

特発性間質性肺炎の病態に関する研究

第 2 編

特発性間質性肺炎の気管支肺胞洗浄法による検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

藤 田 道 雄

(平成 4 年 1 月 24 日受稿)

Key words : Idiopathic interstitial pneumonia
Bronchoalveolar lavage, Lymphocyte subpopulation

緒 言

特発性間質性肺炎 (IIP) の原因は不明であるが、患者血中に各種自己抗体が高頻度にみられること¹⁾、間質性肺炎は膠原病患者にも多く認められることから、免疫異常が本症の病因に深く関与していることが想定されてきた²⁾。近年 Crystal³⁾らの気管支肺胞洗浄法 (Bronchoalveolar lavage : BAL) による肺局所細胞成分の検討から、本症における胞隔炎の主役は好中球であることが示唆されている。しかし BAL 液中の好中球増加が肺の線維化病態と深く関連することは多くの成績から支持されるものの、肺内における好中球の局在が気道に関連し、肺胞レベルの組織中には認められていない。一方流血中に免疫複合体が高率にみられ、それらの肺組織への沈着が認められる⁴⁾こと、さらに病巣への浸潤細胞はリンパ球、形質細胞、組織球などの単核細胞が主であり、好中球は認められないこと⁵⁾などから、依然その肺局所病態は明らかでない。従って今回 IIP を中心とする間質性肺炎における肺局所細胞反応を BAL により検索し、病態、臨床病像との関連で検討した。

対 象

1. 対象症例は厚生省特定疾患肺線維症調査研究班による IIP の診断基準で確実と診断された

IIP 18例であり、疾患対照として慢性関節リウマチ 11例、強皮症 3例、皮膚筋炎 2例、全身性エリテマトーデス 2例の計 18例の膠原病肺 (IP with CD) 症例について検討した。健康人対照としては非喫煙者 30例の BAL を行った。

2. 各群の背景因子 (Table 1)

1) 性別と年齢

IIP 症例の性別は男性 9例、女性 9例、年齢は中央値 59才 (43才~42才)であった。IP with CD 症例の性別は男性 8例、女性 10例、年齢は中央値 55才 (19才~78才)であった。

2) 肺機能検査

IIP では VC 2011±625cc (平均値±標準偏差)、%VC 68.6±15.3%、%DLCO 42.7±16.6%と抱束性換気障害、拡散能低下を認めた。動脈血ガス分析では PaO₂ 77.0±18.0mmHg、PaCO₂ 38.7±9.8mmHg と低酸素血症がみられた。IP with CD では VC 1929±567cc、%VC 68.6±19.9%、FEV_{1.0}% 84±8.1%、%DLCO 46.9±20.8%、動脈血ガス分析では PaO₂ 73.9±14.9mmHg、PaCO₂ 36.9±4.3mmHgであった。

3) 間質性肺炎の活動性

肺局所病態の解析にあたり、各症例の病期を活動期と非活動期に区分した。すなわち短期間 (3カ月以内) に自覚症状、胸部 X線所見、肺機能などの進行悪化するものを活動期症例とし、

Table 1 Subjects of bronchoalveolar lavage

Diagnosis	No. of cases	M/F	Median age (yr)
IIP	18	9/9	59 (43-72)
IP with CD	18	8/10	55 (19-78)
Rheumatoid arthritis (RA)	11	6/5	57 (48-78)
Dermatomyositis (DM)	2	1/1	52 (39-65)
Progressive systemic sclerosis (PSS)	3	1/2	52 (40-57)
Systemic lupus erythematosus (SLE)	2	0/2	26 (19-45)
normal control	30	29/1	26 (24-33)

3 カ月以上経過してもこれらの活動性の指標が進行しないものを非活動期症例とした。

方 法

1. BAL の実施方法

BAL は IIP 18例に延べ22回, IP with CD 18例に延べ24回行われた。BAL の方法は気管支ファイバースコープ (Olympus I-T10) を右肺中葉B 4 または B 5 に喫入し, 生理食塩水を1回50ml, 4回, 計200ml注入して洗浄した。回収した洗浄液はステンレス製メッシュで濾過したのち, 遠沈にて細胞成分を分離, 塗抹標本を作製し, May-Giemsa 染色を行い, 細胞分類を行った。

2. T-cell の同定

T-cell についてはプラスチックシャーレーに37°C 1時間静置し浮遊液を作製した。これにNeuraminidase 処理ヒツジ赤血球と0°C 1時間incubation 後, ロゼット形成細胞を T-cell と同定し, その陽性率を算定した。

3. B-cell の同定

FITC 標識抗ヒト免疫グロブリン血清を用いた膜免疫蛍光法により膜表面の免疫グロブリン保有細胞を B-cell と同定し, B-cell 比率を求めた。

4. Ia (+) T-cell の同定

Ortho 社製モノクローナル OKIa1 抗体を単核球細胞浮遊液に添加し, 4°C, 30分間反応後洗浄し, FITC 標識マウス血清と反応させ蛍光顕微鏡下に形態学的にマクロファージを除外し, Ia positive cell 比率を算出し, B-cell 比率との差をもって活性化T細胞の指標とした。

5. 末梢血リンパ球の subpopulation

Conray-Ficoll 比重沈法にてヘパリン加末梢血より単核球を分離して, BAL 液中リンパ球と同様の方法にて検討した。

成 績

1. BAL 液中総細胞数

IIP 22例における BAL 液中総細胞数は $2.24 \pm 0.98 \times 10^7$, IP with CD 24例では $1.71 \pm 1.2 \times 10^7$ であり健康人対照の $1.41 \pm 0.79 \times 10^7$ 個に比べ IIP ($P < 0.005$), IP with CD ($P < 0.05$)とも有意の増加を認めた。IP with CD と IIP との比較では IIP が IP with CD に比べ多かったが有意差ではなかった。

2. BAL 液中細胞分類

IIP 22例では肺胞マクロファージ $70.3 \pm 18.4\%$, リンパ球 $21.0 \pm 14.6\%$, 好中球 $5.0 \pm 5.4\%$, 好酸球 $2.2 \pm 3.4\%$, 好塩基球・肥満細胞 $1.4 \pm 3.2\%$ であった。これに対し健康人対照ではマクロファージ $86.9 \pm 8.9\%$, リンパ球 $12.0 \pm 8.9\%$, 好中球 $0.8\% \pm 1.0\%$, 好酸球 $0.3 \pm 0.4\%$ であり, リンパ球 ($P < 0.001$), 好中球 ($P < 0.01$), 好酸球 ($P < 0.02$) のそれぞれ有意な増加が認められた。IP with CD 24例ではマクロファージ $71.7 \pm 24.3\%$, リンパ球 $22.0 \pm 22.7\%$, 好中球 $3.9 \pm 4.6\%$, 好酸球 $1.9 \pm 3.4\%$, 好塩基球・肥満細胞 $0.5 \pm 1.7\%$ で健康人対照に比べ, リンパ球 ($P < 0.05$), 好中球 ($P < 0.001$), 好酸球 ($P < 0.05$) の有意な増加がみられた。IP with CD と IIP の間では各細胞比率に有意差は認められなかった (Fig. 1)。

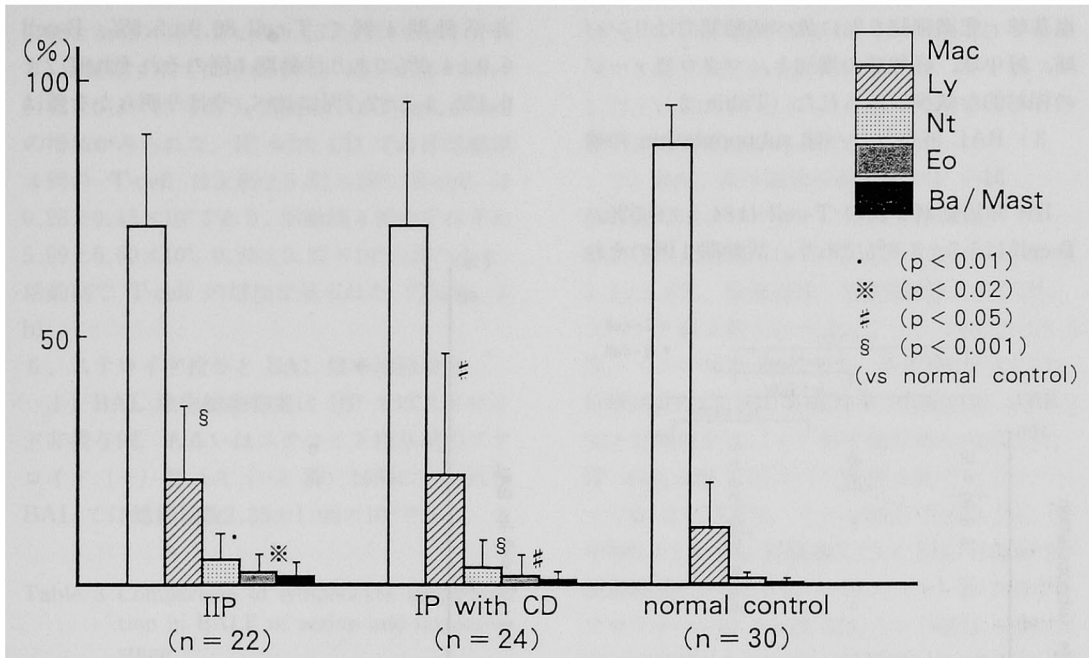


Fig. 1 Comparison of differential cell counts of BAL with IIP, IP with CD and normal control. In IIP and IP with CD, increasing of total cell counts, neutrophil, eosinophil, lymphocyte was shown, when compared with normal control.

3. BAL 液中リンパ球 subpopulation

IIP 12例では T-cell $83.4 \pm 8.7\%$, B-cell $5.2 \pm 3.5\%$, IP with CD 11例においては T-cell $87.5 \pm 5.0\%$, B-cell $4.9 \pm 3.1\%$ であり、健康人対照の T-cell $73.6 \pm 12.9\%$, B-cell $8.6 \pm 5.3\%$ と比較すると、IIPにおいて T-cellの有義($P < 0.02$)の増加がみられ、B-cellでは有義($P < 0.05$)の減少がみられた。IP with CDでも T-cellの有義の増加($P < 0.001$)、B-cellの有義($P < 0.05$)の減少がみられた (Fig. 2)。

4 BAL 液中 Ia (+) T-cell

Ia (+) T-cell は IIP 6例では $12.0 \pm 14.1\%$ に対し、健康人対照 $7.0 \pm 6.0\%$ であり高値となる傾向であった。IP with CD 6例では $7.6 \pm 3.4\%$ であり健康人対照に比べ差はみられなかった (Fig. 3)。

5. 病期別の BAL 液中細胞成分の検討

1) 総細胞数の平均値は IIP 非活動期14例では $2.06 \pm 0.91 \times 10^7$ であり IIP 活動期 8例の

$2.55 \pm 1.09 \times 10^7$ に比べ活動期において総細胞数の増加がみられた。また IP with CD 非活動期 8例では $1.57 \pm 1.27 \times 10^7$ であり IP with CD 活動期 8例は $2.0 \pm 1.34 \times 10^7$ と活動期に増加傾向がみられた。

2) BAL 液中細胞分類では IIP 非活動期14例でマクロファージ $77.6 \pm 15.1\%$ 、リンパ球 $16.5 \pm 13.8\%$ 、好中球 $3.5 \pm 4.1\%$ 、好酸球 $2.2 \pm 3.2\%$ 、好塩基球・肥満細胞 $0.2 \pm 0.6\%$ に対し、活動期 8例のマクロファージ $57.6 \pm 18.8\%$ 、リンパ球 $28.8 \pm 13.2\%$ 、好中球 $7.5 \pm 6.7\%$ 、好酸球 $2.0 \pm 3.9\%$ 、好塩基球・肥満細胞 $3.4 \pm 4.8\%$ であり、活動期にリンパ球、好中球、好塩基球・肥満細胞の各細胞成分が増加し、マクロファージの相対的な減少がみられた。IP with CD 非活動期 8例ではマクロファージ $80.9 \pm 12.2\%$ 、リンパ球 $14.1 \pm 15.9\%$ 、好中球 $4.2 \pm 5.2\%$ 、好酸球 $0.8 \pm 1.2\%$ 、好塩基球・肥満細胞 $0.02 \pm 0.05\%$ であり IP with CD 活動期 8例におけるマク

ロヘージ62.9±28.4%，リンパ球27.9±25.9%，好中球4.9±5.0%，好酸球3.8±5.1%，好塩基球・肥満細胞0%に比べ活動期ではリンパ球，好中球，好酸球の増加と，マクロファージの相対的な減少がみられた (Table 2)。

3) BAL 液中リンパ球 subpopulation の検討

IIP 非活動期 8 例の T-cell は84.5±8.5%，B-cell は5.5±3.8%であり，活動期 4 例のそれ

ぞれ81.6±9.9%，4.5±3.0%にくらべいずれも明らかな差を認めなかった。IP with CD では非活動期 4 例で T-cell 86.9±5.5%，B-cell 6.0±4.0%であり活動期 4 例のそれぞれ87.2±6.4%，4.1±2.7%に比べ，やはり明らかな差は

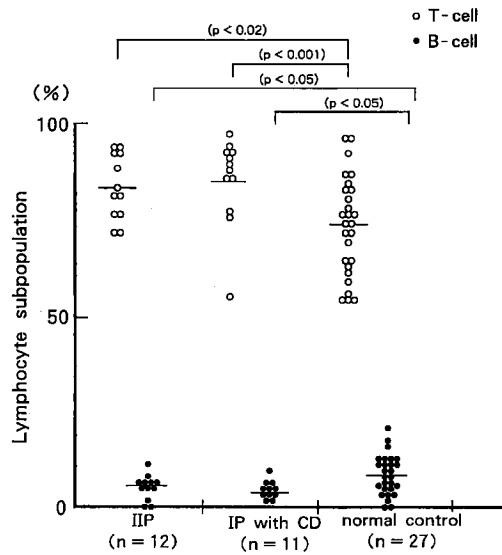


Fig. 2 Comparison of lymphocyte subpopulation of BAL with IIP, IP with CD and normal control. IIP and IP with CD showed higher T-cell ratio than normal control.

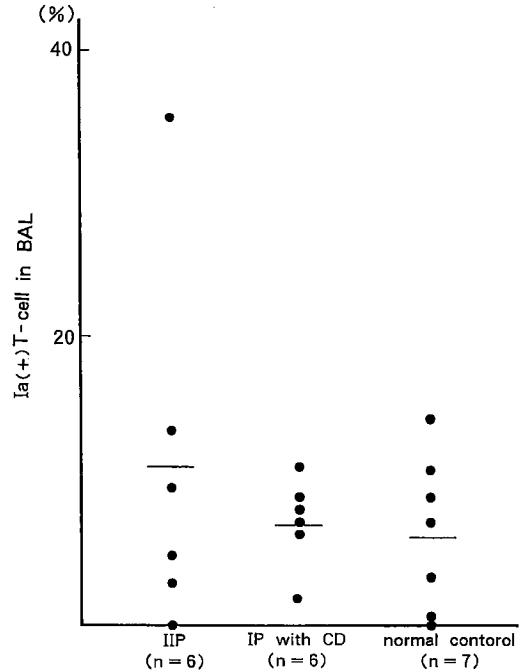


Fig. 3 Ia (+) T-cell of BAL
Only IIP showed increasing of Ia (+) T-cell

Table 2 Comparison of cellular components in BALF of active and nonactive stage

Cellular components in BALF	IIP		IP with CD	
	Active (n=8)	Nonactive (n=14)	Active (n=8)	Nonactive (n=8)
Total cell (×10 ⁷)	2.55±1.09	2.06±0.91	2.0±1.34	1.57±1.27
Differential cell count (%)				
Macrophage	57.6±18.8	77.6±15.1	62.9±28.4	80.9±12.2
Lymphocyte	28.8±13.2	16.5±13.8	27.9±25.9	14.1±15.9
Neutrophil	7.5±6.7	3.5±4.1	4.9±5.0	4.2±5.2
Eosinophil	2.0±3.9	2.2±3.2	3.8±5.1	0.8±1.2
Basophil/Mast cell	3.4±4.8	0.2±0.6	0	0.02±0.05

見られなかった (Table 3 a)。しかしこれを実数に換算すると IIP では非活動期 8 例で T-cell $2.88 \pm 2.45 \times 10^6$, B-cell $0.13 \pm 0.14 \times 10^6$, であり, 活動期 4 例ではそれぞれ $9.42 \pm 4.12 \times 10^6$, $0.42 \pm 0.3 \times 10^6$ であり, 活動期では T-cell, B-cell の増加がみられた。IP with CD では非活動期 4 例の T-cell は $3.60 \pm 5.62 \times 10^6$, B-cell は $0.28 \pm 0.45 \times 10^6$ であり, 活動期 4 例のそれぞれ $5.99 \pm 6.60 \times 10^6$, $0.20 \pm 0.27 \times 10^6$ と比べると, 活動期で T-cell の増加が見られた (Table 3 b)。

6. ステロイド投与と BAL 液中細胞成分

1) BAL 液中総細胞数は IIP ではステロイド非投与例, あるいはステロイド投与前のステロイド (-) 群 (ス (-) 群) 16 例に行われた BAL では総細胞数 $2.35 \pm 1.06 \times 10^7$ であり, ス

テロイド投与中に BAL を行ったステロイド (+) 群 (ス (+) 群) 6 例では総細胞数 $1.94 \pm 0.73 \times 10^7$ とス (+) 群で少なく, IP with CD でもス (-) 群 9 例 $2.24 \pm 0.98 \times 10^7$, ス (+) 群 7 例 $1.71 \pm 1.20 \times 10^7$ とス (+) 群でやや少なかったが共に有意差は認められなかった。

2) BAL 液中細胞分類では IIP のス (-) 群 16 例でマクロファージ $70.6 \pm 18.6\%$, リンパ球 $21.0 \pm 13.9\%$, 好中球 $4.3 \pm 5.7\%$, 好酸球 $2.7 \pm 3.8\%$, 好塩基球・肥満細胞 $1.1 \pm 2.9\%$, ス (+) 群 6 例ではマクロファージ $69.5 \pm 21.3\%$, リンパ球 $20.9 \pm 7.6\%$, 好中球 $6.8 \pm 4.7\%$, 好酸球 $0.8 \pm 1.5\%$, 好塩基球・肥満細胞 $2.1 \pm 4.2\%$ と好酸球がス (+) 群で減少傾向を示した。IP with CD ではス (-) 群 9 例でマクロファージ $64.2 \pm 25.7\%$, リンパ球 $25.5 \pm 20.7\%$, 好中球 $6.1 \pm 5.1\%$, 好酸球 $3.7 \pm 4.8\%$, 好塩基球・肥満細胞 $0.4 \pm 0.7\%$, 一方ス (+) 群 7 例でマクロファージ $81.7 \pm 22.5\%$, リンパ球 $15.1 \pm 23.6\%$, 好中球 $2.6 \pm 4.1\%$, 好酸球 $0.5 \pm 0.7\%$, 好塩基球・肥満細胞 $0.04 \pm 0.08\%$ でありス (+) 群でリンパ球, 好中球, 好酸球, 好塩基球・肥満細胞がス (-) 群よりも減少していた (Table 4)。

3) ステロイド投与と BAL 液中リンパ球 subpopulation

IIP ではス (-) 群 9 例の T-cell $83.9 \pm 8.5\%$, B-cell $4.1 \pm 3.0\%$ に対し, ス (+) 群 3 例では T-cell $82.6 \pm 11.2\%$, B-cell $7.8 \pm 3.5\%$ であった。IP with CD ではス (-) 群 5 例の T-cell

Table 3 Comparison of lymphocyte subpopulation in BALF of active and nonactive stage

Lymphocyte subpopulation	IIP		IP with CD	
	Active (n=4)	Nonactive (n=8)	Active (n=4)	Nonactive (n=4)
T-cell (%)	81.6±9.9	84.5±8.5	87.2±6.4	86.9±5.5
B-cell (%)	4.5±3.0	5.5±3.8	4.1±2.7	6.0±4.0

b)

Lymphocyte subpopulation	IIP		IP with CD	
	Active (n=4)	Nonactive (n=8)	Active (n=4)	Nonactive (n=4)
T-cell ($\times 10^6$)	9.42±4.12	2.88±2.45	5.99±6.60	3.60±5.62
B-cell ($\times 10^6$)	0.42±0.3	0.13±0.14	0.20±0.27	0.28±0.45

Table 4 Comparison of cellular components in BALF of steroids treated patients and not treated patients

Cellular components in BALF	IIP		IP with CD	
	Steroid (+) (n=6)	Steroid (-) (n=16)	Steroid (+) (n=7)	Steroid (-) (n=9)
Total cell ($\times 10^7$)	1.94±0.73	2.35±1.06	1.71±1.20	2.24±0.98
Differential cell count (%)				
Macrophage	69.5±21.3	70.6±18.6	81.7±22.5	64.2±25.7
Lymphocyte	20.9±7.6	21.0±13.9	15.1±23.6	25.5±20.7
Neutrophil	6.8±4.7	4.3±5.7	2.6±4.1	6.1±5.1
Eosinophil	0.8±1.5	2.7±3.8	0.5±0.7	3.7±4.8
Basophil/Mast cell	2.1±4.2	1.1±2.9	0.04±0.08	0.4±0.7

88.1±5.9%, B-cell 4.5±2.5%に対しス (+) 群 3 例では T-cell 85.2±5.1%, B-cell 6.0±5.7% であり, IIP と IP with CD のいずれもス (+) 群で T-cell が減少する傾向を認めた。

7. 末梢血中リンパ球 subpopulation

IIP 8 例の T-cell は69.5±4.8%, B-cell は 22.5±9.3%, IP with CD 11例では T-cell 68.7±8.2%, B-cell 23.6±10.2%と健康人対照の T-cell 66.0±9.7%, B-cell 18.9±6.0%に比べて T-cell, B-cell とも増加していたが有意の差ではなかった。

8. 末梢血中 Ia (+) T-cell

Ia (+) T-cell 4 例で2.7±3.6%, 健康人対照5.7±9.4%と IIP でやや低値の傾向があった。IP with CD 7 例は5.0±5.3%であり健康人対照と差を認めなかった。

9. BAL 液中細胞成分の経時的変動

(Table 5)

1) 症例 1 は活動期の IIP であり Prednisolone 15mg/day投与の前後における BAL 所見を比較した。BAL 液中総細胞数は 1 回目 3.9×10^7 から 2 回目 2.5×10^7 へと減少し, 肺胞マクロファージ比率は57.5%から46.3%, 好中球の比率は12.6%から6.5%といずれも減少した。リンパ球比率は29.5%から46.7%と増加していた。しかしながら絶対数では各々 1.16×10^7 , 1.15×10^7 と不変であった。

2) 症例 2 は Prednisolone 投与中止後に急性増悪をきたし, 即ち非活動期から活動期へ移行したと考えられた IIP である。細胞数は 1 回目 0.54×10^7 , 2 回目 2.6×10^7 と増加している。マクロファージ比率は94%から53.7%と著明に減少し, 逆にリンパ球比率は4.0%から30.9%へと著増し, 実数でも 0.22×10^6 から 1.4×10^7 へと

増加していた。好中球比率は2.0%から4.6%, 好酸球比率も0%から0.4%, 好塩基球・肥満細胞比率も0%から10.6%へといずれも増加が認められた。

3) 症例 3 は RA による IP with CD 症例である。Prednisolone 30mgの投与により肺機能, 血液ガス所見は改善し, 活動期から非活動期に移行したと考えられた。総細胞数は 1 回目 1.4×10^7 , 2 回目 0.81×10^7 と活動期に増加していた。細胞分類では 1 回目はマクロファージ27.1%, リンパ球45.8%, 好中球11.4%, 好酸球14.0%, 好塩基球・肥満細胞1.7%であり, 2 回目はマクロファージ82.7%, リンパ球17.0%, 好中球0.2%, 好酸球0%, 好塩基球・肥満細胞0.1%と活動期でリンパ球, 好中球, 好酸球, 好塩基球・肥満細胞が増加していた。絶対数においても, 活動期にリンパ球, 好中球, 好酸球の増加が認められた。

考 察

IIP 患者血清は γ -グロブリンおよび免疫グロブリンの増加, RA 因子, 抗核抗体, 免疫複合体が高率に証明され¹⁾⁴⁾⁶⁾, 動物実験では異種蛋白あるいは免疫複合体で免疫することにより IIP 類似の病変が再現できることから⁷⁾, 本症の発症機序として免疫異常の関与が強く示唆される。しかしこれらの成績は各種自己免疫性疾患においても共通してみられる異常所見であり, IIP に特異的な異常とは言えない。IIP における病巣が肺であることから, その病変の本質的な異常を把握するためには肺局所における病態を検討する必要がある。近年 BAL の開発により肺局所において関与する細胞成分, あるいは液性成分を分析することが可能になり, かつ BAL 液中の

Table 5 Changes of cellular components in BALF in the clinical course

Case	Sex	Age	Diagnosis	Disease activity	Total cell counts($\times 10^7$)	Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil/Mast cell
						(%)				
1	F	56	IIP	Active	3.93	57.5	29.5	12.6	0.4	0
				Active	2.47	46.3	46.7	6.5	0.5	0
2	F	54	IIP	Nonactive	0.54	94.0	4.0	2.0	0	0
				Active	2.57	53.7	30.9	4.6	0.4	10.5
3	M	73	IP with CD	Active	1.4	27.1	45.8	11.4	14.0	1.7
				Nonactive	0.81	82.7	17.0	0.2	0	0.1

細胞成分が肺胞並びに末梢気道領域の組織学的病変をよく反映する⁹⁾ことが明らかにされており、IIPの様な間質性肺炎等のびまん性肺疾患の病態解析に用いられている。

IIPのBAL液中の細胞成分では健康人対照に比べ総数において有意の増加を認め、好中球を主体として好酸球、リンパ球の著明な増加が特徴的であった。膠原病肺でも同様に好中球、好酸球、リンパ球が増加していた。IIPと膠原病肺のBAL液中細胞成分の比較ではIIPにおいて膠原病肺より好中球の増加がやや高率にみられたが有意の差ではなかった。この成績はReynoldsら⁹⁾、Haslamら¹⁰⁾、安岡ら¹¹⁾の成績とほぼ一致していた。さらにIIPと膠原病肺の間にはBAL液中細胞成分に差のなかったこともHaslamら¹¹⁾の報告と一致していた。しかしながらReynoldsら⁹⁾の好中球の増加は平均値において33.3%と著者らの5.0%、安岡ら¹¹⁾の8%に比べて高率であった。これは対象とした症例における病状あるいは病期の違いによることが推察された。急性型に比較して慢性型で線維化の強い症例では好中球が増加しているとの報告¹¹⁾¹²⁾も認められる。IIPのBAL液中に好中球の増加する機序について、Crystalら³⁾はunknown agentにより形成された抗原抗体複合物によりマクロファージが刺激され、好中球走化性因子(NCF)が産生され、肺局所に好中球が遊走し、collagenaseなどの蛋白分解酵素、スーパーオキシドなどの組織障害物質を放出して胞隔炎を惹起するとしている。実際にIIP患者流血中に高率に免疫複合体が証明され、それら多くの症例の肺組織中にIgGやC3の沈着がみられ⁴⁾、BAL液中にも免疫複合体が存在⁴⁾し、肺胞マクロファージ表面にも免疫複合体が証明されている¹³⁾。さらに本症患者の肺胞マクロファージは刺激を加えることなくNCFを産生することも示されている¹³⁾。この肺胞マクロファージはNCFを分泌すると共に好中球をも活性化し、線維化過程で重要な働きをするfibronectin産生の亢進も報告¹⁴⁾されている。しかしながら肺組織において胞隔に浸潤している細胞は好中球ではなくリンパ球、形質細胞が主体であり⁵⁾、肺生検組織中の細胞成分とBAL液中細胞成分とは必

ずしも一致しない報告¹⁵⁾や、肺組織中のリンパ球phenotypeがBALF細胞構成比と一致するものの、回収率低値例ではBAL液中の各細胞数と肺組織とは関連しないとの報告¹⁷⁾もある。今回の成績ではBAL液中リンパ球の有意の増多がみられ、IIP症例2の急性増悪例ではリンパ球が比率と実数のいずれも著増し、さらにBAL液中にリンパ球増多症例はステロイド剤治療が奏効したことなど¹⁰⁾から、IIPの病態においてリンパ球の果たす役割の重要性が推察された。そこで次にリンパ球subpopulationについて検討した。

IIPのBAL中リンパ球ではT-cellが健康人対照73.6%に比べ83.4%と有意に増加しているのに対し、末梢血リンパ球で健康人対照、IIP、膠原病肺で差はみられなかった。本来、遊走能が低いとされるリンパ球において末梢血とBALにおけるsubpopulationに解離がみられ、流血中よりの遊走能に差がある可能性が考えられた。しかしながらCrystalら³⁾はIIPのBAL液中リンパ球ではリンホカイン産生がみられず、helper/suppressor T-cell比に変動がみられない等より、T-cellのIIP病像形成への関与を否定し、B-cellの役割を重視している。しかしながら泉¹⁸⁾¹⁹⁾らは症例によってT-cellの活性化所見もみられると報告し、Kladinら²⁰⁾はUIP 13症例の肺組織の免疫組織学的染色からUIPでは胞隔に多数のT-cellの分布を証明し、IIPにおけるT-cellの重要性を指摘している。またMarthaら²¹⁾はIIPの末梢血からのT-cellはin vitroでは免疫調節機構の異常があるとしている。即ちBAL液中の好中球の多い例ではhelper T-cellの機能亢進がみられ、さらにT-cellから放出されるリンフォカインによる線維芽細胞の増殖が増強されると報告している。今回我々の成績でもT-cellの増加がみられ、またBAL液中の活性化T-cellの増加がみられたことから、活性化T-cellがIIP発症機序における一部の役割を担っている可能性が推察された。

IIPの病期を活動期と非活動期に区分し各々のBAL液細胞成分について検討した。IIP活動期症例では非活動期症例に比べ総細胞数の増加がみられ、細胞分類ではリンパ球、好中球、好塩

基球・肥満細胞の増加がみられた。Crystalら²²⁾は活動期症例ではマクロファージ、好中球を主体として、好酸球、リンパ球が増加すると報告し、佐藤ら²³⁾は急性型 IIP では、リンパ球が48.1%と高値であり、慢性型の急性増悪例では好中球が非喫煙群8.9%、喫煙群20.0%と高値であったと報告している。名部²⁴⁾も従来から IIP の決動性判定に有用と考えられていた⁶⁷Ga シンチグラムについて検討し、リンパ球画分の⁶⁷Ga 放射活性は肺野への⁶⁷Ga の取り込み亢進と相関すると報告し、IIP の活動性にリンパ球の関与を指摘している。さらに小林ら²⁵⁾も⁶⁷Ga シンチグラムの陽性群は BAL 液中リンパ球が20%以上の症例が多く、逆に陰性群ではリンパ球が20%以下の症例が多いことから、病変の活動性の指標として BAL 液中リンパ球を評価しようと報告している。著者らの病期区分とは若干異なるが、この結果は今回の著者の結果と一致するものであり、やはり IIP の肺局所病態におけるリンパ球の役割が重要と思われた。

活動期、非活動期における subpopulation は、IIP と IP with CD の両群で比率では明らかな差が認められなかったが、実数では活動期に T-cell が増加していた。さらにステロイド投与により T-cell の減少が見られることから、IIP の病態にはリンパ球、中でも T-cell が大きな役割を果たしていると思われた。泉ら²⁶⁾²⁷⁾は肺炎球菌、ぶどう球菌など気道常在菌、EB ウイルス、マイコプラズマには B-cell 活性化作用のあること、polyclonal B cell activator であることが知られていることより IIP と microbacteria との関連を唱えている。さらに spontaneous immunoglobulin secreting cell による免疫グロブリン産生反応は T-cell と相関しないとしている。また Haslam は¹⁵⁾IIP の T-cell は inactive であるとの報告など、T-cell の関与を疑問視するむきもあるが、前述のごとく IIP において T-cell がその病因に関係する病態において一定の役割を果たしていることは明かと思われた。

以上 IIP および膠原病肺の BAL 液中細胞成分について主にリンパ球について検討してきた。一方で IIP の BAL 液中細胞成分では、活動期に好中球、リンパ球のみならず、好塩基球・肥

満細胞の増加がみられ、IP with CD 活動期ではリンパ球、好中球、好酸球の増加がみられ、IIP ではステロイド投与により好酸球が減少し、IP with CD ではステロイド投与によりリンパ球、好中球、好酸球、好塩基球・肥満細胞が減少するなど、名病型、病期、治療によりリンパ球以外の顆粒球の増加あるいは変動が認められた。好酸球に関して Davis ら²⁸⁾は IIP 229例 BAL 中33%で好酸球が5%以上増加し、安岡ら¹¹⁾も4~5%と増加を報告しており著者らの2.2±3.4%と一致する成績であった。さらに Davis ら²⁸⁾は IIP など間質性肺疾患患者の下気道領域に出現する好酸球は、細胞障害性に働くと報告している。一方好塩基球・肥満細胞等に関して、川並ら²⁹⁾は IIP の肺生検組織の超微形態の観察から IIP の肺胞壁に存在する肥満細胞の顆粒の density は健常人の18倍もあり、Goetzl³⁰⁾らはこれらの顆粒に含まれる Endogenous monohydroxy-eicosatetraenoic acids (HETE) やプロスタグランジン D₂等が肺線維化をきたす上でなんらかの役割を果たしていると報告し、Halam ら³¹⁾も IIP の BAL 液中のヒスタミンの増加を指摘している。

以上のように IIP、およびそれと肺病変の類似する IP with CD の肺局所病態進展にあたって、BAL 液中に出現する各細胞成分が関与して肺線維化を形成すると考えられた。

結 論

IIP、膠原病肺症例の肺局所病態を解明する目的で BAL を行い BAL 液中細胞成分および末梢血リンパ球について検討した。

1. IIP の BAL 液中にはリンパ球、好中球、好酸球の有意の増加がみられた。膠原病肺の BAL 液中細胞成分の検討でも同様にリンパ球、顆粒球の増加がみられた。
2. IIP では BAL 液中リンパ球は T-cell の有意の増加がみられた。膠原病肺でも T-cell の有意の増加がみられた。
3. 活性化 T-cell を表現する Ia (+) T-cell は IIP の BAL 中での増加がみられた。
4. IIP 活動期では非活動期に比べ総細胞数、好中球、リンパ球、好塩基球・肥満細胞の増加が

みられた。

5. ス (+) 群ではス (-) 群に比べ IIP の総細胞数, 好酸球が減少し, IP with CD では総細胞数, リンパ球, 好中球, 好酸球, 好塩基球・肥満細胞が減少していた。

IIP およびそれと肺病変の類似する IP with CD の肺局所病態において, BAL 液中に出現するマクロファージ, 好中球, リンパ球, 好酸球,

好塩基球・肥満細胞など各細胞成分が肺線維化病変を形成する上で重要な役割を果たしていると考えられた。

稿を終えるにあたり, 御指導ならびに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表します。また, 終始懇切な御指導と御助言をいただいた中田安成講師, 多田慎也講師に深謝します。

文 献

- 1) Turner-Warwick M, Doniach D: Autoantibody studies interstitial pulmonary fibrosis. *Br Med J* (1965) **1**, 886—891.
- 2) 岩井和郎: 間質性肺疾患とその周辺; 特発性間質性肺炎の病因論, 金原出版, 東京 (1983) 56—65.
- 3) Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW: Interstitial lung disease: Current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* (1981) **70**, 542—561.
- 4) Dreisin RB, Schwarz MI, Theofilopoulos AN, Stanford RE: Circulating immune complexes in the idiopathic pneumonia. *N Engl J Med* (1978) **298**, 353—357.
- 5) 山中 晃: 間質性肺疾患とその周辺; 特発性間質性肺炎の病理, 金原出版, 東京 (1983) 31—55.
- 6) 本間日臣, 稲富恵子, 本間行彦: 間質性肺炎 (特発性間質性肺炎). *日本臨床* (1983) **41**, 427—436.
- 7) 影山圭三: 肺線維化の成立ちと進展. *日病会誌* (1973) **62**, 3—39.
- 8) Hunninghake GW, Kawanami O, Ferrans VJ, Young RC Jr, Roberts WC, Crystal RG: Characterization of inflammatory and immune effector cells in the parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* (1981) **123**, 407—412.
- 9) Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG: Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* (1980) **59**, 165—175.
- 10) Haslam PL, Turton CWG, Lukoszek A, Salisbury AJ, Dewar A, Collins JV, Turner-Warwick M: Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* (1980) **35**, 328—339.
- 11) 安岡 劭, 螺良英郎: 間質性肺疾患とその周辺; 特発性間質性肺炎の気管支—肺胞洗浄液検査, 金原出版, 東京 (1983) 114—120.
- 12) Roth C, Huchon GJ, Arnoux A, Stanislas LG, Marsac JH, Chretien: Bronchoalveolar cells in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* (1981) **124**, 9—12.
- 13) Gadek J, Hunninghake G, Zimmerman R, Kelman J, Crystal RG, Pathogenic studies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* (1979) **75**, 264—265.
- 14) Bitterman PB, Crystal RG: Pulmonary alveolar macrophages release a factor that stimulates human lung fibrosis to replicate. *Am Rev Respir Dis* (1980) **121**, 58.
- 15) Haslam PL, Turton CWG, Heard B, Lukoszek A, Collins JV, Salisbury AJ, Turner-Warwick M: Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: Comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* (1980) **35**, 9—18.
- 16) Hunninghake GW, Crystal RG: Pulmonary sarcoidosis. A disorder mediated by excess by helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* (1981) **305**, 429—434.

- 17) Irvin LP, James HD : Lymphocyte phenotypes in bronchoalveolar lavage and lung tissue in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* (1986) 855—866.
- 18) 泉 孝英, 長井苑子 : 気管支肺胞洗浄液所見と肺臓炎—免疫学的発症機序—. *内科* (1985) **55**, 619—624.
- 19) Hirata T, Nagai S, Oshima S, Izumi T. Comparative study of T-cell subsets in BAL fluid in patients with hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Chest* (1982) **82**, 232.
- 20) Richard LK, Matthew BD, Robert BC : Usual interstitial pneumonitis is a T-cell alveolitis. *Clin Immunol Immunopathol* (1986) **4**, 224—235.
- 21) Martha KC, Larry IE : Excessive T-cell function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : Correlation with disease activity. *Clin Immunol Immunopathol* (1987) **43**, 382—394.
- 22) Crystal RG : Interstitial lung disease of unknown cause. *N Engl J Med* (1984) **310**, 154—156.
- 23) 佐藤篤彦, 谷口正実 : 膠原病肺臓炎における活動性の評価—BAL, TBLB, ⁶⁷GA シンチを中心として—, *気管支学* (1986) **8**, 491—500.
- 24) 名部 誠 : 間質性肺疾患の病態に関する研究—気管支肺胞洗浄液における細胞成分と Gallium-67の動態に関する検討—, *岡山医誌* (1988) **99**, 1601—1611.
- 25) 小林英夫, 松岡縁郎 : 特発性間質性肺炎における TBLB と BAL の適応と限界. *気管支学* (1986) **8**, 523—528.
- 26) 泉 孝英, 西川伸一, 平田健雄 : 微生物による免疫反応の regulation—特に Microorganism, microbial product の Polyclonal B-cell activator 作用—. *最新医学* (1979) **34**, 2560—2567.
- 27) 泉 孝英 : 特発性間質性肺炎, アレルギー性肺疾患. *南江堂* (1986) 252—261.
- 28) Davis WB, Fells GA, Sun XH, Gadek JE, Venet A, Crystal RG : Eosinophil-mediated injury to lung parenchymal cells and interstitial matrix : a possible role for eosinophils in chronic inflammatory disorders of the lower respiratory tract. *J Clin Invest* (1984) **74**, 269—278.
- 29) Kawanami O, Ferrans VJ, Fulmer JD, Crystal RG : Ultrastructure of pulmonary mast cells in patients with fibrotic lung disorders. *Lab Invest* (1979) **40**, 717—734.
- 30) Goetzl EJ, Weller PF, Sun FF : The regulation of human eosinophil function by endogenous mono-hydroxyeicosatetraenoic acids (HETES). *J Immunol* (1980) **124**, 926—933.
- 31) Haslam PL, Cromwell O, Dewar A, Turner-warwick M : Evidence of increased histamine levels in lung lavage fluids from patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Clin Exp Immunol* (1983) **44**, 587—593.

Studies on the pathogenesis of idiopathic interstitial pneumonia
Part 2. Analysis of local cellular response in lungs by bronchoalveolar
lavage of patients with idiopathic interstitial pneumonia

Michio FUJITA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

The cellular components in lungs of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) and interstitial pneumonia with collagen disease (IP with CD) were examined by bronchoalveolar lavage (BAL) to analyze the pathogenesis of IIP. The findings of BAL fluid of IIP and IP with CD were increase of total cell count and increased percent of lymphocytes, neutrophils, eosinophils and basophil/mast cells in comparison with the normal control. The BAL fluid of the patients with IIP and IP with CD in active stage contained a higher proportion of lymphocyte, neutrophil, eosinophil and basophil/mast cell than those in a nonactive stage. Furthermore, an increase of T-cells and Ia positive T-cells was detected in the examination of lymphocyte subpopulation in BAL fluid of patients with IIP, while the lymphocyte subpopulation of peripheral blood showed no significant difference. Cellular components in BAL fluid of IIP patients treated with or without steroids were compared. Under steroid therapy a decrease of total cell count and eosinophil was shown in BAL fluids of patients with IIP.

These findings indicate that various cells such as macrophage, lymphocyte, neutrophil, eosinophil and basophil/mast cell in lungs play important roles in the pathogenesis of IIP and IP with CD.