

気管支喘息における BALF 中出現細胞と 組織出現細胞との比較

岡山大学医学部三朝分院内科

谷崎勝朗・周藤真康

岡山大学医学部第2内科学教室

小橋秀敏・塩田雄太郎・松香陽子

竹山博泰・原田寛・多田慎也

木村郁郎

(昭和58年6月8日受稿)

Key words : BAL, TBLB,
リンパ球, 好酸球

緒言

気管支喘息の発症機序に関与する細胞としては、従来 IgE の target cell¹⁾ である組織肥満細胞や末梢血好塩基球が目ざされ、これら細胞から遊離されるヒスタミン、SRS-A などの bronchoconstrictor が重要視されている。そして近年 bronchoconstrictor である SRS-A を遊離することで好中球の役割も注目²⁾ されつつある。さらにアレルギー反応に好酸球が関与することは周知のごとくであり、アレルギー反応に関与する細胞の解析は、複雑多岐にわたる成人型気管支喘息の発症機序解明の1手段として重要であると考えられる。

著者らは、気管支喘息特に重症難治性喘息の発症機序および病態の解明の1手段として、気管支肺胞洗浄法³⁾ により得られる細胞成分および液性成分について検討⁴⁻⁷⁾ を加えてきた。その結果、気管支喘息では健康人と比べ、好酸球ばかりでなく、リンパ球や好中球の増加傾向を示す症例がみられることを明らかにしてきた。本論文では、これら気管支肺胞洗浄液中の細胞と肺胞細気管支領域組織へと出現する細胞との関連について比較検討を加えた。

対象ならびに方法

対象は岡山大学第2内科へ通院中および入院中の気管支喘息患者24例である。そのうちわけは、男15例、女9例で、年齢は24—67才(平均43.9才)、発症年齢は3—65才(平均34.8才)、罹病期間1—42年(平均9.1年)であった。

気管支肺胞洗浄法 Broncho-alveolar lavage (BAL) は、既報の方法⁴⁾ に準じて行った。すなわち、気管支ファイバースコープを右肺中葉の区域気管支 B₄ あるいは B₅ に wedge し、鉗子口を通して生理食塩水を1回50ml ずつ、合計150ml にて洗浄を行った。回収した洗浄液を間隙710 μ 、500 μ 、250 μ の3層の stainless steel mesh で濾過し粘液を除去した後、シリコン処理試験管を用い4°C、250G で10分間遠心し、沈渣と上清に分離した。採取した沈渣で塗抹標本を作成し、May-Giemsa 染色を施した後、1000倍顕微鏡下に上皮細胞を除いて細胞を500個観察し、出現細胞の分類を行った。

肺胞細気管支領域の組織採取は、経気管支鏡的肺生検法 Transbronchoscopic lung biopsy (TBLB)⁸⁻¹⁰⁾ によって行った。肺組織片は、通常右肺の B₉ あるいは B₁₀ の末梢の異なった部位を介して1—3個採取し、採取後直ちに10%

formalin 液にて固定，パラフィン包埋後 hematoxylin-eosin 染色をほどこして観察を行った。

組織学的検査では，肺胞の拡張像，比較的高度な肺胞への macrophage の脱落，肺胞への好酸球の脱落，肺胞上皮細胞の腫大傾向，胞隔の肥厚，胞隔への単核球の浸潤，胞隔への好酸球の浸潤，細気管支周囲への単核球浸潤などについて検討した。また組織出現細胞については，肺胞への macrophage の脱落，肺胞への好酸球の脱落，胞隔への単核球の浸潤，胞隔への好酸球の浸潤，細気管支周囲への単核球浸潤の 5 項目について検討を行い，気管支肺胞洗浄液中への出現細胞との比較検討を行った。

成 績

1. 気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の出現細胞

対象とした気管支喘息24例における気管支肺胞洗浄液中の出現細胞の平均値は，macrophage 48%，リンパ球17%，好中球13%，好酸球23%，好塩基球0.04%であり，健康人⁴⁾ (macrophage 89.6%，リンパ球9.7%，好中球0.7%，好酸球0.4%，好塩基球0%) に比べ好酸球，好中球，リンパ球の出現率が高い傾向がみられた(図1)。

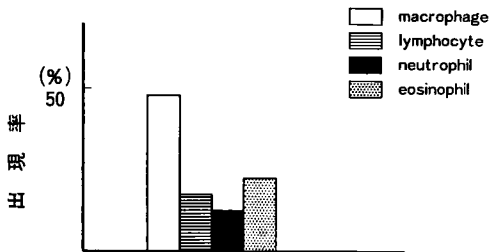


図1. 気管支喘息24例における BALF 中出現細胞

2. 肺胞細気管支領域の組織学的変化

肺胞細気管支領域の組織学的変化では，胞隔の肥厚，肺胞上皮細胞の腫大傾向，胞隔への単核球の浸潤，肺胞腔への macrophage の脱落などの所見が比較的高率に観察された(表1)。

3. BALF 中の出現細胞と組織出現細胞との関連

1) BALF 中のリンパ球の出現率による検討

BALF 中のリンパ球の出現率と肺胞細気管支領域への脱落あるいは浸潤細胞との関連を比較

表1. 気管支喘息24例における肺胞細気管支領域の組織学的変化

肺 胞	
肺胞の拡張像	5 例 (25%)
肺胞腔へのマクロファージの脱落	10 例 (50%)
肺胞腔への好酸球の脱落	8 例 (40%)
肺胞上皮細胞の腫大	14 例 (70%)
胞 隔	
胞隔の肥厚	16 例 (80%)
胞隔への単核球の浸潤	13 例 (65%)
胞隔への好酸球の浸潤	8 例 (40%)
細 気 管 支	
細気管支周囲への細胞浸潤	4 例 (20%)

検討すると，BALF 中のリンパ球の出現率が高くなる程，肺胞領域への好酸球の脱落および浸潤，胞隔への単核球の浸潤のみられる症例が多くなる傾向がみられた。そして，BALF 中のリンパ球の出現率が20%以上の症例では，肺胞腔への好酸球の脱落，胞隔への好酸球の浸潤はいずれも9例中6例(66.7%)にみられ，また胞隔への単核球の浸潤は9例中8例(88.9%)に認められた。一方肺胞 macrophage の脱落は，BALF 中のリンパ球の出現率と逆の相関関係を示し，BALF 中のリンパ球の出現率が高くなるにつれ，肺胞 macrophage の脱落のみられる症例は少なくなる傾向がみられた。そして，BALF 中のリンパ球の出現率が20%以上の症例では，肺胞 macrophage 脱落のみられた症例は9例中2例(22.2%)であった。なお BALF 中のリンパ球の出現率と細気管支周囲への単核球浸潤との間には関連はみられなかった(表2)。

2) BALF 中の好酸球の出現率による検討

BALF 中の好酸球の出現率と肺胞細気管支領域への好酸球および単核球の浸潤とは正の相関関係を示し，BALF 中の好酸球の出現率が高くなるにつれて，好酸球および単核球の組織出現も多くなる傾向が示された。一方肺胞 macrophage の脱落はむしろ逆の相関関係を示し，BALF 中好酸の出現率が高い症例では，肺胞 macrophage の脱落がみられる症例がやや少くなる傾向がみられた。なお BALF 中の好酸球の出現率と細気管支周囲への単核球の浸潤との間にはほとんど関連はみられなかった(表3)。

3) BALF 中の好中球の出現率による検討

表 2. BALF 中リンパ球出現率と肺胞細気管支領域における組織出現細胞

組織出現細胞		リンパ球	~9% (n=7)	10%~19% (n=4)	20%~ (n=9)
		肺 胞	肺胞腔へのマクロファージの脱落		6/7 (85.7%)
肺胞腔への好酸球の脱落			1/7 (14.3%)	1/4 (25.0%)	6/9 (66.7%)
胞 隔	胞隔への単核球の浸潤		3/7 (42.8%)	2/4 (50.0%)	8/9 (88.9%)
	胞隔への好酸球の浸潤		0/7 (0%)	1/4 (25.0%)	6/9 (66.7%)
細気管支	細気管支周囲への単核球浸潤		2/7 (28.6%)	0/4 (0%)	2/9 (22.2%)

表 3. BALF 中好酸球出現率と肺胞細気管支領域における組織出現細胞

組織出現細胞		好酸球	~4% (n=8)	5%~14% (n=5)	15%~ (n=7)
		肺 胞	肺胞腔へのマクロファージの脱落		5/8 (62.5%)
肺胞腔への好酸球の脱落			1/8 (12.5%)	3/5 (60.0%)	4/7 (57.1%)
胞 隔	胞隔への単核球の浸潤		3/8 (37.5%)	3/5 (60.0%)	7/7 (100%)
	胞隔への好酸球の浸潤		1/8 (12.5%)	3/5 (60.0%)	4/7 (57.1%)
細気管支	細気管支周囲への単核球浸潤		1/8 (12.5%)	3/5 (20.0%)	2/7 (28.6%)

BALF 中の好中球の出現率と肺胞細気管支領域における組織出現細胞との比較検討では、肺胞 macrophage の脱落、好酸球および単核球の浸潤いずれも BALF 中の好中球の出現率との間には関連はみられなかった (表 4)。

考 案

気管支喘息の発症機序に関する反応系の中で、現在その存在が明らかにされているのは、IgE-肥満細胞・好塩基球-好酸球系の反応、所謂 IgE-mediated reaction のみであり、その他の反応系については、その存在がある程度推測

されている反応系¹¹⁾はあるものの、なおその実態は十分明らかでない。しかし、I 型アレルギー反応では IgE 抗体-肥満細胞・好塩基球・好酸球が、III 型アレルギー反応では IgG 抗体-好中球、さらに IV 型アレルギー反応では細胞性抗体-リンパ球と云った工合に、種々の反応系においてなんらかの細胞成分が関与していることは言うまでもない。また Wasserman¹²⁾ は I 型アレルギー反応を early humoral phase と late cellular phase の 2 段階に分け、細胞成分の関与する late cellular phase の重要性を示唆している。

表 4 . BALF 中好中球出現率と肺胞細気管支領域における組織出現細胞

組織出現細胞		好中球	~4% (n=10)	5%~14% (n=4)	15%~ (n=6)
		肺 胞	肺胞腔へのマクロファージの脱落		5/10 (50.0%)
肺胞腔への好酸球の脱落			4/10 (40.0%)	2/4 (50.0%)	2/6 (33.3%)
胞 隔	胞隔への単核球の浸潤		6/10 (60.0%)	3/4 (75.0%)	4/6 (33.7%)
	胞隔への好酸球の浸潤		4/10 (40.0%)	2/4 (50.0%)	2/6 (33.3%)
細気管支	細気管支周囲への単核球浸潤		4/10 (40.0%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)

本論文では、気管支喘息における末梢肺領域に出現する細胞について、BAL および TBLB により検討を加えた。本研究の第1の目的は、云うまでもなく気管支喘息の末梢肺領域に出現する細胞成分の検討であるが、第2の目的として、末梢肺領域組織への出現細胞が、BALF 中の出現細胞の検討によりある程度推測しえるかどうかの問題がとりあげられた。その結果、一般的な傾向としては、BALF 中へのリンパ球の出現率が高い場合は好酸球、リンパ球の組織出現が、また BALF 中好酸球の出現率が高い場合には、好酸球、リンパ球の組織出現が高頻度にみられることが示唆された。さらに肺胞 macrophage は BALF 中の好酸球、リンパ球の出現率とは逆の相関関係があることもある程度明らかにされた。一方 BALF 中の好中球の出現率はいずれの細胞の組織浸潤とも関連がみられず、好中球の組織出現は比較的一過性である可能性が示唆された。これらの所見は、BALF 中の出現細胞の検討により組織への出現細胞の推測がある程度可

能であることを示唆している。そして、かかる検討の積み重ねにより、BAL の臨床的有用性がさらに増すものと考えられる。

結 語

気管支喘息24例を対象に、BAL および TBLB により肺末梢領域への出現細胞の比較検討を行った。

1. BALF 中リンパ球の出現率の高い症例では、肺胞への好酸球の脱落、胞隔への単核球、好酸球の浸潤が高率に認められた。
2. BALF 中好酸球の出現率の高い症例では、同様に肺胞への好酸球の脱落、胞隔への単核球、好酸球の浸潤が高率に認められた。
3. 比較的高度な肺胞 macrophage の脱落の所見は、BALF 中のリンパ球、好酸球の出現率とむしろ逆の相関関係を示した。
4. BALF 中好中球の出現率と組織出現細胞との間にはほとんど関連は認められなかった。

参 考 文 献

1. Ishizaka, T.: Analysis of triggering events in mast cells for immunoglobulin E-mediated histamine release. *J. Allergy Clin. Immun.* **67**, 90—96, 1981.
2. Conroy, M.C., Orange, R.P. and Lichtenstein, L.M.: Release of slow reacting of anaphylaxis (SRS-A) from human leucocytes by the calcium ionophore A23187. *J. Immunol.* **116**, 1677—1683, 1976.
3. 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.
4. 竹山博泰, 谷崎勝朗, 細川正雄, 多田慎也, 中村之信, 原田 寛, 佐藤利雄, 木村郁郎: 気道細胞反応からみた気管支喘息の病態に関する研究—気管支肺胞洗浄法による検討一, *アレルギー*, **29**, 875—881, 1980.
5. 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*, **93**, 667—683, 1981.
6. 木村郁郎, 谷崎勝朗, 竹山博泰: 気管支喘息の末梢気道領域における細胞学的研究—気管支肺胞洗浄法による検討. *医学のあゆみ*, **118**, 801—803, 1981.
7. 木村郁郎: 気管支肺胞洗滌液. *免疫と疾患*, **4**, 329—336, 1982.
8. Andersen, H.A. and Fontana, R.S.: Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases: Technique and results in 450 cases. *Chest* **62**, 125—128, 1972.
9. Smith, C.W., Murry, G.F., Wilcox, B.R., Starek, P.J.K. and Delany, D.J.: The role of transbronchial lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *Ann. Thorac. Surg.* **24**, 54—58, 1977.
10. 野沢幸男, 森川 聡, 津端聖美, 平野 徹, 小幡八郎, 熊野英典, 三浦龍三, 高頭正長, 桑原藤朗, 伊藤慶夫, 近藤有好: 経気管支性肺生検. 第2報: びまん性肺疾患への応用, *日胸疾会誌*, **12**, 191—196, 1974.
11. Pepys, J., Faux, J.A., Longbottom, T.L., McCarthy, D.S. and Hargreave, F.E.: Candida albicans precipitins in respiratory disease in man. *J. Allergy* **41**, 305—318, 1968.
12. Wasserman, S.I.: The mast cell and the inflammatory response. In *The Mast Cell*, ed. J. Pepys and A.M. Edwards, Pitman Medical Publishing Co Ltd, England, pp 9—20, 1979.

**Correlation between cellular components and infiltrating cells
in the lung tissue of asthmatics**

Yoshiro TANIZAKI and Michiyasu SUDO

Department of Medicine, Okayama University Medical School,

Misasa Branch Hospital

Hidetoshi KOBASHI, Yutaro SHIODA, Yoko MATSUKA,

Hiroyasu TAKEYAMA, Hiroshi HARADA, Shinya TADA and

Ikuro KIMURA

The 2nd Department of Medicine, Okayama University Medical School

Cell components in the peripheral lung area were examined in 24 asthmatic subjects by bronchoalveolar lavage (BAL) and transbronchoscopic lung biopsy (TBLB). In cases with increased percentage of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), the infiltration of eosinophils and mononuclear cells in the peripheral lung tissue was observed with a high frequency. The increased percentage of eosinophils in BALF correlated with the infiltration of eosinophils and neutrophils in the bronchiolo-alveolar region. A reverse correlation was observed between the macrophage count in the alveolar region and the percentage of eosinophils and lymphocytes in BALF. No significant correlation was present between the percentage of neutrophils in BALF and the infiltration of any type of cell in the lung tissue.