

# びまん性肺疾患における気管支肺胞洗滌液細胞成分 に関する検討

京都大学結核胸部疾患研究所 内科第二

藤村直樹

(昭和58年1月24日受付)

## はじめに

びまん性肺疾患は、“胸部X線上両肺野に広くばらまかれた異常陰影を呈する疾患”と定義されるものである。近年、肺結核の減少、肺癌に対する認識の向上につれて、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) とともに、呼吸器疾患における重要な位置づけを与えられつつある疾患である。びまん性肺疾患のいくつか 粟粒結核<sup>1)</sup>、過敏性肺臓炎<sup>2)</sup>、慢性ペリリウム肺<sup>3)</sup>などは、病原物質の同定とともに、免疫学的機序による発症であることが明らかにされている。また、病因は不明であるが、発症の病態生理に免疫反応の関与していることが強く示唆されている疾患：サルコイドーシス、特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎<sup>4,5)</sup>も少なくない。しかし、これらの各疾患の病変成立機序の解明にあたっての隘路となっていたことは、病変形成の場である肺局所からの検索材料の直接入手が開胸肺生検あるいは経気管支的肺生検によらねばならなかったことである。病変形成の機序の考案に当っては、主として皮内反応、末梢血などを用いた全身性のレベルでの反応所見からの間接的な類推を余儀なくされていたのが事実である。

近年の気管支ファイバースコープの技術の進歩に伴い、Reynolds (1974)<sup>6)</sup>らによって開発された気管支肺胞洗滌 (Bronchoalveolar lavage: BAL) は、びまん性肺疾患の主たる病変部位である肺胞領域よりの細胞成分、液性成分の採取を可能としたものである。BAL は、

手枝の簡便さ、安全性に優れていることから、鑑別診断、病態生理の解明、病勢の評価などの目的で、サルコイドーシス (Sar)、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP・idiopathic pulmonary fibrosis: IPF・cryptogenic fibrosing alveolitis: CFA) を中心に、ひろく普及しつつあり、米の NIH、仏の INSERM、英の Brompton 病院のメンバーによって、数多くの報告が行われて来ている。

我々も、昭和54年以来、Sar、IIP など主としてびまん性肺疾患を対象として、診断、病態生理の解明、臨床経過との関連性を究明しようとする立場からの BAL を行って来た。

本編においては、我々の BAL 所見を総括することを目的として、びまん性肺疾患を中心に、BAL 細胞所見集計成績から得られた、特徴的所見について述べるとともに、いくつかの疾患については、病型、臨床所見と、BAL 所見との比較、検討を試みたので、その成績の概要について報告する。

## 対象・方法

**対象症例：**京都大学胸部疾患研究所附属病院において、昭和54年より57年の間に約200例に対し BAL を施行した。これら BAL 症例のうち、診断が確実であり、明らかな感染合併例、ステロイド剤、免疫抑制剤、抗癌剤投与中の症例、放射線治療を受けた症例、を除外したびまん性肺疾患症例を検討対象とした。

症例の内訳は、びまん性肺疾患群82例、うち

Sar 36例, 慢性ベリウム肺 (Be 肺) 5 例, 過敏性肺臓炎 (HP) 6 例, IIP 16例, 膠原病性間質性肺炎 (interstitial pneumonitis with collagen vascular disease: CVD) 7 例, 金製剤肺炎 (Au 肺炎) 4 例, 珪肺症 4 例, 肺好酸球肉芽腫症 (HX) 2 例, 好酸球増多性肺浸潤 (PIE) 2 例であった。びまん性汎細気管支炎を含む COPD 10 例についても検討を行った。肺癌 (coin lesion) 対側健常肺 8 例, 縦隔良性腫瘍 2 例, 各種検査の結果異常なしと診断された 7 例, の計17例を対照症例とした。

**BAL:** 4%リドカイン表面麻酔下に Olympus BF4B<sub>2</sub> 気管支ファイバースコープ (径 4 mm) を, 右中葉または左舌区の亜~亜々区域枝に楔入し, 滅菌生理的食塩水 200 ml を 50 ml ずつ 4 回に分け注入回収し, BAL 液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) を得た。BALF は, 単層ガーゼにて濾過, 粘液などを除去した後, 50 ml プラスチック試験管 (Falcon 2070) に分注した。

**BAL 細胞の回収, 細胞数の算定:** BALF を 250×g, 10分間遠沈し, 沈渣を BAL 細胞として回収した。組織培養液 (Eagle's MEM またはリン酸緩衝液) にて, さらに 2 回浮游, 遠沈による洗滌を行い, 5~20 ml の一定液量に再浮游させた。浮游液の一部を等量の trypan blue 液と混じ, 血球計算盤にて, 細胞の生存率の算出と細胞数の算定を行った。細胞生存率は常に90%以上であった。

BALF 回収率 = 回収 BALF 量 / 注入生理的食塩水量 × 100 (%)

BAL 回収総細胞数 = BAL 細胞再浮游液の細胞濃度 × 液量 (×10<sup>7</sup>)

BALF 細胞濃度 = BAL 回収総細胞数 / 回収 BALF 量 (×10<sup>5</sup>/ml)

を算出し, 検討資料とした。

BALF 中の細胞量の多少の指標として, BALF 回収率 (%), BAL 回収総細胞数 (×10<sup>7</sup>), BALF 細胞濃度 (×10<sup>5</sup>/ml) が挙げられるが, 前二者は, ばらつきが多く再現性に乏しいため, BAL 施行時の諸条件の影響をうけにくい BALF 細胞濃度を用いることとした。

**BAL 細胞標本の作成・染色, 細胞分画の算出:** BAL 細胞 2~4×10<sup>4</sup> 個を含む浮游液を, 200×g, 15分間, cytocentrifuge (TOMY-SEIKO) を用いて遠沈, プレパラートに付着させ, 乾燥固定し, BAL 細胞標本を作成した。Mey-Giemsa 染色を行い, 約1,000個の細胞を観察して, 細胞分画を算出した。

**推計学的検定:** 成績は, 平均±SD にて示し, 各群間の有意差の検定は, Welch の検定を用いた。

成績, 考按

I. 対照群の BAL 所見 (Tab. 1, Fig. 1).

対照群17例の BALF 回収率は, 約55%で, 1.0×10<sup>7</sup>個前後の BAL 総細胞数が得られた。BALF 細胞濃度は平均 1.2×10<sup>5</sup>/ml であった。BAL 細胞の大部分はマクロファージ (Mφ) であり (94.1±4.4%), 少数のリンパ球 (Lym. 5.7±4.4%) を含んでいた。好中球 (Ntr.) と好酸球 (Eos.) は認められないか, あるいはごく少数であった。

**年齢による BAL 所見の差:** 17例中, 59歳以下は 9 例, 60歳以上は 8 例であった。後者は前

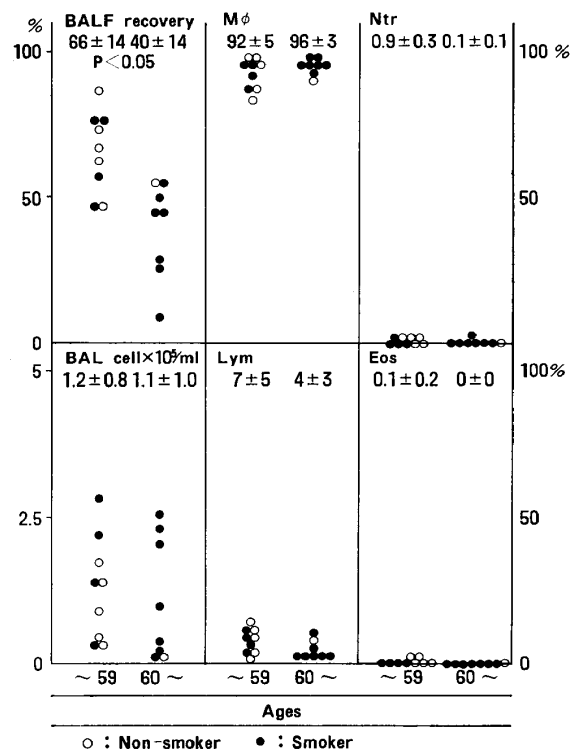


Figure 1. Cellular compositions of bronchoalveolar lavage in control group.

**Table 1.** Cellular compositions of bronchoalveolar lavage in diffuse interstitial lung diseases and controls.

	n	Number of cells in BALF ( $\times 10^5$ /ml)	BAL cell composition (%)			
			Macrophages	Lymphocytes	Neutrophils	Eosinophils
Control group	17	1.19 $\pm$ 0.87	94.1 $\pm$ 4.4	5.7 $\pm$ 4.4	0.1 $\pm$ 0.2	0.1 $\pm$ 0.2
Smoker	11	1.39 $\pm$ 0.97	95.0 $\pm$ 3.8	4.9 $\pm$ 3.8	0.1 $\pm$ 0.1	0 $\pm$ 0
Non-smoker	6	0.81 $\pm$ 0.54	92.3 $\pm$ 5.4	7.2 $\pm$ 5.6	0.2 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.3
Under 59 year old	9	1.22 $\pm$ 0.80	92.4 $\pm$ 4.7	7.3 $\pm$ 4.9	0.9 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.2
Over 60 year old	8	1.14 $\pm$ 1.00	96.0 $\pm$ 3.4	4.0 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1	0 $\pm$ 0
Sarcoidosis	36	2.06 $\pm$ 1.16	56.1 $\pm$ 22.1	43.4 $\pm$ 22.0	0.4 $\pm$ 0.5	0.1 $\pm$ 0.2
BHL	22	2.05 $\pm$ 1.09	57.7 $\pm$ 19.9	41.7 $\pm$ 19.8	0.4 $\pm$ 0.5	0.1 $\pm$ 0.2
BHL+mottling	6	2.09 $\pm$ 1.30	48.8 $\pm$ 24.7	51.4 $\pm$ 24.6	0.1 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.1
Mottling	8	2.06 $\pm$ 1.37	57.4 $\pm$ 27.8	42.1 $\pm$ 27.5	0.5 $\pm$ 0.5	0.1 $\pm$ 0.1
Chronic berylliosis	5	2.31 $\pm$ 1.78	66.3 $\pm$ 28.8	33.7 $\pm$ 28.5	0.2 $\pm$ 0.2	0.1 $\pm$ 0.1
Hypersensitivity pneumonitis	6	8.80 $\pm$ 5.35	15.7 $\pm$ 23.0	81.8 $\pm$ 22.1	0.7 $\pm$ 1.2	1.3 $\pm$ 1.1
Idiopathic interstitial pneumonia	16	1.41 $\pm$ 0.96	82.0 $\pm$ 21.5	8.8 $\pm$ 15.9	5.9 $\pm$ 8.3	3.0 $\pm$ 4.5
Interstitial pneumonitis with collagen vascular disease	7	2.81 $\pm$ 2.65	59.8 $\pm$ 31.2	36.1 $\pm$ 29.5	2.5 $\pm$ 2.9	1.4 $\pm$ 1.7
Gold therapy induced pneumonitis	4	1.60 $\pm$ 1.11	61.4 $\pm$ 18.8	23.9 $\pm$ 10.6	12.9 $\pm$ 18.3	1.8 $\pm$ 2.4
Silicosis	4	2.93 $\pm$ 2.13	74.7 $\pm$ 6.7	22.1 $\pm$ 5.7	3.1 $\pm$ 2.6	0.2 $\pm$ 0.3
Histiocytosis X	2	1.91 $\pm$ 0.28	21.1 $\pm$ 0.5	7.9 $\pm$ 7.5	5.0 $\pm$ 6.3	66.0 $\pm$ 14.1
Pulmonary infiltration with eosinophilia	2	15.40 $\pm$ 1.56	3.8 $\pm$ 2.8	1.1 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.2	94.8 $\pm$ 2.0
Chronic obstructive pulmonary disease	10	1.64 $\pm$ 2.70	70.2 $\pm$ 25.4	13.8 $\pm$ 9.8	14.1 $\pm$ 20.2	1.8 $\pm$ 3.5

者に比し BAL 回収率が有意に低く (59歳以下群: 66.1 $\pm$ 13.5% 対 60歳以上群: 39.6 $\pm$ 14.1%,  $p < 0.005$ ), BAL 回収総細胞数 ( $\times 10^7$ ) も有意に低値 (59歳以下群 1.56 $\pm$ 0.88 対 60歳以上群 0.96 $\pm$ 0.89) であった。しかし BALF 細胞濃度 ( $\times 10^5$ /ml) においては、差は認められなかった。また細胞分画においても有意の所見は認められなかった。

**喫煙の有無による BAL 所見の差:** 17例中6例は非喫煙者であり、11例が喫煙者であった。喫煙者群の喫煙歴は pack year 平均 46.5 (5~80) であった。喫煙者は非喫煙者に比して、BALF 回収率が低く (喫煙者群 48.5 $\pm$ 19.8% 対 非喫煙者群 65.5 $\pm$ 13.4%), BALF 細胞濃度 ( $\times 10^5$ /ml) が高い (喫煙者群 1.39 $\pm$ 0.97 対 非喫煙者群 0.81 $\pm$ 0.54) 傾向がみられたが、有意の所見ではなかった。また BAL 細胞分画においても、M $\phi$  が増加し (喫煙者群 95.0 $\pm$ 3.8% 対

非喫煙者群 92.3 $\pm$ 5.4%), Lym% が少ない (喫煙者群 4.9 $\pm$ 3.8% 対 非喫煙者群 7.2 $\pm$ 5.6%) 傾向がみられたが、差は有意ではなく、Ntr, Eos とも両群で差は認められなかった。

喫煙の BAL 所見への影響は、BAL の導入された時点から、重要な検討課題のひとつであり、多くの報告が行われてきた。それらに共通した所見は、喫煙者では非喫煙者に比較して、BALF 回収率が低く、BAL 回収総細胞数が多く、BALF 細胞濃度が増加しており、M $\phi$ % は高く、Lym% は低いことである。Ntr に関しては、有意差がないという Reynolds<sup>9)</sup>, Daniele<sup>10)</sup>, Arnoux<sup>11)</sup>, 螺良<sup>12)</sup> らの報告と、喫煙者群で増加しているという Weinberger<sup>13)</sup>, Haslam<sup>14)</sup>, Reynolds<sup>15)</sup> らの報告がある。BALF 回収率の減少、BALF 細胞濃度の増加、M $\phi$ % の増加、Lym% の減少に関しては、我々の所見も同様の傾向であり、Ntr% は増加しないと

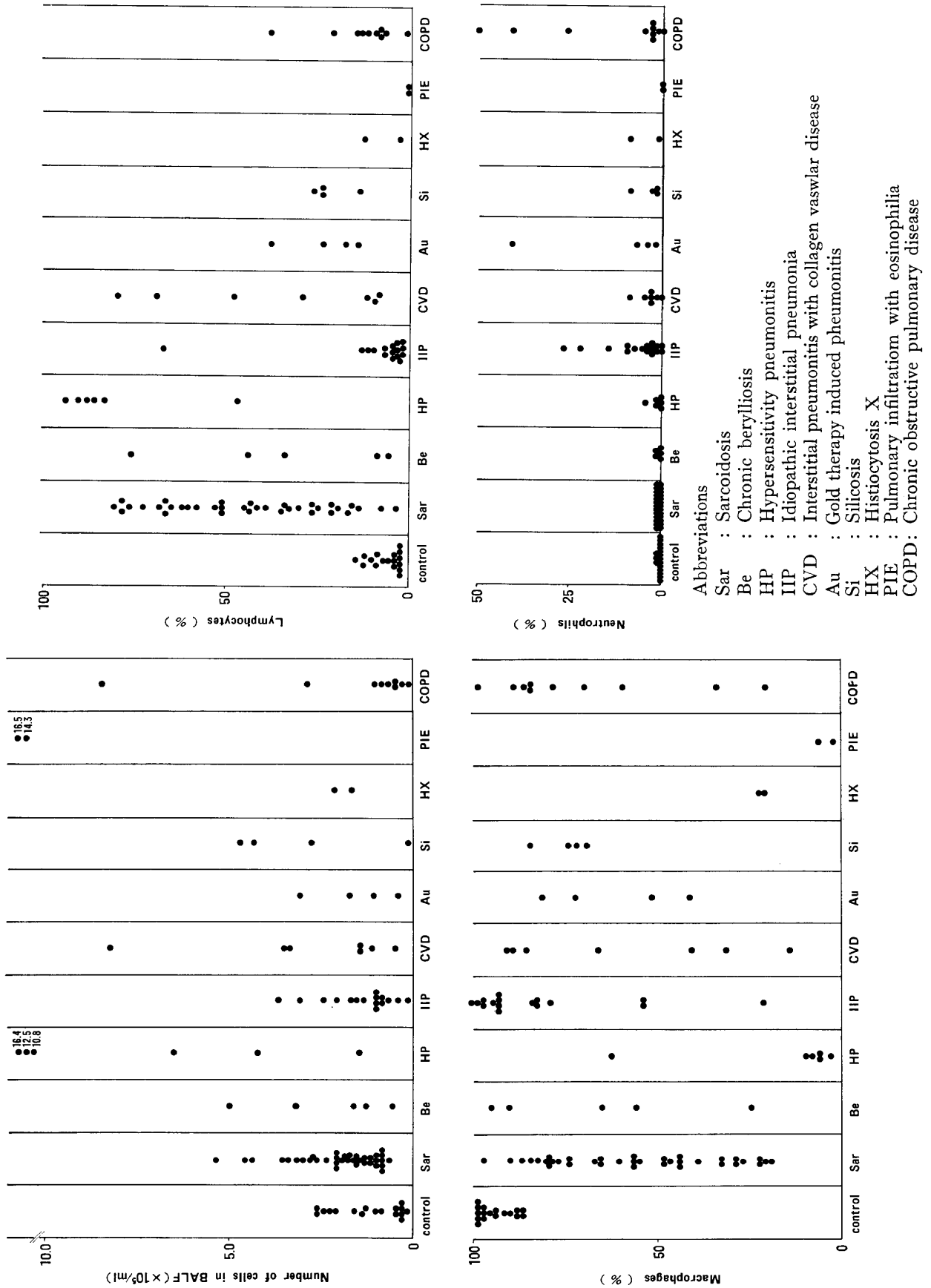


Figure 2. Comparisons of cellular components for diffuse interstitial lung diseases and controls.

いう報告に一致していた。諸報告にみられる喫煙歴を比較すると、Ntr% 増加を認めた Reynolds (1979)<sup>15)</sup> の報告では light smoker  $10.9 \pm 1.1$  pack year, heavy smoker  $54.5 \pm 8.4$  pack year であり、Ntr% の有意差はなかったとする Reynolds (1974)<sup>9)</sup> の報告では  $35 \pm 6$  pack year であった。また、螺良の対照喫煙群では、 $42.1 \pm 14.9$  pack year であり、我々の平均  $46.5$  pack year と、いずれも差はみられない。Ntr% に関する所見の相違が、各報告の対象者群の喫煙量、喫煙歴の差によるという可能性は少ないと考えられるが、詳細は今後の検討課題である。

上述のように、対照症例は、年齢、喫煙歴の有無により、BALF 回収率、Mφ の形態などに若干の差が認められたが、BALF 細胞濃度、BAL 細胞分画には有意の差は認められなかったので、17例を一括して対照群として用いることとした。

## II. 各種びまん性肺疾患の BAL 所見 (Tab.1, Fig.2).

### 1. サルコイドーシス

Sar は全身性の類上皮細胞肉芽腫病変形成を主徴とする疾患である<sup>6)</sup> が、本症36例における BAL 所見の特徴としては、BALF 細胞濃度の増加 ( $p < 0.01$ )、と Lym% の上昇 ( $p < 0.001$ )、相対的な Mφ% の低下 ( $p < 0.001$ ) 所見であった。Ntr%, Eos% は、ごく軽度の増加所見のみであった。

Sar 症例において、BAL 所見、特に本症の特徴である Lym% 増加と、患者の年齢、X線病型、発病より BAL までの期間、血清 angiotensin-converting enzyme (ACE) 値とに、関連があるか否かについて検討を行った。

年齢：Lym% は、29歳以下  $43.7 \pm 23.6\%$  (20例)、30~49歳  $41.7 \pm 21.8\%$  (10例)、50歳以上  $44.4 \pm 21.3\%$  (6例) であり、相互の比較を行ったが、有意差は認められなかった (Fig. 4-A)。

X線病型：胸部X線所見上、BHL (stage I) 22例、BHL+mottling (stage II) 6例、Mottling (stage III) 8例であったが、各群の

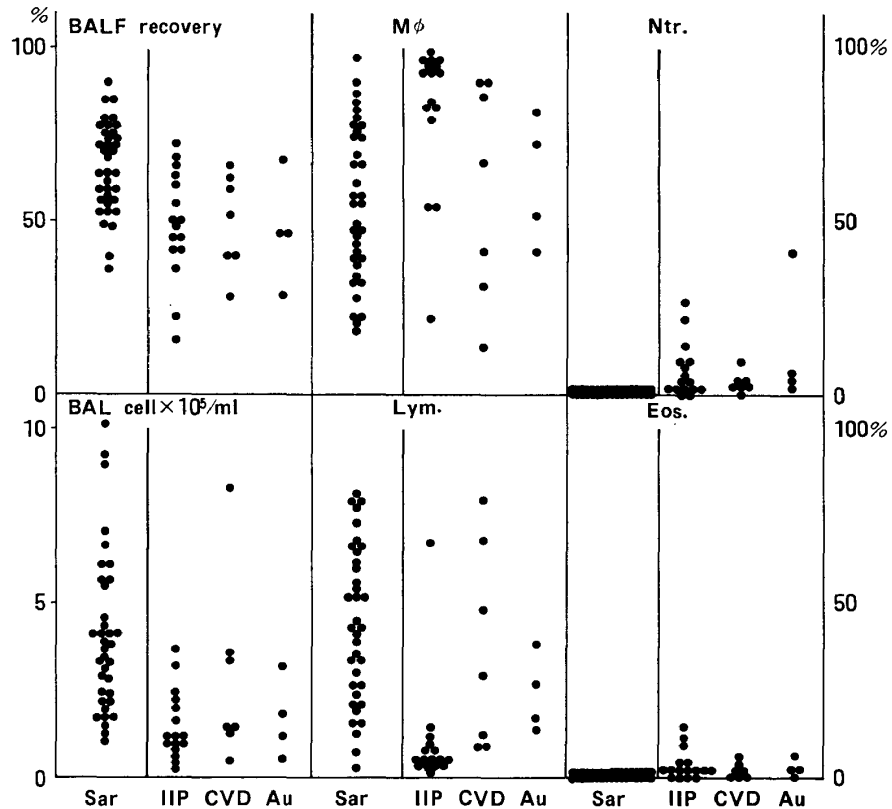
Lym% は、BHL 群  $41.7 \pm 19.8\%$ 、BHL+mottling 群  $51.4 \pm 24.6\%$ 、Mottling 群  $42.1 \pm 27.5\%$  であり有意の差は認められなかった (Fig. 4-B)。また、BALF 細胞濃度、Ntr%, Eos% にも差はなく、病型に関らず、BAL 所見はほぼ同一であった (Tab. 1)。

Reynolds<sup>15)</sup> は、Lym% において、stage II  $44\% >$  stage I  $22\%$  と肺野病変例が高値であると報告している。Weinberger<sup>13)</sup> は stage II, III  $>$  stage O, I で Lym% が高い傾向であるが、有意ではなかったとしている。また Roth<sup>16)</sup> は、94例の Sar において、stage I, II の early Sar. と stage III の advanced Sar を比較すると、前者は後者に比して Lym% が高く (early Sar  $34 \pm 20\% >$  advanced Sar  $22 \pm 15\%$ )、Ntr% は advanced Sar で高い (early Sar  $1 \pm 2\% <$  advanced Sar  $8 \pm 12\%$ ) 所見を認めている。また Niaubet<sup>17)</sup>、Amouroux<sup>18)</sup>、らは stage による Lym% の差は認められなかったと報告している。

Sar においては、初期の肺胞隔壁への Lym 浸潤=alveolitis の存在が重要視されるようになってきており<sup>19,20)</sup>、BAL は肉芽腫病変の有無ではなく alveolitis をよく反映しているという Crystal<sup>32)</sup> らの報告からすれば、Lym% は Sar の活動性により高低はあっても、X線病型による差は存在しないものと考えて矛盾しないと考えられる。

発病より BAL までの期間：Lym% は、発症発見後6ヶ月以内  $38.4 \pm 22.1\%$  (22例)、7ヶ月~2年未満  $60.3 \pm 13.7\%$  (4例)、2年以上  $52.1 \pm 22.9\%$  (7例) と、発病より6ヶ月以内の症例は、7ヶ月~2年の症例に比して低値であった ( $p < 0.02$ )。しかし、症例の大部分が、健康診断時の胸部X線写真にて発見された症例で、発病時期を明確には決定し難いこともあり、この問題については、今後の検討が必要であると考えられる (Fig. 4-C)。

血清 ACE 値：1974年の Lieberman (1974)<sup>21)</sup> の報告以来、Sar の診断あるいは活動度の有力な指標として用いられている血清 ACE 値と BAL の Lym% との関連の有無につき検討し



**Figure 3.** Comparisons of cellular components of bronchoalveolar lavage for sarcoidosis, idiopathic interstitial pneumonia, interstitial pneumonitis associated with collagen vascular disease, and gold therapy induced pneumonitis.

た。Lym% は、ACE44U 以下  $45.8 \pm 26.6\%$  (10例), 45~53U  $42.8 \pm 24.3\%$  (10例), 54U 以上  $43.0 \pm 18.9\%$  (16例) であり, 各群の間に差は認められなかった (**Fig. 4-D**)。

血清 ACE 値と BAL の Lym との関連については, Arnoux<sup>11)</sup> は, BALF Lym/ml と ACE が相関する傾向を認めると報告しているが, Beaumont<sup>22)</sup>, Schoenberger<sup>23)</sup> らは, Lym% と ACE に関連は認められなかったとしており, 我々の所見も同様であった。

### 2. 慢性ベリリウム肺

慢性ベリリウム肺は, 酸化ベリリウムの吸入によって生ずるサルコイドーシスと同様の類上皮細胞肉芽腫形成疾患である<sup>3)</sup> が, 5例<sup>24)</sup> の BAL 所見も, Lym% の増加 ( $p < 0.05$ ) と相対的 Mφ の減少 ( $p < 0.05$ ) が認められ Sar と類似していた。これは, Epstein<sup>25)</sup> の Be 肺の 1 例における BAL 所見 (Lym 75%, Mφ 25%) と同様の所見であった (**Tab 1, Fig 2**)。

### 3. 過敏性肺臓炎

過敏性肺臓炎は, 有機粉塵の吸入によって生ずるサルコイドーシス, 慢性ベリリウム肺と同様の類上皮細胞肉芽腫病変形成を主徴とする疾患である。我々の検討した 6 例の 5 例は, いわゆる夏型 HP<sup>26)</sup> であり, 1 例がインコ肺該当例であった。

HP においては, BALF 細胞濃度の上昇 ( $p < 0.005$ ) と, Lym% の増加 ( $p < 0.001$ ), 相対的 Mφ% の減少 ( $p < 0.001$ ) が明らかであった。Eos% も軽度増加していた ( $p < 0.02$ )。

Reynolds<sup>27)</sup>, Weinberger<sup>13)</sup>, らは chronic HP における BAL 回収総細胞数, Lym% (70%) の増加を報告しており, Lym% 増加の程度に差はあるが, Molina<sup>28)</sup> も 21 例の HP における同様の所見を認めている。螺良<sup>12)</sup> の報告は我々の所見と最も近い値であった。また Eos の増加に関しては, Danel<sup>29)</sup> が我々と同様の所見を報告している。

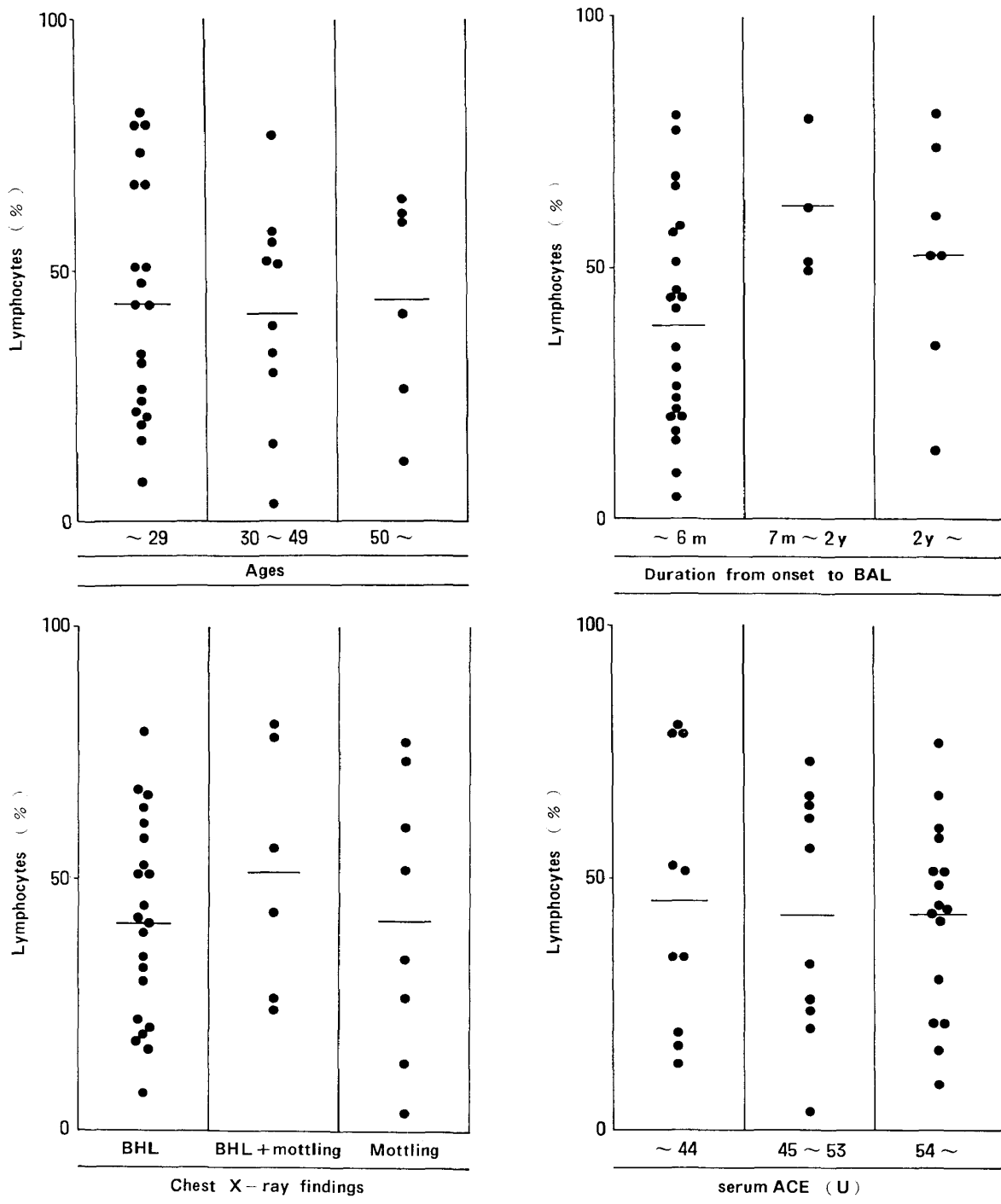


Figure 4. Comparisons of lymphocyte percentages of bronchoalveolar lavage cells in groups of patients with sarcoidosis.

4. 特発性間質性肺炎

特発性間質性肺炎は、乾性咳と労作時呼吸困難を主症状とし、病変の主座を肺胞隔壁にもちびまん性に起る肺胞隔炎から、肺胞隔の線維化へ至る進行性疾患である。本症は、血中、更には BALF 中に各種自己抗体が高頻度に証明されること、高免疫グロブリン血症、血中 immune

complex の存在、肺胞壁に免疫グロブリンや補体の証明される症例があることより、何らかの免疫反応、とくにⅢ型アレルギーがその病態生理に関与していることが示唆されて来ている<sup>4,30,31)</sup>。

我々が検討した IIP 16例の臨床所見と BAL 所見は Table 2 に示すとおりである。BAL

**Table 2.** Clinical features and bronchoalveolar lavage cell compositions for cases of idiopathic interstitial pneumonia, interstitial pneumonitis associated with collagen vascular disease, and gold therapy induced pneumonitis.

Patient	Sex + Age	Duration	Smoking	Dyspnea, H-J	Finger Clubbing	X-ray Finding	ESR mm/hr	%VC %FEV1.0	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	BAL						
										Cellsx10 <sup>5</sup> /m	Cell composition (%)					
											Mφ	Lym.	Ntr.	Eos.		
IIP	M.S.	M 59	7m	+	II	-	I	28	100/69	70.2	0.80	93.1	6.7	0	0.2	
	I.Y.	M 49	1y 3m	Ex.	II	+	II	9	102/81	86.6	1.58	82.5	11.2	6.0	0	
	I.S.	M 56	1y10m	+	I	+	II	ND	98/80	78.4	3.09	92.8	3.5	0.7	3.0	
	I.Y.	M 74	1y	Ex.	I	+	II	62	57/84	75.7	0.13	53.9	13.0	22.7	11.0	
	S.H.	M 63	1y 9m	+	0	-	II	92	79/77	92.5	2.07	97.7	1.3	0.6	0.4	
	G.K.	M 58	2m	+	II	-	II	8	64/87	82.3	1.08	96.2	1.4	1.6	0.8	
	S.K.	M 72	3y	+	0	-	III	8	100/69	70.2	0.80	93.1	6.7	0	0.2	
	Z.S.	M 49	7m	+	II	+	III	38	68/84	76.1	1.71	93.1	3.2	0.9	2.8	
	P.K.	M 67	2y	+	II	+	III	112	87/96	78.2	2.42	20.9	67.0	2.4	9.1	
	T.S.	F 62	2y 3m	-	II	-	III	35	51/63	94.0	0.85	79.5	9.8	9.0	1.4	
	M.K.	M 54	11y	+	II	+	III	12	58/74	87.8	0.91	54.0	3.8	27.7	14.5	
	N.M.	F 67	1y	-	III	+	III	38	70/94	66.8	0.41	83.9	3.7	9.2	0	
	S.T.	M 64	1y 3m	Ex.	IV	+	III	14	59/82	66.2	0.72	94.2	3.1	1.3	1.4	
	H.W.	M 65	1y	Ex.	IV	+	III	5	48/87	68.1	3.64	82.8	7.2	8.6	1.4	
	K.O.	M 64	1y	+	IV	+	III	87	66/80	61.4 (O <sub>2</sub> 11)	1.01	93.0	2.9	2.9	1.2	
n=16							mean±S.D		1.41±0.96 82.0±21.5 8.8±15.9 5.9±8.3 3.0±4.5							



CVD	RA	S.N.	M	74	3m	Ex.	—	III	—	III	57	113/38	68.6	1.42	31.5	68.5	0	0		
	RA	Y.K.	F	49	5m	—	—	II	—	II	50	61/83	68.8	1.22	13.8	79.2	1.7	4.7		
	RA	H.K.	M	68	6y	+	—	II	—	III	142	59/75	69.9	3.50	85.8	11.3	1.7	1.2		
	PSS	M.K.	F	38	6m	—	—	I	—	II	116	54/92	90.0	0.50	89.1	9.4	1.5	0		
	PSS	S.T.	F	68	1y	—	—	IV	—	III	96	63/ND	60.3	3.33	91.2	7.9	0.5	0		
	SLE	H.T.	F	44	3m	—	—	III	—	II	ND	42/87	74.0	8.25	40.9	48.0	8.7	2.0		
	SLE	J.M.	M	56	2m	+	—	IV	—	III	118	99/79	64.9	1.44	66.4	28.6	3.3	1.7		
												mean ± S.D		2.81 ± 2.65 59.8 ± 31.2 36.1 ± 29.5 2.5 ± 2.9 1.4 ± 1.7						
Au	T.K.	F	45	10m	—	—	—	I	—	II	39	62/77	72.4	0.43	72.4	25.9	1.7	0		
	K.K.	M	56	6m	Ex.	—	—	0	—	II	10	80/70	ND	1.16	81.7	14.3	3.2	0.8		
	T.F.	M	56	1y	2m	+	—	II	—	II	121	44/83	81.0	3.05	50.1	37.9	6.4	5.3		
	M.O.	F	34	3m	—	—	—	0	—	II	65	68/57	67.9	1.75	41.4	17.4	40.2	1.0		
												mean ± S.D		1.60 ± 1.11 61.4 ± 18.8 23.9 ± 10.6 12.9 ± 18.3 1.8 ± 2.7						

Duration: From disease onset to BAL. y=year, m=month. Ex: Exsmoker

所見では Ntr% (p < 0.005) と Eos% (p < 0.01) の増加が認められ, Mφ は軽度減少 (p < 0.05) しており, BALF 細胞濃度の増加は認められなかった。Lym% は高い症例も認められたが, バラツキが多く, 有意の増加ではなかった。

本症 (IIP, IPF, CFA) の BAL 所見に関しては, Ntr% の増加に注目する Weinberger<sup>13)</sup> Crystal<sup>31,32)</sup> らの報告と, Lym% の増加に注目する Haslam<sup>14)</sup>, Rudd<sup>33)</sup> らの報告とがみられる。

我々の対象とした IIP 16例では, 推計学的に有意ではなかったが, Lym% の高い症例が認められたことは, 本症の病態生理の理解, 予後, 治療への反応性との関連からも, 今後検討をつづけるべき所見であると考ええる。

### 5. 膠原病性間質性肺炎

膠原病は, 全身の関節, 漿膜, 結合織, 血管を侵す免疫学的機序の関与した炎症性疾患であり, その臨床的特徴より, いくつかの疾患群に分類されている。肺は血管に富み, 結合織の多い臓器であることから, とくに膠原病性間質性肺炎の像がみられる。

RA 3例, PSS 2例, SLE 2例の CVD 症例の BAL においては, Lym% (p < 0.02) と Ntr% (p < 0.05) の増加がみられ, Mφ は減少していた (p < 0.01)。Eos% については, 増加例も認められたが, 一定の傾向ではなかった。

IIP と CVD の比較: 両者の BAL 所見を

比較すると, CVD では IIP に比して, Lym% が有意に (p < 0.05) 高値であった (Tab. 2, Fig 3)。

Crystal<sup>32)</sup> は, CVDにおいて, Lym% の増加は認められなかったと報告しており, Haslam<sup>14)</sup> は, 36例の “lone” CFA と CFA with associated connective tissue disorders 15例において, Lym% の増加を認めたが, 両群の BAL 所見には, Lym% をはじめいづれにも差が見られなかったと報告している。

### 6. 金製剤肺炎

金製剤による副作用には皮疹, 腎障害, 肝障害, 多発性神経炎, 眼障害などがあるが, 肺病変は Garrel<sup>34)</sup> により初めて報告された。本邦においても RA, 気管支喘息の治療に本剤が使用され, 間質性肺炎を起した症例が報告されている。McCormick<sup>35)</sup> は末梢血リンパ球が, 金製剤に対して blast formation は起さないが, MIF, MCF など lymphokine を産生することから, IV型アレルギーの関与を指摘している。

我々が検討した4例は, いずれも RA に対して金製剤治療の行われた症例である。BAL 所見では, Lym% の増加 (p < 0.01) と Mφ% の減少が認められ, Ntr%, Eos% は高値例も認められたが, 有意ではなかった (Tab. 2, Fig 3)。

### 7. 珪肺症

珪肺症は, 遊離の SiO<sub>2</sub> を高濃度に含む粉塵

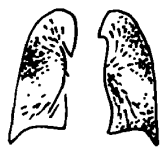

Patient	Sex Age	Dyspnea H-J	X-P	Pulmonary Function Tests	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Blood	BAL	
							Cells × 10 <sup>5</sup> /ml	Cell Composition
C. B.	F 24	III		%VC 53	60.9	WBC 22,700/mm <sup>3</sup>	14.3	Mφ 5.8
				%FEV <sub>1.0</sub> 86		St 4		L 0.8
						L 20		Ntr 0
						Eos 43		Eos 93.4
E. I.	F 35	V		%VC 70.5	48.8	WBC 33,800/mm <sup>3</sup>	16.5	Mφ 1.8
				%FEV <sub>1.0</sub> ND		St 0		L 1.3
						L 15		Ntr 0.3
						Eos 71		Eos 96.2

Figure 5. Clinical features and cellular compositions of bronchoalveolar lavege in two cases of pulmonary infiltration with eosinophilia.

の吸入によって若起される肺の線維化病変形成疾患である。本症患者血清中に、RA 因子、抗肺抗体、抗核抗体など自己抗体が証明されること、病変部に IgG, IgM の存在が証明され、その Ig に cytotoxic な作用があることより、II 型アレルギーの関与が指摘されている疾患である<sup>30,38)</sup>。

我々の検討した4例においては、Ntr% ( $p < 0.05$ ) と Lym% ( $p < 0.001$ ) の増加が認められた。

### 8. 肺好酸球肉芽腫症

HX は、全身性、原因不明の組織球の増殖を主徴とし、好酸球、プラズマ細胞、リンパ球などの浸潤を伴った炎症性疾患である<sup>39)</sup>。我々の検討した2例では、BALF 細胞濃度の増加 ( $p < 0.05$ ) と著明な Eos% の増加 ( $p < 0.001$ ) が認められ、Mφ% は相対的に減少していた ( $p < 0.001$ ) (Tab. 1)。

Weinberger<sup>13)</sup> は4例のHX例中でEos 30%という増加を、他の3例で5%前後のEos%を報告している。またDannel<sup>29)</sup> は、HX 10例でのNtr  $9.5 \pm 8.9\%$ 、Eos  $4.6 \pm 4.6\%$  の増加を認めており、X-body の証明とともに、鑑別診断に役立つ可能性を指摘している。

### 9. 好酸球増多性肺浸潤

PIE は、末梢血における好酸球増加を伴い、肺の浸潤像を呈する肺病変の総称である<sup>30)</sup>。我々が対象とした2例とも、著明な低酸素血症を伴う原因不明の prolonged pulmonary eosinophilia (Crofton) であった。2例とも著明な末梢血好酸球増多がみられ、BAL 所見としては、BALF 細胞濃度 ( $p < 0.001$ ) と Eos% ( $p < 0.001$ ) の著明な増加が認められた。Mφ% と Lym% は、相対的に減少所見を示していた ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5)。

## III 慢性閉塞性肺疾患の BAL 所見 (Tab. 1, Fig. 2)。

びまん性汎細気管支炎を含む10例の COPD の BAL においては、Lym% ( $p < 0.005$ )、Ntr% ( $p < 0.05$ ) の増加が認められた。また、BALF 回収率の低下 ( $p < 0.05$ ) も認められ、

Metra カテーテルを用いた Finley<sup>37)</sup> の報告と同様の所見であった。

## ま と め

各種びまん性肺疾患症例について気管支肺胞洗滌液細胞成分の特徴検討を行った。

サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、肺好酸球肉芽腫症、好酸球増多性肺浸潤などのびまん性肺疾患では、気管支肺胞洗滌液細胞濃度が増加していた。

また、びまん性肺疾患は、気管支肺胞洗滌液細胞分画のレベルからは、

1. リンパ球%の増加を特徴とする疾患：サルコイドーシス、慢性ペリリウム肺、過敏性肺臓炎
2. リンパ球%の増加を特徴とし、好中球、好酸球%の増加を伴う症例もある疾患：金製剤肺炎
3. 好中球、好酸球%の増加を特徴とし、リンパ球%の増加を伴う症例もある疾患：特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎、珪肺症
4. 好酸球%の増加を特徴とする疾患：肺好酸球肉芽腫症、好酸球増多性肺浸潤

とに大別され、それぞれ肺局所における病態生理レベルにおける免疫反応の関与を示唆する所見と考えられた。

これらの気管支肺胞洗滌液細胞所見と、びまん性肺疾患の活動性、予後との関連、あるいは病因論解明へのアプローチなどの検討は、今後さらに追求されるべき課題と考えられる。

## 謝 辞

御指導いただいた泉 孝英助教授に感謝いたします。御協力いただいた木野稔也、門政男、平田健雄、本田和徳、北市正則、長井苑子、満安清孝、荻原順一、普天間健、鏑田武志の諸先生方に深謝いたします。BAL 細胞の染色、分画に御尽力いただいた検査部黒住真史氏に深謝いたします。御校閲賜りました大島駿作教授に心より感謝いたします。

## 文 献

- 1) Lefford MJ: Tuberculosis. Immunological diseases. Vol 1, edited by Samter M, p 613-626. Little Brown Co, New York 1978

- 2) Pepys J: Pulmonary aspergillosis, farmer's lung, and related disease. Immunological diseases. Vol I, edited by Samter M, p 692-717 Little Brown Co, New York 1978
- 3) Parkers WR: Beryllium disease. Occupational lung disorders. p 333-358 Butterworths Co, London 1982
- 4) Fulmer JD, Crystal RG: Interstitial lung disease Current pulmonology. Vol I, edited by Simmons DG, p 1-65. Houghton Mifflin Co, Boston, 1979
- 5) 泉 孝英: サルコイドーシスにおける免疫症状。サルコイドーシスの臨床・その周辺と鑑別。 p 216-226. 金芳堂. 京都. 1975
- 6) 日本サルコイドーシス研究協議会編: サルコイドーシス. 第2部. 第2章研究の歴史と概念および病名の変遷. 28-49. 東京大学出版会. 1979
- 7) Scadding JG, Hinson KFW: Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs) : correlation of histology at biopsy with prognosis. Thorax. 22: 291-304, 1967
- 8) Hunninghake GW, Fauci AS: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. Am Rev Resp Dis. 119: 471-503, 1979
- 9) Reynolds HY, Newball HH: Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. J Lab Clin Med. 84: 559-573, 1974
- 10) Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD: Lymphocyte populations in the bronchoalveolar air space: recent observations in asymptomatic smokers and non-smokers. Le lavage broncho-alveolaire chez l'homme. 193-210. INSERM. Paris. 1979
- 11) Arnoux A, Danel C, Stanislas-Leguern G, Marsac J, Huchon G, Saltiel JC, Dufat R, Chrétien J; Donne cellulaires concernant 65 lavages broncho-alveolaires effectués au cours de sarcoidoses. Le lavage broncho-alveolaire chez l'homme. 289-306. INSERM. Paris. 1979
- 12) 螺良英郎, 安岡 劭, 尾崎敏夫, 河野知弘, 島田久夫, 中山 正, 石見泰雄, 福嶋和文, 中山耕二, 大串文隆: Bronchoalveolar Lavage に関する研究. 日胸疾会誌. 19:792-799, 1981
- 13) Weinberger SE, Kelman JA, Elson NA, Young Jr RC, Reynolds HY, Fulmer JD, Crystal RG: Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. Ann Intern Med. 89: 459-466, 1978
- 14) Haslam PL, Turton CWG, Lukoszek A, Salsbury AJ, Dewar A, Collins JV, Turner-Warwick M: Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. Thorax. 35: 328-339, 1980
- 15) Reynolds HY, Merrill WW: Analysis of bronchoalveolar lavage in normal humans and patients with diffuse interstitial lung diseases. Le lavage broncho-alveolaire chez l'homme. INSERM. Paris. 84: 227-250, 1979
- 16) Roth C, Huchon GJ, Arnoux A, Stanislas-Leguern G, Marsac JH, Crétien J: Bronchoalveolar cells in advanced pulmonary sarcoidosis. Am Rev Resp Dis. 124: 9-12, 1981
- 17) Niaubet P, Venet A, Even P, Bach JF: Study of human alveolar lymphocyte populations obtained by bronchoalveolar lavage. Le lavage broncho-alveolaire chez l'homme. 211-216, INSERM. Paris. 1979
- 18) Amouroux J, Mahe Cl, Turbie Ph, Battesti JP: Interet du lavage broncho-alveolaire dans la sarcoidose mediastino-pulmonaire. Le lavage broncho-alveolaire chez l'homme. 299-306, INSERM. Paris. 1979
- 19) 泉 孝英, 本田和徳, 北市正則, 満安清孝, 藤村直樹, 荻原順一: サルコイドーシス. 内科. 47. 236-242, 1981
- 20) Carrington CB, Gaensler EA, Mikus JP, Schachter AW, Burke GW, Goff AM: Structure and function in sarcoidosis. 7th international conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Ann NY Acad Sci. 278: 265-282, 1976
- 21) Lieberman J; A new confirmatory test for sarcoidosis. Serum angiotensin converting enzyme: effect of steroids and chronic disease. Am Rev Resp Dis. 109: 743 (abs.), 1974
- 22) Beumont D, Herry JY, Sapene M, Borget P, Larzul JJ, De Labarthe B: Gallium-67 in the evaluation of sarcoidosis: correlations with serum angiotensin-converting enzyme and bronchoalveolar lavage. Thorax. 37: 11-18, 1982

- 23) Schoenberger CI, Line BR, Keogh BA, Hunninghake GW, Crystal RG: Lung inflammation in sarcoidosis: comparison of serum angiotensin-converting enzyme levels with bronchoalveolar lavage and gallium-67 scanning assessment of the T lymphocyte alveolitis. *Thorax*. 37: 19-25, 1982
- 24) Izumi T, Kobara Y, Inui S, Tokunaga R, Orita Y, Kitano M, Jones Williams W: The first seven cases of chronic Beryllium disease in ceramic factory workers in Japan. 7th international conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Ann NY Acad Sci*. 278: 636-653, 1976
- 25) Epstein PE, Dauber JH, Rossman MD, Daniele RP: Bronchoalveolar lavage in a patient with chronic Berylliosis: evidence for hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med*. 97: 213-216, 1982
- 26) 越智規夫, 宮川トシ, 大杉隆夫, 藤田一誠, 山本英樹, 菊井正紀, 高橋久雄: 夏に発生し抗 cryptococcus 抗体をもつ過敏性肺臓炎(自験42例について). *日胸疾会誌*. 16: 320-328, 1978
- 27) Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG: 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
- 28) Molina Cl, Brun J, Jeanneret A, Betail G, Chollet Ph, Roche G: Etude de populations lymphocytaires et de la biochimie du liquide de lavage broncho-alveolaire au cours de Pneumopathies d'hypersensibilite. Le lavage broncho-alveolaire chez l'homme. *INSERM. Paris*. 313-320, 1979
- 29) Danel C, Arnoux A, Marsac J, Basset F, Crétien J: Données cellulaires apportées par le lavage broncho-alveolaire au cours de diverses pathologies interstitielles. Le lavage broncho-alveolaire chez l'homme. 489-498, *INSERM. Paris*. 1979
- 30) McCombs RP: Diseases due to immunologic reactions in the lungs. *New Engl J Med*. 286: 1245-1252, 1972
- 31) Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY: Idiopathic pulmonary fibrosis. clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med*. 85: 769-788, 1976
- 32) Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW: Interstitial lung diseases: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med*. 70: 542-568, 1981
- 33) Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M: Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Resp Dis*. 124: 1-8, 1981
- 34) Garrell M: Loeffler's syndrome: report of a case associated with administration of aurothioglucose. *Arch Intern Med*. 106: 874-877, 1960
- 35) McCormick J, Cole S, Lahiri B, Knauff F, Cohen S, Yoshida T: Pneumonitis caused by gold salt therapy: evidence for the role of cell-mediated immunity in its pathogenesis. *Am Rev Resp Dis*. 122: 145-152, 1980
- 36) Basset F, Corrin B, Spencer H, Lacronique J, Roth C, Soler P, Battesti JP, Georges R, Crétien J: Pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Resp Dis*. 118: 811-820, 1978
- 37) Finley TN, Swenson EW, Currans WS, Huber GL, Ladman AJ: Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. *Ann Intern Med*. 66: 651-658, 1967
- 38) Parker WR: Disease due to free silica. *Occupational lung disorders*. p 333-358, Butterworths Co. London. 1982

STUDY OF CELLULAR COMPONENTS OF BRONCHOALVEOLAR  
LAVAGE FLUID FROM PATIENTS WITH VARIOUS DIFFUSE  
INTERSTITIAL LUNG DISEASES.

Cellular components of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) recovered by fiberoptic bronchoscopy were examined in 82 patients with diffuse interstitial lung diseases sarcoidosis (Sar), chronic berylliosis (Be), hypersensitivity pneumonitis (HP), idiopathic interstitial pneumonitis (IIP), interstitial pneumonitis associated with collagen vascular disease (CVD), gold therapy induced pneumonitis (Au), silicosis (Si), histiocytosis X(HX), and pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE), and in 10 patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and 17 control subjects.

Cells recovered in BALF ( $10^5/\text{ml}$ ) were greater than those for the control group in certain diffuse interstitial lung diseases: Sar, HP, HX, PIE.

Changes in cellular composition were also observed in diffuse interstitial lung diseases. They are categorized into four groups,

- 1) those with an increase in lymphocyte percentage: Sar, Be, HP.
- 2) those with an increase in lymphocyte percentage and in some cases associated with increased percentage of neutrophils and eosinophils: Au.
- 3) those with an increase in neutrophil and eosinophil percentages, and in some cases associated with increased percentage of lymphocytes: IIP, CVD, Si.
- 4) those with an increase in eosinophil percentages: HX, PIE.

Increases in cells recovered from BALF and changes in cellular composition may reflect ongoing local immuno-pathological processes in diffuse interstitial lung diseases.

Relationships of these findings in cellular components of BALF to evaluation of disease activity, prognosis, and approach to immuno-pathology of diffuse interstitial lung diseases should be further investigated.