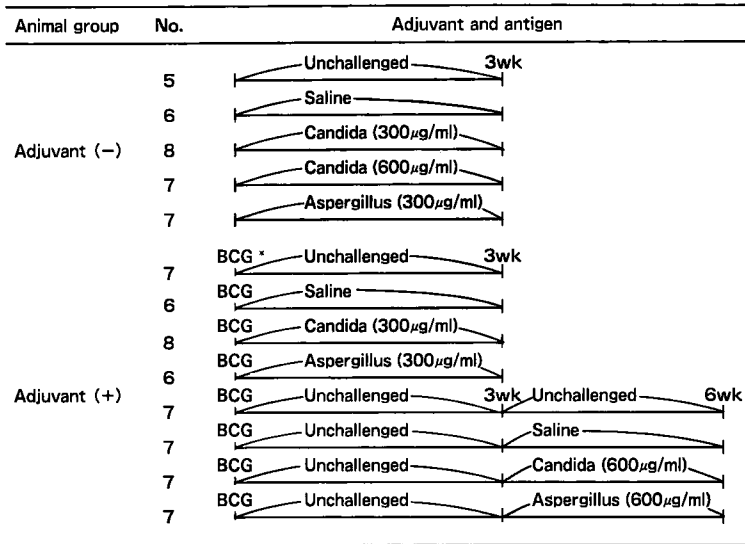
4) 抗原再曝露および気管支肺胞洗浄、組織学的検索

すべての実験において、感作終了 1 週間後に生理食塩水あるいは各抗原液を再吸入させ、吸入 24 時間後に、50mg/ml の sodium pentobarbital を 0.5ml/kg ずつ腹腔内に注射して麻酔し、開胸下に心臓より脱血して死亡せしめた。

気管支肺胞洗浄法は、気管切開口より 5 号の cut down tube (JAPAN Medical Supply Co., Ltd. 製) を右主気管支まで挿入、結紮し、生理食塩水を 1 回に 1 ~ 2 ml ずつ注射器にて注入し、軽く肺をマッサージした後注射器にて吸引回収した。この操作をくり返し行ない、合計約 25ml の生理食塩水にて洗浄を行なった。回収した洗浄液はヒトの場合に準じて検索に供した。

また肺組織は、BAL を行なう直前に、右中葉の先端より約 1.0cm の部位にて採取し、この部位はあとで洗浄液がもれ出ないように小型コップにてはさんでおいた。採取された組織片はただちに 10% formalin 液にて固定した。次いでパラフィン包埋をおこない、hematoxylin-eosin 染色をほどこして鏡検に供した。

肺の組織学的検索については、肉芽腫形成の有無、単核球の集簇の有無、胞隔への単核球の浸潤および胞隔の肥厚の有無および程度、血管壁および血管周囲への単核球浸潤の有無、気管支壁、細気管支壁およびその周囲の単核球浸潤の有無および程度、気腫化傾向の有無などについて検討した (表 8)(表 9)。



* 1000 μ g of BCG subcutaneously injected in each animals

Fig 1. Method of sensitization in experimental hypersensitivity pneumonitis.

成 績

第 1 節 炎症性、肉芽腫性呼吸器疾患

第 1 項 気管支肺胞洗浄所見

1) 洗浄液回収率

過敏性肺臓炎 7 例 (2~4 回にわたり経過を追って BAL を施行した症例では、初回の検査を採用した) では、57.2 \pm 13.0% (Mean \pm Standard Deviation), サルコイドーシス 7 例では 57.1 \pm 19.6%, 慢性気管支炎 6 例では 31.8 \pm 15.2%, 細気管支炎 5 例では 38.8 \pm 19.5% であった。また健康人 13 名では 61.9 \pm 12.4% であった。

すなわち、慢性気管支炎および細気管支炎において洗浄液回収率はやや少ない傾向がみられた。

2) 回収細胞数

回収総細胞数は、過敏性肺臓炎では 55.5 \pm 54.2 \times 10⁶ 個, サルコイドーシスでは 21.2 \pm 15.2 \times 10⁶ 個, 慢性気管支炎では 15.4 \pm 13.1 \times 10⁶ 個, 細気管支炎では 68.9 \pm 60.7 \times 10⁶ 個であった。また健康人 13 名では 15.7 \pm 14.9 \times 10⁶ 個であった。

回収洗浄液 1 ml 当りの細胞数は、過敏性肺臓炎では 0.65 \pm 0.60 \times 10⁶ 個, サルコイドーシスでは 0.20 \pm 0.09 \times 10⁶ 個, 慢性気管支炎では 0.50 \pm 0.40 \times 10⁶ 個, 細気管支炎では 1.84 \pm 1.20 \times 10⁶ 個であった。また健康人では 0.12 \pm 0.08 \times 10⁶

個であった。

すなわち、回収総細胞数、回収洗浄液 1 ml 当りの細胞数共に、細気管支炎次いで過敏性肺臓炎において増加が高度であった。

3) 出現細胞

(1) 健康肺における出現細胞

健康人 13 名における洗浄液中への出現細胞の平均は、マクロファージ 89.6 \pm 6.8%, リンパ球 9.7 \pm 7.2%, 好中球 0.7 \pm 0.5%, 好酸球 0.4 \pm 0.3%, 好塩基球 0% であった。すな

わち、その大部分はマクロファージであり、その他リンパ球、好中球が観察されたが、好酸球、好塩基球はほとんどみられなかった (図 2)。

洗浄液中のリンパ球の subpopulation の検索では、Tリンパ球 64.9 \pm 10.0%, Bリンパ球 11.0 \pm 4.2% であった。一方末梢血中のリンパ球の subpopulation は、Tリンパ球 62.8 \pm 10.7%, Bリンパ球 19.6 \pm 7.2% であった。

(2) 過敏性肺臓炎における出現細胞

過敏性肺臓炎 7 例における洗浄液中への出現細胞の平均は、マクロファージ 21.2 \pm 15.2%, リンパ球 73.6 \pm 16.6%, 好中球 3.2 \pm 2.9%, 好酸球 1.8 \pm 3.4%, 好塩基球 0.2 \pm 0.3% であり、リンパ球の著明な増加が特徴的であった (P < 0.001)。また好塩基球の出現をみた症例が 2 例あった。

洗浄液中のリンパ球の subpopulation の検索では、Tリンパ球 78.9 \pm 12.9%, Bリンパ球 10.6 \pm 2.9%, Tリンパ球と Bリンパ球の比は 8.0 \pm 2.9 であった。また末梢血中のリンパ球の subpopulation は、Tリンパ球 61.7 \pm 9.7%, Bリンパ球 18.6 \pm 5.1%, Tリンパ球と Bリンパ球の比は 3.5 \pm 0.9 であった。

症例 3, 症例 4 および症例 7 においては、経過を追ってそれぞれ 4 回, 3 回および 2 回と繰

り返し BAL を実施した。症例 3 では第 1 回目から第 3 回目まで徐々に軽快しつつあったが、第 4 回目の BAL 施行前に症状が悪化した。本症例では、症状の軽快と共に回収総細胞数および回収洗浄液 1 ml 当りの細胞数の減少をみたが、症状悪化と共にこれらの増加をみた。出現細胞の出現率では大きな変動はみられなかった。また症状悪化と一致して洗浄液中での T リンパ球の占める比率の増加をみた。また症例 4 では第 2 回目から第 3 回目の BAL 実施時期にかけてステロイドホルモン療法を行ない、症状は軽快に向ったが、洗浄液中の細胞数、出現リンパ球の出現率共に減少傾向をみた。さらに症例 7 では転地にて症状の軽快をみたが、出現リンパ球の比率はそれと共に低下した(表 2)(図 2)。

4.1%、T リンパ球と B リンパ球の比は 24.9 ± 31.0 と T リンパ球の比率の高度な上昇を示す症例が 7 例中 3 例にみられた。一方末梢血中では、T リンパ球 62.8 ± 12.6%、B リンパ球 23.0 ± 8.5%、T リンパ球と B リンパ球の比は 3.1 ± 1.2 であった(表 3)(図 2)。

(4) 慢性気管支炎における出現細胞

慢性気管支炎 6 例における洗浄液中への出現細胞の平均は、マクロファージ 48.1 ± 26.8%、リンパ球 9.5 ± 9.4%、好中球 33.1 ± 23.3%、好酸球 9.4 ± 15.4%、好塩基球 0% であり、健康人に比し好中球の増加が特徴的であった (P < 0.01) が、軽度ながら好酸球の増加傾向もみられた(表 4)(図 2)。

(5) 細気管支炎における出現細胞

Table 2. BAL findings of 7 cases with hypersensitivity pneumonitis

Case No.	Age Sex	Lavage fluid recovered (%)	Total cell count recovered (×10 ⁶)	Cell count per ml (×10 ⁶)	Differential cell count (%)					Lymphocyte subpopulation in lavage fluid			Lymphocyte subpopulation in peripheral blood					
					Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	T cell (%)	B cell (%)	T cell / B cell	T cell (%)	B cell (%)	T cell / B cell			
1	T.M. 50 M	33.3	1.10	0.022	44.5	44.5	1.5	9.5	0									
2	F.S. 39 F	62.7	159.60	1.698	11.8	87.2	0.4	0.6	0									
3	K.T. 35 F	62.7	90.56	0.963	8.0	86.4	5.0	0.4	0.2									
		2nd BAL	61.3	49.20	0.535	26.3	70.0	3.7	0	0								
		3rd BAL	56.0	12.30	0.110	15.0	70.6	13.6	0.6	0.2	87.9	15.6	5.63	75.7	25.2	3.00		
		4th BAL	78.0	52.30	0.335	23.6	76.4	0	0	0	84.4	7.8	10.82	76.1	22.3	3.41		
4	S.S. 51 F	58.0	16.64	0.191	36.0	58.5	4.5	1.0	0	60.0	14.4	4.17	57.1	22.4	2.55			
		2nd BAL	64.0	15.23	0.159	45.9	51.8	1.3	1.0	0	92.4	11.9	7.76	81.3	11.4	7.11		
		3rd BAL	57.5	13.64	0.119	66.0	28.3	5.7	0	0	76.5	13.3	5.74	74.2	16.1	4.61		
5	H.K. 63 F	65.3	49.90	0.509	16.6	81.5	0.9	0.1	0.9	87.7	11.3	7.76	55.3	11.6	4.77			
6	H.M. 35 F	71.5	24.82	0.174	27.5	71.0	1.5	1	0	83.3	8.9	9.36	58.1	18.2	3.19			
7	H.R. 49 M	47.0	46.08	0.980	4.1	86.3	8.3	1.3	0									
		2nd BAL	50.0	59.46	0.595	76.5	22.9	0.3	0.3	0	76.7	10.2	7.52	66.0	27.1	2.44		
Average *		57.2 ± 13.0	55.53 ± 54.16	0.650 ± 0.599	21.2 ± 15.2	73.6 ± 16.6	3.2 ± 2.9	1.8 ± 3.4	0.16 ± 0.34	78.6 ± 12.7	10.6 ± 2.9	8.03 ± 2.86	61.7 ± 9.7	18.6 ± 5.1	3.48 ± 0.93			

* Data printed in *italic* are not included.

(3) サルコイドーシスにおける出現細胞

サルコイドーシス 7 例における洗浄液中への出現細胞の平均は、マクロファージ 40.0 ± 16.2%、リンパ球 55.0 ± 20.7%、好中球 3.4 ± 4.2%、好酸球 1.5 ± 2.7%、好塩基球 0% であり、リンパ球の増加が特徴的であった (P < 0.001) が、その程度は症例によりかなり差がみられた。7 例中 2 例に軽度の好酸球の出現をみた。

洗浄液中のリンパ球の subpopulation の検索では、T リンパ球 82.4 ± 10.4%、B リンパ球 6.9 ±

細気管支炎 5 例における洗浄液中への出現細胞の平均は、マクロファージ 6.5 ± 10.1%、リンパ球 4.5 ± 3.7%、好中球 78.3 ± 21.8%、好酸球 10.5 ± 17.0% であり、高度な好中球の増加が特徴的であった (P < 0.001)。好酸球の著増を示した症例が 1 例みられたが、この症例は気管支喘息の経過中に細気管支炎を併発した症例であった(表 5)(図 2)。

第 2 項 組織学的所見との関連

1) 過敏性肺臓炎症例

Table 3. BAL findings of 7 cases with sarcoidosis

Case No.	Age	Sex	Lavage fluid recovered (%)	Total cell count recovered ($\times 10^6$)	Cell count per ml ($\times 10^6$)	Differential cell count (%)					Lymphocyte subpopulation in lavage fluid			Lymphocyte subpopulation in peripheral blood			
						Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	T cell (%)	B cell (%)	T cell/B cell	T cell (%)	B cell (%)	T cell/B cell	
1	K.K.	50	F	58.7	8.35	0.095	27.7	67.6	4.0	0.7	0	69.6	8.7	8.0	54.1	19.1	2.83
2	I.T.	39	F	35.0	14.13	0.201	54.8	38.4	6.8	0	0	82.4	2.6	31.7	57.8	39.4	1.47
3	T.M.	24	M	66.0	27.32	0.275	39.2	60.8	0	0	0	92.0	1.0	92.0	62.4	22.0	2.84
4	R.Y.	29	M	58.7	24.14	0.274	28.6	71.4	0	0	0	81.7	9.3	8.8	63.6	15.8	4.03
5	I.M.	43	F	27.5	4.90	0.089	66.9	19.4	11.1	2.6	0	68.8	11.1	6.2	88.3	21.2	4.17
6	O.M.	41	F	71.5	18.95	0.133	21.2	78.2	0.4	0.2	0	85.7	10.8	7.9	65.0	15.0	4.33
7	I.T.	30	M	82.5	50.33	0.305	41.8	49.4	1.6	7.2	0	96.3	4.9	19.7	48.7	28.7	1.70
Average			57.1	21.16	0.196	40.0	55.0	3.4	1.5	0	82.4	6.9	24.9	62.8	23.0	3.05	
			± 19.6	± 15.17	± 0.091	± 16.2	± 20.7	± 4.2	± 2.7		± 10.4	± 4.1	± 31.0	± 12.6	± 8.5	± 1.17	

Table 4. BAL findings of 6 cases with chronic bronchitis

Case No.	Age	Sex	Lavage fluid recovered (%)	Total cell count recovered ($\times 10^6$)	Cell count per ml ($\times 10^6$)	Differential cell count (%)					
						Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	
1	F.S.	57	M	25.0	12.0	0.48	20.5	22.0	57.0	0.5	0
2	T.T.	70	M	60.0	36.0	1.20	25.5	3.0	31.5	40.0	0
3	K.T.	66	M	15.0	7.2	0.48	89.0	5.8	3.1	2.1	0
4	O.M.	62	M	26.7	5.6	0.14	71.5	21.0	7.5	0	0
5	O.K.	34	M	33.3	4.6	0.09	42.0	2.0	46.5	9.5	0
6	M.T.	49	M	30.7	27.1	0.59	40.0	3.0	53.0	4.0	0
Average			31.8	15.4	0.50	48.1	9.5	33.1	9.4	0	
			± 15.2	± 13.1	± 0.40	± 26.8	± 9.4	± 23.3	± 15.4		

Table 5. BAL findings of 5 cases with bronchiolitis

Case No.	Age	Sex	Lavage fluid recovered (%)	Total cell count recovered ($\times 10^6$)	Cell count per ml ($\times 10^6$)	Differential cell count (%)					
						Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	
1	F.S.	63	M	20.0	21.0	1.05	3.0	5.0	51.5	40.5	0
2	Y.T.	36	M	65.0	107.2	1.65	24.0	10.0	58.0	8.0	0
3	K.T.	50	F	20.0	38.0	3.80	0	0	98.5	1.5	0
4	S.T.	44	F	50.0	21.4	0.71	0	5.0	93.0	2.0	0
5	T.T.	46	M	39.0	157.0	2.01	6.7	2.3	90.3	0.7	0
Average			38.8	68.9	1.84	6.5	4.5	78.3	10.5	0	
			± 19.5	± 60.7	± 1.20	± 10.1	± 3.7	± 21.8	± 17.0		

過敏性肺臓炎7例における組織学的所見を表6に示した。すなわち胞隔への細胞浸潤と胞隔の肥厚が顕著であり、また細気管支周囲への細胞浸潤も高頻度で著明であった。さらに granulomatous change や Masson body²⁰⁾²¹⁾の形成のみられる症例もあった。その他肺胞内への macrophage の脱落も比較的良好にみられる所見

であった。

胞隔への細胞浸潤および細気管支周囲への細胞浸潤が共に顕著であり、著明な granulomatous change が認められた症例2におけるBAL所見は、回収細胞数は7例中最も多く、また洗浄液中への出現細胞の出現率もリンパ球の出現率が7例中最も高度であった。次いで胞隔およ

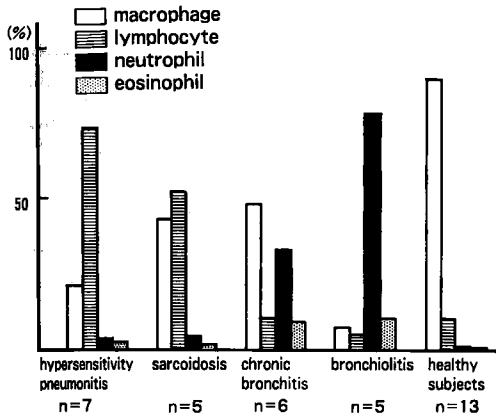


Fig. 2. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in inflammatory and granulomatous respiratory diseases.

び細気管支周囲への細胞浸潤が著明で、Masson body が認められた症例3におけるBAL所見の特徴は、回収細胞数は前症例に次いで増加を示し、リンパ球の出現率も前症例と同程度に高度であった。胞隔への細胞浸潤が高度であり、細気管支周囲への細胞浸潤が中等度であった症例5および胞隔への細胞浸潤が中等度にみられ、細気管支周囲への細胞浸潤は比較的軽度であった症例7におけるBAL所見は、回収細胞数では7例中平均程度の増加を示し、出現細胞の出現率ではリンパ球の増加が高度であった。胞隔への軽度の細胞浸潤および細気管支周囲への中等度の細胞浸潤のみみられた症例6におけるBAL所見は、回収細胞数の比較的軽度の増加および、リンパ球の出現率の前記4例に次ぐ高度の上昇がみられた。胞隔および細気管支周囲への細胞浸潤が軽度に認められた症例4においては、回収細胞数は健康例と比べ大差はみられないがリンパ球の出現率の中等度の上昇が認められた。最後に細気管支周囲への軽度の細胞浸潤のみみられたが胞隔への細胞浸潤所見は得られなかった症例1では、回収細胞数の増加はみられず、リンパ球の出現率の比較的軽度の上昇が認められた。

すなわち、胞隔および細気管支周囲への細胞浸潤、granulomatous change 又は Masson body の出現といった組織学的所見は、洗浄液中への回収細胞数の増加およびリンパ球の出現

率の上昇といったBAL所見と極めて密接な関連が認められた。細胞数の増加所見に比しリンパ球の出現率の上昇所見は、軽度な組織所見をも、より鋭敏に反映していると考えられる(表6)(表2)。

2) 細気管支炎症例

細気管支炎症例5例における組織学的所見を表7に示した。すなわち全般的に細気管支周囲への単核球を主とする細胞浸潤が顕著であり、その他気管支粘膜下への細胞浸潤、胞隔の肥厚および胞隔への細胞浸潤、肺胞腔の拡大などの所見も散見された。

症例1では細気管支周囲への細胞浸潤は比較的軽度であったが、そのBAL所見は回収細胞数は健康例よりやや増加している程度であり出現細胞の比率では好中球の出現率が中等度の上昇を示した。症例2では細気管支周囲への細胞浸潤は中等度に認められたが、洗浄液中への回収細胞数は高度の増加を示し、好中球の出現率は中等度の上昇を示した。症例3では細気管支周囲および胞隔に中等度の細胞浸潤がみられたが、洗浄液中への回収細胞数は中等度の増加を示し、また好中球の出現率は高度の上昇を呈した。症例4は細気管支周囲への著明な細胞浸潤および、気管支粘膜、胞隔への中等度の細胞浸潤が認められ、また肺胞腔は中等度に拡張していたが、そのBAL所見は回収細胞数の軽度な増加および好中球の出現率の高度な上昇であった。さらに症例5では細気管支周囲への著明な細胞浸潤が認められたが、BAL所見では回収細胞数の著明な増加および好中球の出現率の高度な上昇が認められた。

すなわち組織学的所見とBALの所見の間にはかなり密接な関連が認められ、特に洗浄液中への好中球の出現所見は細気管支周囲への細胞浸潤所見の程度と関連が深かった。(表7)(表5)。

第2節 動物モデルにおける過敏性肺臓炎

第1項 気管支肺胞洗浄所見

モルモットを用いた、過敏性肺臓炎の実験モデルにおけるBAL所見を図3および図4に示した。

Table 6. Histological findings of 7 cases with hypersensitivity pneumonitis

Case		Alveolus				Septum			Bronchiolus	Wall of segmental bronchus						
No.	Name Age Sex	Dilatation of alveolar spaces	Appearance of macrophage	Appearance of eosinophil	Swelling of epithelium	Granuloma or Masson body	Septal thickening	Mononuclear cell infiltration	Eosinophil infiltration	Cell infiltration in and around the bronchiolar walls	Goblet cell hyperplasia	Thickened basal membrane	Cell infiltration into lamina propria	Eosinophil infiltration into lamina propria	Dilatation of submucosal blood vessels	Muscular thickening
1	T.M. 50 M		⊙							△		△				
2	F.S. 39 F		⊙			⊙	⊙	⊙		⊙	○		○	○		
3	K.T. 35 F					○	⊙	⊙	△	⊙						
4	S.S. 51 F						○	△		△						
5	H.K. 63 F		⊙				⊙	⊙		○						
6	H.M. 35 F						○	△		○			△			
7	H.R. 49 M		○				⊙	○		△						

⊙ : marked ○ : moderate △ : mild

Table 7. Histological findings of 5 cases with bronchiolitis

Case		Alveolus				Septum			Bronchiolus	Wall of segmental bronchus						
No.	Name Age Sex	Dilatation of alveolar spaces	Appearance of macrophage	Appearance of eosinophil	Swelling of epithelium	Granuloma or Masson body	Septal thickening	Mononuclear cell infiltration	Eosinophil infiltration	Cell infiltration in and around the bronchiolar walls	Goblet cell hyperplasia	Thickened basal membrane	Cell infiltration into lamina propria	Eosinophil infiltration into lamina propria	Dilatation of submucosal blood vessels	Muscular thickening
1	F.S. 63 M	△	○				△	△		△						
2	Y.T. 36 M						△			○			△	△		
3	K.T. 50 F						○	○		○						
4	S.T. 44 F	○					△	○		⊙		△	○			
5	T.T. 46 M							△	△	⊙						

⊙ : marked ○ : moderate △ : mild

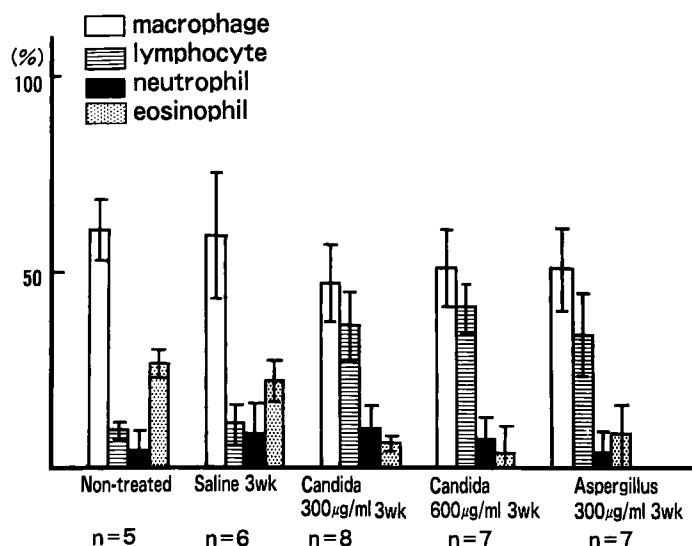


Fig. 3. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in experimental hypersensitivity pneumonitis given no adjuvant.

1) 洗浄液回収率

各群により $27.4 \pm 11.4\%$ から $62.7 \pm 7.7\%$ を示した。また無処置群および生食吸入群では $40.9 \pm 14.0\%$ であった。

2) 回収細胞数

回収総細胞数は各群により $7.37 \pm 3.40 \times 10^6$ 個から $36.69 \pm 22.25 \times 10^6$ 個であった。無処置および生食吸入群では $28.41 \pm 12.62 \times 10^6$ 個であった。

また回収洗浄液 1 ml 当りの細胞数は $1.08 \pm 0.63 \times 10^6$ 個から $10.01 \pm 3.41 \times 10^6$ 個であった。無処置および生食吸入群では $4.8 \pm 2.4 \times 10^6$ 個であった。

3) 出現細胞

(1) 抗原単独投与群

対照の無処置群の洗浄液中へ

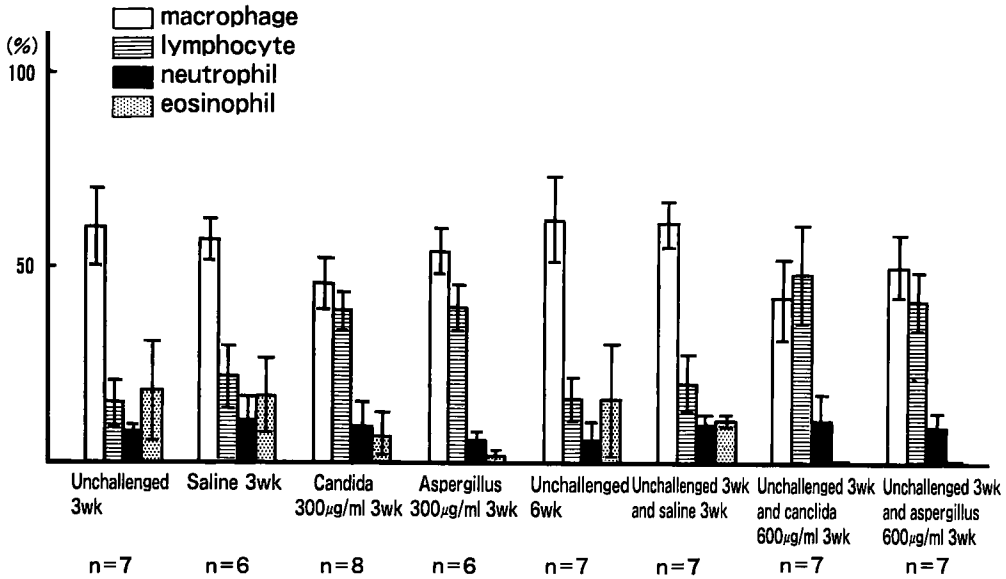


Fig. 4. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in experimental hypersensitivity pneumonitis given adjuvant.

の出現細胞の平均は、マクロファージ $60.6 \pm 8.1\%$ 、リンパ球 $9.5 \pm 1.8\%$ 、好中球 $3.4 \pm 6.1\%$ 、好酸球 $26.5 \pm 3.5\%$ 、好塩基球 0% であった。また生食水のみ吸入群では、マクロファージ $59.4 \pm 16.6\%$ 、リンパ球 $11.0 \pm 5.1\%$ 、好中球 $7.7 \pm 8.2\%$ 、好酸球 $21.8 \pm 5.6\%$ 、好塩基球 $0.1 \pm 0.2\%$ であり、両群間には大差はみられなかった。すなわちその大部分はマクロファージで占められたが、その他好酸球の出現が比較的高度であった。

カンジダ $300\mu\text{g/ml}$ 吸入感作群では、洗浄液中への出現細胞の平均は、マクロファージ $47.3 \pm 9.9\%$ 、リンパ球 $36.3 \pm 9.2\%$ 、好中球 $10.1 \pm 6.6\%$ 、好酸球 $6.3 \pm 2.0\%$ 、好塩基球 $0.1 \pm 0.2\%$ であった。すなわちリンパ球の中等度の増加と好酸球の減少がみられた。一方カンジダ $600\mu\text{g/ml}$ 吸入感作群では、マクロファージ $51.1 \pm 10.4\%$ 、リンパ球 $40.7 \pm 6.7\%$ 、好中球 $6.6 \pm 6.1\%$ 、好酸球 $3.0 \pm 7.5\%$ 、好塩基球 0% であった。すなわち、いずれの群でもリンパ球の中等度から高度の増加が示され、この傾向は $300\mu\text{g/ml}$ よりも $600\mu\text{g/ml}$ 吸入感作群でやや高度であった。

アスペルギルス $300\mu\text{g/ml}$ 吸入感作群の出現細胞の平均は、マクロファージ $50.8 \pm 11.1\%$ 、

リンパ球 $34.3 \pm 11.2\%$ 、好中球 $6.6 \pm 2.7\%$ 、好酸球 $8.3 \pm 8.6\%$ 、好塩基球 0% であった。すなわちカンジダ吸入感作群同様、リンパ球の出現率の中等度の上昇がみられた(図3)。

(2) 抗原および BCG 投与群

BCG 注射24時間後の無処置群の洗浄液中への出現細胞の平均は、マクロファージ $60.5 \pm 10.3\%$ 、リンパ球 $15.1 \pm 6.3\%$ 、好中球 $6.7 \pm 2.0\%$ 、好酸球 $17.6 \pm 13.5\%$ 、好塩基球 0% であった。一方生食水のみ吸入群では、マクロファージ $57.3 \pm 5.8\%$ 、リンパ球 $21.7 \pm 8.4\%$ 、好中球 $9.9 \pm 6.2\%$ 、好酸球 $16.4 \pm 10.4\%$ 、好塩基球 0% であり、両群間にほとんど差は認められなかった。

BCG 注射24時間後、カンジダ $300\mu\text{g/ml}$ 吸入感作群の洗浄液中への出現細胞の平均は、マクロファージ $46.4 \pm 6.9\%$ 、リンパ球 $39.1 \pm 4.4\%$ 、好中球 $8.6 \pm 7.0\%$ 、好酸球 $6.2 \pm 6.7\%$ 、好塩基球 0% であった。一方アスペルギルス $300\mu\text{g/ml}$ 吸入感作群では、マクロファージ $54.4 \pm 6.0\%$ 、リンパ球 $39.5 \pm 6.3\%$ 、好中球 $5.3 \pm 2.4\%$ 、好酸球 $0.8 \pm 1.6\%$ 、好塩基球 0% であった。すなわち両群共リンパ球の中等度の増化傾向を示した。

BCG 注射3週間後、無処置群の洗浄液中への出現細胞の平均は、マクロファージ 62.2 ± 11.3

%, リンパ球 $16.1 \pm 6.5\%$, 好中球 $5.5 \pm 4.8\%$, 好酸球 $16.2 \pm 14.6\%$, 好塩基球 0% であった。一方生食水吸入群では, マクロファージ $61.0 \pm 6.2\%$, リンパ球 $20.0 \pm 7.6\%$, 好中球 $8.9 \pm 2.4\%$, 好酸球 $10.1 \pm 0.2\%$, 好塩基球 0% であり, 両群とも同様にリンパ球の軽度の上昇傾向を示した。なお, これらの所見は前出の BCG 注射 24 時間後よりの生食吸入群あるいは無処置群に類似しており, BCG 注射 3 週間後より感作を開始した場合でも, BCG の影響は十分残っているものと考えられた。

BCG 注射 3 週間後, カンジダ $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ 吸入感作群の洗浄液中への出現細胞の平均は, マクロファージ $41.9 \pm 10.5\%$, リンパ球 48.2 ± 13.0

%, 好中球 $9.9 \pm 7.0\%$, 好酸球 0% , 好塩基球 0% であった。一方アスペルギルス $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ 吸入感作群では, マクロファージ $50.1 \pm 8.1\%$, リンパ球 $41.2 \pm 7.6\%$, 好中球 $8.6 \pm 3.8\%$, 好酸球 0% , 好塩基球 0% であった。すなわち両群共リンパ球の高度の出現がみられたが, この傾向はカンジダ吸入感作群でより高度であった。

以上, 洗浄液中へのリンパ球の出現は, 抗原吸入感作により増加傾向を示し, この傾向は抗原濃度の増加あるいは BCG の併用により, さらに高度であった (図 4)。

第 2 項 組織学的所見との関連

モルモットを用いた, 過敏性肺炎の実験モデルにおける組織学的所見を表 8 および表 9 に

Table 8. Histological findings of experimental hypersensitivity pneumonitis given no adjuvant

Aerosol challenge antigen	Granulomatous response	Small clusters of mononuclear cell accumulation	Pulmonary interstitial mononuclear cell infiltration and septal thickening	Marked mononuclear cell infiltration in and around the vascular walls	Marked mononuclear cell infiltration in and around the bronchial & bronchiolar walls	Emphysematous change (dilatation of alveolar spaces)
None	1/5	0/5	3/5	0/5	1/5	1/5
Saline 3wk	1/6	1/6	2/6	2/6	2/6	1/6
Candida 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3wk	1/8	5/8	6/8	3/8	0/8	1/8
Candida 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3wk	3/7	5/7	7/7	4/7	3/7	1/7
Aspergillus 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3wk	3/7	3/7	6/7	4/7	1/7	1/7

Table 9. Histological findings of experimental hypersensitivity pneumonitis given adjuvant

Aerosol challenge antigen	Granulomatous response	Small clusters of mononuclear cell accumulation	Pulmonary interstitial mononuclear cell infiltration and septal thickening	Marked mononuclear cell infiltration in and around the vascular walls	Marked mononuclear cell infiltration in and around the bronchial & bronchiolar walls	Emphysematous change (Dilatation of alveolar spaces)
Unchallenged 3wk	3/7	4/7	7/7	3/7	2/7	1/7
Saline 3wk	2/5	3/5	4/5	3/5	0/5	2/5
Candida 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3wk	5/8	6/8	8/8	2/8	2/8	3/8
Aspergillus 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3wk	6/6	6/6	6/6	6/6	2/6	0/6
Unchallenged 6wk	2/7	4/7	6/7	2/7	1/7	1/7
Unchallenged 3wk and saline 3wk	3/7	3/7	6/7	3/7	2/7	2/5
Unchallenged 3wk and candida 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3wk	5/7	6/7	7/7	5/7	3/7	3/8
Unchallenged 3wk and aspergillus 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3wk	5/7	7/7	6/7	2/7	4/7	1/7

示した。

抗原300 μ g/ml投与群では、いずれの抗原投与群においても単核球からなる small cluster, 胞隔への単核球の浸潤および胞隔の肥厚などが高度に認められたが、これらの BAL 所見ではリンパ球の中等度から高度の出現がみられた。胞隔や気管支、細気管支周囲への細胞浸潤の程度は、アスペルギルス投与群に比べカンジダ投与群でより高度であったが、洗浄液中へのリンパ球の出現率も前者に比し後者においてより高い値を示した。また抗原濃度の増加や BCG 併用使用により、granuloma 形成、単核球の浸潤等がより高度となったが、洗浄液中のリンパ球の出現率もそれとともにより高値を示した。

すなわち前述の洗浄液中の出現細胞の所見は、これらの組織学的変化とほぼ一致するものと考えられた(表8)(表9)(図3)(図4)。

総括並びに考案

近年、肺胞、細気管支領域を中心とした呼吸器疾患の病態解明が重要視されてきているが、その診断、病態解明の手段はなお多くの問題を残している。肺生検は多少とも危険を伴うし、又過敏性肺臓炎の吸入誘発試験は今日ではむしろ禁忌とすら考えられている。かかる観点からすれば、気管支肺胞洗浄法は、細気管支肺胞領域の病態解明、診断に有力な一手段であると考えられる。

気管支肺胞洗浄法による洗浄液回収率は、健康人と比べ、慢性気管支炎および細気管支炎において低率であったが、これは第1編でふれた気管支喘息をも含めて慢性閉塞性肺疾患に共通した現象のようである。細気管支炎では種々のレベルの細気管支において、種々の程度の気道の狭窄が存在し、それより末梢の領域ではむしろ気腫化傾向にあるため、注入された洗浄液が取り込まれてしまい、狭窄部位より末梢の領域からの回収が減少し、健康人に比し、回収率が低下したものと考えられる。過敏性肺臓炎、サルコイドーシスでは、健康人と比べ回収率の低下はさほどでなく、前述の2疾患に比し気道病変が軽度なためと考えられた。

回収総細胞数は、細気管支炎および過敏性肺

臓炎において、健康人に比し有意の増加を示した。慢性気管支炎、サルコイドーシスでは健康人と比べ大差はなかった。回収洗浄液の単位容積当りの細胞数をみると、細気管支炎で著増を示し、過敏性肺臓炎でもかなりの増加を示した。また慢性気管支炎でも増加がみられ、サルコイドーシスでは軽度から中等度の増加がみられた。すなわち細気管支炎および過敏性肺臓炎では、総細胞数および単位容積当りの細胞数が共に増加していたが、慢性気管支炎では総細胞数では健康人と大差なく、単位容積当りの細胞数のみ増加していた。これは前2疾患の病変部位が肺胞・末梢気道領域が主であるのに対し、慢性気管支炎の病変部位は比較的太い気管支であることにより現われる現象であると考えられる。

洗浄液中への出現細胞の種類に関して疾患別に検討してみると、慢性気管支炎では好中球の増加が特徴的であったが、これは気管支腔への好中球の遊出によるものと考えられる。また症例2においては、好酸球の増加も認められたが、このことは慢性気管支炎の病因と局所の即時型過敏性との関連を考える上で興味深い。

細気管支炎では、好中球の著明な増加が特徴的であったが、このことは鑑別診断上意義あることと思われる。

過敏性肺臓炎では、リンパ球の著増が特徴的であった。この結果は Reynolds らの報告¹⁵⁾²²⁾と一致する所見である。文献的にはリンパ球の増加を示さなかった症例の報告²³⁾もあるが、これは BAL 施行時の病期ないし治療後かどうかといったことと関係がある様に思われ、また細胞分類上に問題¹⁴⁾²⁴⁾があるかも知れない。症例5において好塩基球が0.9%出現し、又症例3でも0.2%の出現をみたが、このことは過敏性肺臓炎における即時型アレルギー反応関与の欠如による脱顆粒の減少によるものか、あるいは逆にその関与に関する問題提起²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾という意味からも興味深い。過敏性肺臓炎における洗浄液中に出現するリンパ球の subpopulation の検討では、洗浄液中の Tリンパ球の比率が健康人に比し上昇していた。このことは、本疾患の肺局所における細胞性免疫の亢進状態を反映したものと考えられる。

サルコイドーシスでは、過敏性肺臓炎と同様にリンパ球の増加が特徴的であったが、その程度は軽度なものから高度なものまで種々であり、その幅は過敏性肺臓炎よりも大きかった。7症例全例に BHL (Bilateral Lymph Node swelling) がみられ、また症例1と症例6は BAL 施行時にステロイドホルモン剤の投与を受けていた。肺野病変との関連についてみてみると、肺の間質の線維化を反映していると考えられている線状網状陰影が主体の症例では、ステロイドホルモン療法未施行の症例でも、リンパ球の比率は比較的低下であった(症例2,5)。一方胞隔炎を反映すると考えられているび慢性微細粒状ないし小結節状陰影が主体の症例(症例1, 4, 7)では、ステロイド療法中の症例であってもリンパ球の出現率は高度であった(症例1)。しかし BHL のみで、肺野病変のみられない症例(症例3, 6)であっても、リンパ球の出現率が高度である症例もみられた(症例6)。また出現細胞のリンパ球の subpopulation では、Tリンパ球の比率が上昇し、Bリンパ球の比率は低下していた。これをTリンパ球とBリンパ球の比でみてみると、健康人に比べ著明な上昇を示し、その程度は過敏性肺臓炎におけるそれよりも高度であった。また末梢血中のTリンパ球とBリンパ球の比では、健康人に比しやや低い値を示した。以上のことは、サルコイドーシスの肺においては胞隔に多数のTリンパ球が集積されることを示唆しており、サルコイドーシスにおけるツベルクリン反応の陰性化とある程度関連があるかもしれない。また洗浄液中のTリンパ球の多少により、ステロイド治療の適否を決定することも合理的であろうと考えられる²⁹⁾。さらに最近本疾患において血清 ACE (angiotensin converting enzyme) 活性が上昇しており、疾患の活動度ともよく相関するとされ、本症の診断および治療効果の目安として利用されはじめている。しかしその値は正常域との重複も比較的大きいといわれている。肺局所で活性化されると考えられている ACE 活性を、気管支肺泡洗浄液中の液性成分中で測定した場合、健康例および他疾患との重複が少なく(未発表)、血清中の ACE 活性値の測定に比しさらに意義

あるものと予想される。

洗浄液中へのリンパ球の出現は、肉芽腫の形成ないしは胞隔炎と何らかの関連があるようである。また過敏性肺臓炎のごとく、肉芽腫がサルコイドーシスにみられる場合と比較しひよわでたよりのないものであり、しかも比較的早期に消失してしまう場合においては、洗浄液中へのリンパ球の出現が一般的により高度であり、比較的長期間にわたって出現するが、一方サルコイドーシスのようにしっかりとした肉芽腫を形成する疾患においては、リンパ球の出現がそれほどでもない場合があるとの報告²²⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾もあるが、本編でも同様の所見が得られた。このことは、各疾患のリンパ球の機能を考える上で興味深い。

肺の組織学的所見と洗浄液中への出現細胞との対比では、細気管支炎症例の肺の組織学的所見は、細気管支周囲への単核球の浸潤が主たる所見であり好中球の浸潤所見は比較的稀ないし軽度であったのに対し、洗浄液中では好中球の著増が特徴的であった。一方過敏性肺臓炎においては、肺の組織学的所見では、胞隔への単核球の浸潤を中心とする胞隔炎、胞隔の肥厚、その他肉芽腫、マッソン体の形成、単核細胞の細気管支周囲への浸潤等が主たる所見であったのに対し、洗浄液中ではリンパ球の著増が特徴的であった。すなわち過敏性肺臓炎において、胞隔への単核球の浸潤という言葉で胞隔炎の所見が表現されるが、この単核球という言葉はマクロファージ、単球、リンパ球等を含めたものであり、洗浄液中ではこれらの細胞が組織レベルよりも明確に鑑別が可能である。

また細気管支炎などの炎症性疾患においては、気道粘膜への単核球の浸潤は気道腔内には反映されなかった。また逆に気道腔内への好中球の出現は、気道粘膜にてはとらえにくかった。一方、過敏性肺臓炎などの肉芽腫性疾患あるいは胞隔炎においては、組織レベルにおける胞隔への単核球の浸潤所見が肺腔内から気道腔内へと反映され、洗浄液中にリンパ球の著増として観察されたものと考えられた。この両疾患における所見の違いは、単核球の浸潤が起きている病変部位の違いからくるものなのか、あるいは

はそれぞれの単核球ないしはリンパ球の機能ないし役割の違いによるものなのかは今のところ不明であるが、両疾患における局所リンパ球の subpopulation や機能の問題あるいは lymphocyte chemotactic factor (LCF) の問題³³⁾³⁴⁾³⁵⁾を考える上でも興味ある所見である。

いずれにしても気管支肺胞洗浄法は、経気管支鏡的肺生検より安全な検査法であり、繰り返し実施でき、疾患の活動度や治療効果の判定に利用できるものと考えられる。

カンジダおよびアスペルギルス抗原を用いた過敏性肺臓炎の動物モデルにおける検討のうち、対照群における洗浄液中への出現細胞の比率は、Mauderly の報告³⁶⁾の結果と一致する。また疾患モデルにおける BAL 洗浄液中へのリンパ球の出現頻度は、肺の組織学的所見とよく一致していた。いずれにしても本疾患における胞隔への単核球の浸潤所見は、気管支肺胞洗浄液中へのリンパ球の出現率の上昇としてきわめて鋭敏に反映されるものと考えられる。

結 語

過敏性肺臓炎7例、サルコイドーシス6例、慢性気管支炎6例、細気管支炎5例について、気管支肺胞洗浄法を実施し、細胞学的検索を行った。また過敏性肺臓炎、細気管支炎においては、肺の組織学的検索と対比して検討を行なった。さらに過敏性肺臓炎の動物モデルを作成し同様の検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 過敏性肺臓炎では、洗浄液中のリンパ球の著増が特徴的であり、健康人に比しTリンパ球の増加を認めた。サルコイドーシスにおいてもリンパ球の増加を認めたが、特にTリンパ球とBリンパ球の比率は健康人および他疾患に比し高度の上昇を示した。
2. 慢性気管支炎では、洗浄液中に好中球の増加を認めた。細気管支炎では、好中球の著増が特徴的であった。
3. 過敏性肺臓炎に共通した肺の組織所見は、胞隔への単核球の浸潤であり、BAL 所見ではリンパ球の著増であった。また細気管支炎の組織所見は細気管支壁および周囲への単核球の浸潤であったが、BAL 所見では好中球の著増であった。
4. 実験的過敏性肺臓炎では、単核球の胞隔への浸潤の程度と、BAL 所見でのリンパ球の出現率がよく一致していた。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に深謝いたします。さらに直接ご指導、ご教示をいただいた谷崎勝朗三朝分院講師に深謝いたします。

なお本論文の要旨は、第29回（昭和54年9月26日）、第30回（昭和55年9月20日）日本アレルギー学会総会および第20回（昭和55年4月10日）日本胸部疾患学会総会において発表した。

文 献

1. Pepys, J., Riddell, R.W., Citron, K.M. and Clayton, Y.M.: Precipitins against extracts of hay and moulds in the serum of patients with farmer's lung, aspergillosis, asthma and sarcoidosis. *Thorax* 17, 336—374, 1962.
2. Emanuel, D.A., Wenzel, F.J., Bowerman, C.I. and Lawton, B.R.: Farmer's lung—clinical, pathologic and immunologic study of twenty-four patients. *Am. J. Med.* 37, 392—401, 1964.
3. Fink, J.N., Sosman, A.J., Barboriak, J.J., Schluter, D.P. and Holmes, R.A.: Pigeon breeder's disease. A clinical study of a hypersensitivity pneumonitis. *Ann. Intern. Med.* 68, 1205—1219, 1968.
4. Banaszak, E.F.: Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N. Engl. J. Med.* 283, 271—276, 1970.
5. Pestalozzi, V.V.: Febrile Gruppenerkrankungen in einer Modellschreinerei durch Inhalation von mit Schimmelpilzen kontaminiertem Befeuchterwasser (Befeuchterfieber). Schweiz, *Med. Wochenschr.* 27, 710—713, 1959.
6. MRC symposium: Humidifier fever. *Thorax* 32, 653—663, 1977.
7. Van Toorn, D.W.: Coffee workers lung: A new example of extrinsic allergic alveolitis. *Thorax* 25, 399—405, 1970.
8. Park, B.H. and Good, R.A.: *Principles of modern immunology. In Basic and Clinical*, Lea & Febriger, PP. 412—422, 1974.
9. Wenzel, F.J., Emanuel, D.A. and Gray, R.L.: Immunofluorescent studies in patients with farmer's lung. *J. Allergy* 48, 224—229, 1971.
10. Galdwell, J.R., Pearce, D.E., Spencer, C., Leder, R. and Waldman, R.H.: Immunologic mechanisms in hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 52, 225—230, 1973.
11. Brent, L.: Progress in Immunology II. Vol. 4 Clinical aspects I, North-Holland, Amsterdam, P.261—270, 1974.
12. Emanuel, D.A. and Wenzel, F.J.: Clinical studies of farmer's lung (Symposium on Farmer's lung). *N.Y. State. J. Med.* 65, 3027—3032, 1965.
13. Hansen, P.J. and Penny, R.: Pigeon breeder's disease: Study of the cell mediated immune response to pigeon antigen by the lymphocyte culture technique. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 47, 498—507, 1974.
14. Reynolds, H.Y. and Newball, H.H.: Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J. Lab. Clin. Med.* 84, 559—573, 1974.
15. Reynolds, H.Y. et al.: Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J. Clin. Invest.* 59, 165—175, 1977.
16. American thoracic society: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 85, 762—769, 1962.
17. Richerson, H.B.: Acute experimental hypersensitivity pneumonitis in the guinea pig. *J. Lab. Clin. Med.* 79, 745—757, 1972.
18. 竹山博泰: 気道細胞反応からみた呼吸器疾患の研究. 第1編: 気管支肺胞洗浄法による気管支喘息の病態に関する研究. 岡山医学会雑誌 第93巻7, 8号(1040, 1041), 667—683, 1981.
19. Pepys, J., Faux, J.A., Longbottom, T.L., McCarthy, D.S. and Hargreave, F.E.: *Candida albicans* pre-

- cupitins in respiratory disease in man. *J. Allergy* 41, 305—318, 1968.
20. Seal, R.M.E., Hapke, E.J. and Thomas, G.O. with Meek, J.C. and Hayes, M.: The pathology of the acute and chronic stages of farmer's lung. *Thorax* 23, 469—489, 1968.
 21. 藤本輝夫, 松山勉, 森道夫, 藤沢泰憲, 万谷喜, 林明, 則見鶴彦, 武内靖宏, 北本多喜幸: 肺癌を疑わせた慢性マッソン体形成肺臓炎. 札幌医誌, 31, 70—78, 1967.
 22. Weinberger, S.E. et al.: Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Ann. Intern. Med.* 89, 459—466, 1978.
 23. Lenzini, L., Heather, C.J., Rottoli, L. and Rottoli, P.: Studies on bronchoalveolar cells in humans. I. Preliminary morphological studies in various respiratory diseases. *Respiration* 36, 145—152, 1978.
 24. Cohen, A.B. and Cline M.J.: The human alveolar macrophage: Isolation, cultivation in vitro, and studies of morphologic and functional characteristics. *J. Clin. Invest.* 50, 1390—1398, 1971.
 25. Hargreave, E.E. and Pepys, J.: Allergic respiratory reactions in bird fanciers provoked by allergen inhalation provocation test. *J. Allergy Clin. Immunol.* 50, 157—173, 1972.
 26. Warren, C.P.W., Cherniak, R.M. and Tse, K.S.: Extrinsic allergic alveolitis from bird exposure. Studies on the immediate hypersensitivity reaction. *Clin. Allergy* 7, 303—314, 1977.
 27. Fink, J.N.: Hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 52, 309—317, 1973.
 28. Fink, J.N.: The use of bronchoprovocation in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 64, 590—591, 1979.
 29. Keogh, B.: Therapy decisions in sarcoidosis — prospective use of bronchoalveolar lavage and gallium-67 scanning —. *Am. Rev. Resp. Dis.* 121, 155—155, 1980.
 30. Yeager, H.Jr., Williams, M.C. and Beekman, J.F.: Sarcoidosis; analysis of cells obtained by bronchial lavage. *Am. Rev. Resp. Dis.* 116, 951—954, 1977.
 31. Hunninghake, G.W., Fulmer, L.D., Young, R.C. Jr., Gadek, J.E. and Crystal, R.G.: Localization of the immune response in sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 120, 49—57, 1979.
 32. Davis, G.S., Brody, A.R. and Craighead, J.E.: Analysis of air space and interstitial mononuclear cell populations in human interstitial lung disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 118, 7—15, 1978.
 33. Lubaroff, D.M. and Waksman, B.H.: Bone marrow as source of cells in reactions of cellular hypersensitivity. II. Identification of allogeneic or hybrid cells by immunofluorescence in passively transferred tuberculin reactions. *J. Exp. Med.*, 128, 1437—1447, 1968.
 34. Shimokawa, Y.: A lymphocyte chemotactic peptide from the skin reaction site with delayed hypersensitivity induced by PPD in guinea pigs. *Kumamoto Med. J.*, 32, 61—72, 1979.
 35. 下川保夫・張田信吾・林秀男: 遅延型アレルギー反応のリンパ球遊走因子 c, d の精製と作用特異性. 日本免疫学会総会記録, 9, 337—338, 1979.
 36. Mauderly, J.L.: Bronchopulmonary lavage of small laboratory animals. *Lab. Animal Science* 27, 255—261, 1977.

**CYTOLOGICAL STUDIES ON
BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN
INFLAMMATORY AND GRANULOMATOUS
RESPIRATORY DISEASES**

Hiroyasu TAKEYAMA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

Cytological studies were performed on bronchoalveolar lavage(BAL) fluid in 7 cases with hypersensitivity pneumonitis, 6 with sarcoidosis, 6 with chronic bronchitis and 5 with bronchiolitis. In the cases with hypersensitivity pneumonitis and bronchiolitis, cytological studies of BAL fluid were compared with the histological findings of lungs. Furthermore, animal models of hypersensitivity pneumonitis were made and examined likewise. The results were as follows.

1) In the cases with hypersensitivity pneumonitis, a marked increase in the lymphocyte count in BAL fluid was characteristic. These cases showed an increase in the percentage of T lymphocytes in BAL fluid as compared with healthy subjects. In the cases with sarcoidosis, an increase in the number of lymphocytes was also found and especially the ratio of the percentage of T lymphocytes to that of B lymphocytes was much higher than those of the other diseases and healthy subjects.

2) An increased number of neutrophils in BAL fluid was observed in the cases with chronic bronchitis. In the cases with bronchiolitis, a marked increase in the neutrophil count was characteristic.

3) A common histological finding in hypersensitivity pneumonitis was mononuclear cell infiltration into alveolar septa and most of the cells in BAL fluid were lymphocytes. In bronchiolitis, mononuclear cell infiltration into and around the bronchiolar walls was found commonly and neutrophils were found increased in BAL fluid.

4) In experimental hypersensitivity pneumonitis, mononuclear cell infiltration into septa closely paralleled the lymphocyte appearance in BAL fluid.