

過敏性肺臓炎の病態に関する研究 — 気管支肺胞洗浄液中の細胞動態を中心に —

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

梶 本 和 宏

(平成 5 年11月26日受稿)

Key words: 過敏性肺臓炎, 気管支肺胞洗浄法, Tリンパ球サブセット,
吸入誘発試験, 肺機能

結 言

過敏性肺臓炎は, Pepysら¹⁾によりアレルギー反応に基づく呼吸器疾患であることが明らかにされてから, 各種吸入抗原の存在と, 抗原に対する生体の種々のアレルギー反応を介する発症機序や病態についての研究が行われている。病理組織学的検討あるいは気管支肺胞洗浄法 (Bronchoalveolar lavage: BAL) による成績²⁾ から, 肺局所には著明な単核細胞浸潤が認められ, この細胞成分の大部分がリンパ球, 特に T-cell であることが明らかにされている。従って, BAL におけるリンパ球の著増は本症診断の上で有用とされ, Coombs & Gell のⅣ型アレルギー反応の関与を示唆するものと思われる。一方, 本症の発症初期や, 誘発試験直後の BAL では好中球増多も認められており, 本症に特徴的とされる沈降抗体の存在や, 抗原暴露後数時間で急性期の症状が出現する等と合わせて, 本症の病態としてⅢ型アレルギー反応の存在も以前から知られている。しかしながら本症の発生機序は未だ明確ではなく, 肺局所に浸潤する各細胞の病像形成における役割もこれまで十分に明らかにされていない。そこで今回, 抗原暴露に対応する肺局所細胞反応の動態を検討する目的で, 過敏性肺臓炎症例に BAL を施行し, 発症から入院までの抗原暴露が続いていたと考えられる期間と, 入院後の抗原から隔離された期間の各々を区別し, さらに BAL 施行時期との関連で BAL 液中リンパ球と好中球の比率並び

に細胞密度, T-cell subset を検討し, 過敏性肺臓炎の病態を反映する指標としての肺機能との関わりについても解析した。また, リンパ球の活性化や免疫応答調節との関連が指摘されている Interleukin-2 (IL-2) 受容体の α 鎖の一部である soluble IL-2 receptor (sIL-2R) を測定し, 本症における BAL 液中リンパ球との関連についても検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1. 対 象

厚生省研究班の過敏性肺臓炎の診断基準³⁾により, 確実または強い疑いと診断された過敏性肺臓炎患者26例を対象とした。内訳は男性8例, 女性18例, 年齢中央値は46歳 (16歳~70歳) で, 喫煙歴は男性5例が ex-smoker であったが, 発症時は全例非喫煙者であった。病型別では夏型過敏性肺臓炎が23例, 鳥飼病1例, 加湿器肺1例, その他冬季発症の1例であった。治療は全例経過観察のみで, 副腎皮質ステロイド剤の投与は行わなかった。なお非喫煙健康人36人を対照として検討した。

2. 方 法

1) 抗原暴露期間と暴露中止期間の設定

吸入抗原暴露と BAL 所見の経時的な変化を検討する目的で, Fig. 1 の如く期間を設定して検討を行った。即ち, 入院することにより抗原暴露中止の状態となると考えられ, また BAL は全例入院後に行ったことから, 発症から BAL 実施までの期間を発症 — 入院, 入院 — BAL の 2

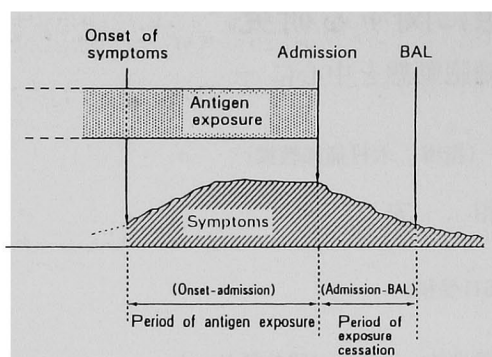


Fig. 1 The relationship of antigen exposure period and the time of bronchoalveolar lavage (BAL).

つの期間に区分して解析した。尚、入院後2回以上BALを行った症例における発症—入院期間とBALの成績との関連についての検討は総て1回目のBALについてのみ行った。

2) BAL 実施法

BALは既報²⁾の如く施行した。即ち、気管支鏡を右中葉(B⁴またはB⁵)にwedgeし、37℃の生理食塩水を50mlずつ4回計200ml注入し、低圧で回収した。回収された洗浄液の細胞成分について総細胞数を算定すると共に、May-Giemsa染色にて細胞分類を行った。また、細胞成分のうちリンパ球成分についてFlow cytometry法によりCD3、CD4、CD8、CD4/CD8比、HLA-DRの各T-cell subsetを求めた。また細胞成分を除いたBAL液上清は10倍に濃縮しsIL-2R測定に用いた。尚、BAL実施にあたっては、被験者より充分なinformed consentを得た上で施行した。

3) 肺機能検査

BALの1週間以内に施行した%肺活量(%VC)、1秒率(FEV_{1.0}%)、%全肺気量(%TLC)、 $\dot{V}_{25}$ /身長($\dot{V}_{25}$ /HT)、肺拡散能(%DLco)と共に動脈血酸素分圧(PaO₂)、二酸化炭素分圧(PaCO₂)、肺泡気—動脈血酸素分圧較差(AaDO₂)の各項目について検討した。

4) 末梢血 T-cell subset

BALと同時に測定が可能であった過敏性肺臓炎10例および健康人対照8例の末梢血T-cell subsetについて同様に検討を行った。

5) sIL-2R 測定法

T-cell Science社製CELLFREE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR TEST KITを用い、Sandwich ELISA法にて、過敏性肺臓炎5例のBAL液上清中、及び9例の血清中sIL-2Rを測定した。対照として健康人7例のBAL液上清中及び11例の血清中sIL-2Rについても同様に測定した。

6) 統計的処理方法

結果は平均値または平均値±SDで示した。平均値の有意差の検定は、Student's t-testにて行った。

結 果

1. BAL液中細胞成分

過敏性肺臓炎26人における延べ38回のBAL液中細胞成分は平均値で、総細胞数: 60.6×10⁶、細胞分類では肺胞マクロファージ: 23.2%、リンパ球: 73.3%、好中球: 2.4%、好酸球: 0.82%、好塩基球/肥満細胞: 0.35%であり、非喫煙健康人対照平均(n=36)との比較では、有意の総細胞数の増加、リンパ球の著増と共に相対的な肺胞マクロファージの減少を認め、低率ではあるが好中球、好酸球さらには好塩基球/肥満細胞系においても有意の増加が認められた。また、BAL液1ml当たりの細胞密度の検討では、マクロファージを除いて総細胞数、リンパ球、好中球、好酸球、好塩基球/肥満細胞のいずれも非喫煙健康人対照に比べ有意に増加していた(Table 1)。

2. BAL液中 T-cell subset

過敏性肺臓炎のBAL液中T-cell subset(n=21)は、非喫煙健康人対照(n=16)に比べCD3⁺比率に差はなく、CD8⁺比率とHLA-DR⁺比率は過敏性肺臓炎で有意に高値であり、CD4⁺比率とCD4/CD8比は有意に低値であった。細胞密度における検討では、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、HLA-DR⁺細胞のいずれも非喫煙健康人に比べ本症が有意に高値であった。過敏性肺臓炎のBAL液中CD4⁺の比率は低値であったが、細胞密度ではCD4⁺はCD8⁺と共に増加していた。夏型過敏性肺臓炎(n=18)に限ったBAL液中T-cell subsetの値は、過敏性肺臓炎全体と同様に、CD8⁺比率やHLA-DR⁺比率は非喫煙健

Table 1 Characteristics of cellular components in BAL fluids of patients with HP and normal nonsmoking controls

		TCC ($\times 10^6$)	Mac	Ly	Nt (%)	Eo	Ba/Mast
HP							
Summer type	(n=33)	61.7 $\pm$ 46.4*	21.4 $\pm$ 17.2*	74.8 $\pm$ 16.2*	2.5 $\pm$ 3.2**	0.92 $\pm$ 1.16**	0.36 $\pm$ 0.56*
Miscellany	(n=5)	54.4 $\pm$ 34.4	34.7 $\pm$ 18.0*	63.2 $\pm$ 18.9*	1.7 $\pm$ 1.5	0.16 $\pm$ 0.14	0.26 $\pm$ 0.43
HP total							
	(n=38)	60.6 $\pm$ 45.2*	23.2 $\pm$ 17.8*	73.3 $\pm$ 17.0*	2.4 $\pm$ 3.0**	0.82 $\pm$ 1.11**	0.35 $\pm$ 0.54*
Normal nonsmoking control							
	(n=36)	14.3 $\pm$ 7.4	87.1 $\pm$ 8.0	11.8 $\pm$ 8.1	0.75 $\pm$ 0.96	0.31 $\pm$ 0.40	0.01 $\pm$ 0.05

		TCC	Mac	Ly	Nt ($\times 10^4$ /ml)	Eo	Ba/Mast
HP							
Summer type	(n=33)	58.2 $\pm$ 39.6*	9.7 $\pm$ 10.4	45.8 $\pm$ 33.7*	1.7 $\pm$ 2.5**	0.79 $\pm$ 1.35**	0.23 $\pm$ 0.38*
Miscellany	(n=5)	42.7 $\pm$ 20.1**	11.3 $\pm$ 1.8	30.7 $\pm$ 21.2**	0.53 $\pm$ 0.60	0.06 $\pm$ 0.07	0.10 $\pm$ 0.17
HP total							
	(n=38)	55.9 $\pm$ 37.8*	9.9 $\pm$ 9.7	43.6 $\pm$ 32.5*	1.5 $\pm$ 2.4**	0.68 $\pm$ 1.27**	0.21 $\pm$ 0.36*
Normal nonsmoking control							
	(n=36)	10.7 $\pm$ 5.6	9.4 $\pm$ 5.1	1.2 $\pm$ 0.8	0.08 $\pm$ 0.11	0.04 $\pm$ 0.05	0.001 $\pm$ 0.07

HP : Hypersensitivity pneumonitis, Miscellany includes humidifier lung (n=2), bird fancier's disease (n=2) and winter onset type (n=1). TCC : total cell count, Mac : macrophage, Ly : lymphocyte, Nt : neutrophil, Eo : eosinophil, Ba/Mast : basophil/mast cell.

Mean $\pm$ SD, * : $p < 0.01$, ** : $p < 0.05$ vs normal nonsmoking controls

健康人に比べ有意に高値であり、CD 4⁺比率やCD 4/CD 8 比は有意に低値であった。また夏型過敏性肺臓炎症例では全例 BAL 液中 CD 4/CD 8 比が1.0未満であったが、加湿器肺の1例ではCD4/CD 8 比が1回目4.73, 2回目2.61と夏型過敏性肺臓炎や健康人に比べ高値であった (Table 2)。尚、BAL 液中 T-cell subset において、夏型と夏型以外の過敏性肺臓炎では必ずしも同一の病態とは考えられないことから、BAL 液中 T-cell subset は夏型過敏性肺臓炎に限って検討を行った。

3. 末梢血 T-cell subset

末梢血 T-cell subset は、過敏性肺臓炎 (n=10) と健康人対照 (n=8) の両者間に有意差は認められなかった (Table 3)。

4. BAL 所見の経時的な変動

対象とした過敏性肺臓炎26例中11例において、入院後1～6ヵ月の間隔 (平均11.6 $\pm$ 7.0週) を開けて2回のBALを行い、1回目と2回目のBAL液中の総細胞数、リンパ球並びに好中球の比率と細胞密度を比較検討した。総細胞数及び密度は各々1回目70.3 $\pm$ 38.9 $\times 10^6$, 67.6 $\pm$ 37.1 $\times 10^4$ /ml, 2回目38.6 $\pm$ 25.6 $\times 10^6$, 28.6 $\pm$ 18.0 $\times 10^4$ /mlと、1回目に比べ2回目ではいずれも半減していた。リンパ球比率及び密度は各々1回目83.2 $\pm$ 8.7%, 57.1 $\pm$ 34.8 $\times 10^4$ /ml, 2回目61.4 $\pm$ 21.5%, 19.6 $\pm$ 14.5 $\times 10^4$ /mlであり、一方、好中球については1回目2.54 $\pm$ 2.60%, 2.03 $\pm$ 2.91 $\times 10^4$ /ml に対し、2回目1.06 $\pm$ 1.07%, 0.41 $\pm$ 0.48 $\times 10^4$ /mlであった。1回目に比べ2回目ではリンパ球比率および密度、好中球密度は

Table 2 Characteristics of lymphocyte subsets in BAL fluids of patients with HP and normal nonsmoking controls

		CD 3 +	CD 4 +	CD 8 +	CD 4 / 8 ratio	HLA-DR+ (%)
		(%)				
HP						
Summer type	(n=18)	88.4±7.6	24.1±7.1*	67.1±11.7*	0.37±0.18*	57.5±15.5*
Miscellany	(n=3)	96.2±1.7*	65.2±12.8	29.6±14.6	2.77±1.54	16.9±8.5
HP						
total	(n=21)	89.6±7.6	30.3±16.8*	61.5±18.1*	0.71±1.03*	48.2±22.2*
Normal						
nonsmoking control	(n=16)	79.2±18.4	50.7±16.4	30.7±13.8	1.92±0.94	18.5±16.9

		CD 3 +	CD 4 +	CD 8 +	HLA-DR+
		(x10 ⁴ /ml)			
HP					
Summer type	(n=15)	36.8±29.2*	11.0±7.4*	35.6±26.5*	23.9±17.3*
Miscellany	(n=3)	14.2±6.8*	9.43±5.24	4.22±2.64	2.01±0.64
HP					
total	(n=18)	32.8±28.1*	10.7±7.1*	30.4±26.9*	18.8±17.8*
Normal					
nonsmoking control	(n=15)	0.91±0.77	0.50±0.37	0.37±0.47	0.23±0.27

HP : Hypersensitivity pneumonitis, Miscellany includes humidifier lung (n=2) and winter onset type (n=1). Mean±SD, * : p<0.01, ** : p<0.05 vs normal nonsmoking controls

Table 3 Characteristics of peripheral blood lymphocyte subsets of patients with HP and normal controls

		CD 3 ⁺	CD 4 ⁺	CD 8 ⁺	CD 4 / 8 ratio	HLA-DR ⁺ (%)
		(%)				
HP	(n=10)	77.8±10.5	44.1±8.5	32.7±8.5	1.47±0.59	19.8±8.9
Normal control	(n=8)	70.4±6.0	39.4±5.3	33.0±8.9	1.32±0.49	12.6±4.6

HP : Hypersensitivity pneumonitis

いずれも有意に低値であり、好中球比率も低下する傾向がみられた (Fig. 2).

5. 環境誘発試験前後における BAL 所見

夏型過敏性肺臓炎と診断した47歳女性について、入院により臨床症状が改善し胸部X線陰影も消退した時期に、自宅外泊による環境誘発試験を行った。外泊の深夜より咳嗽、発熱、呼吸困難が出現し、翌日帰院後の胸部X線及びま

ん性にスリガラス状、粒状網状陰影の出現を認め、誘発試験は陽性と判定された。入院当初のBALと環境誘発試験直後のBALを対比したところ、誘発試験後のBALにおいて総細胞数は半減していたが、好中球の比率及び密度の著明な増加を認めた (Fig. 3)。

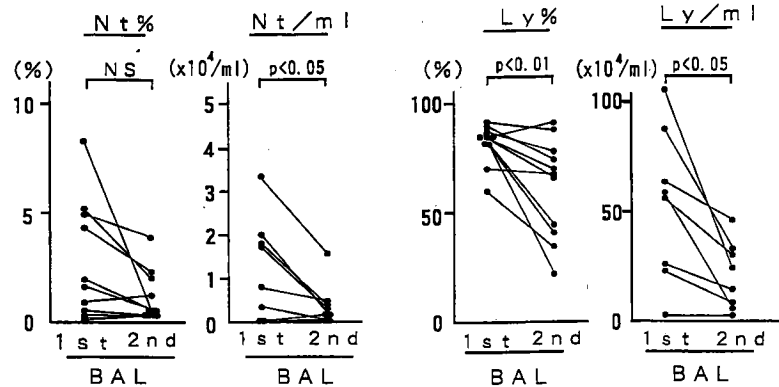


Fig. 2 Changes of the percentage of lymphocytes and neutrophils in BAL fluids obtained twice after admission as the cessation of antigen exposure from patients with hypersensitivity pneumonitis.

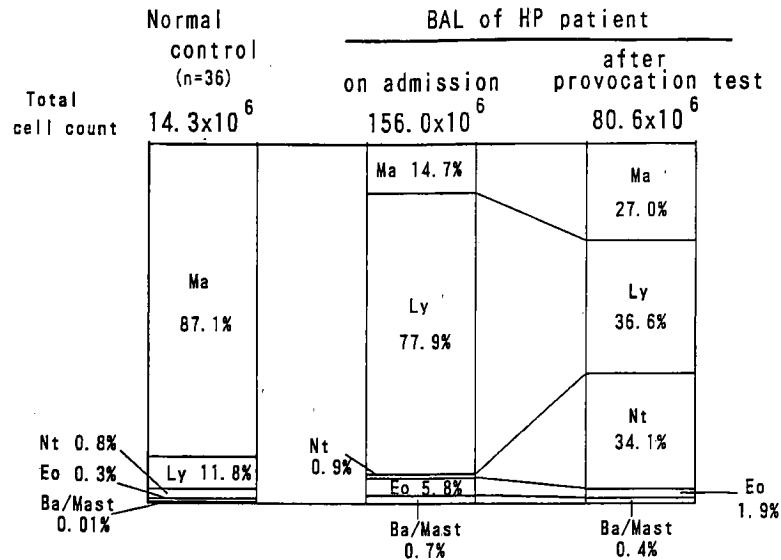


Fig. 3 Cellular components in BAL fluid right after admission and environmental provocation test obtained from a patients with hypersensitivity pneumonitis. Ma : macrophage, Ly : lymphocyte, Nt : neutrophil, Eo : eosinophil, Ba/Mast : basophil/mast cell.

6. 過敏性肺臓炎における抗原暴露期間と BAL 液中細胞成分の検討

1) BAL 液中リンパ球

BAL 液中リンパ球比率は発症 — 入院期間(抗原暴露期間)との関連では期間と無関係に常に高値を示したが、入院 — BAL 期間(抗原からの隔離期間)との関連では BAL 液中リンパ球比率は入院後直線的に減少し、有意の負の相関($r = -0.78$, $p < 0.01$)が認められた(Fig. 4)。

BAL 液中リンパ球密度では発症 — 入院期間との間に相関はなく、入院 — BAL 期間との間に有意の負の相関($r = -0.48$, $p < 0.01$)が認められた。

2) BAL 液中好中球

BAL 液中好中球比率は発症 — 入院期間、入院 — BAL 期間のいずれとの間にも相関は認められなかったが、両期間とも 4 週以内の症例では好中球比率が多く、4 週間以上経過した症例

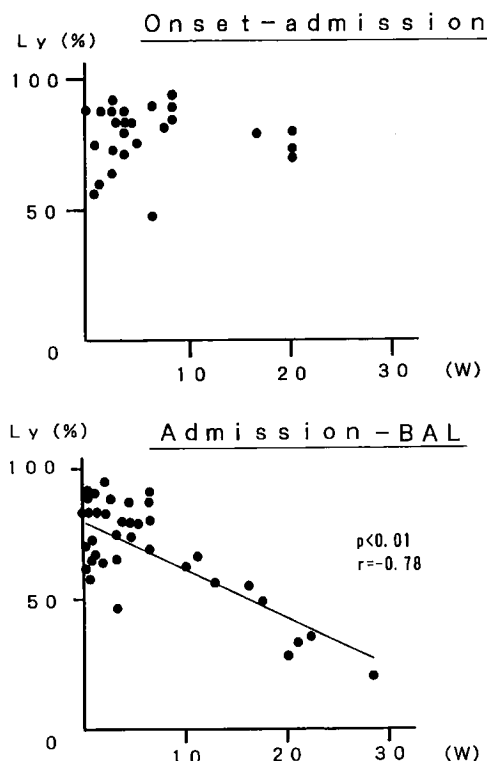


Fig. 4 Upper: The relationship of antigen exposure period (onset-admission period) and the lymphocyte percentage in BAL fluids. Lower: The relationship of the admission period before BAL procedure (admission-BAL period) and lymphocyte percentage in BAL fluids.

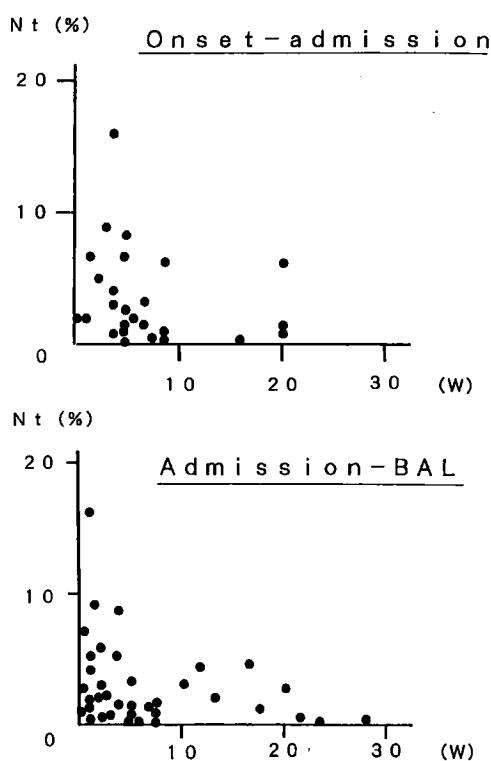


Fig. 5 Upper: The relationship of antigen exposure period (onset-admission period) and the neutrophil percentage in BAL fluids. Lower: The relationship of the admission period before BAL procedure (admission-BAL period) and the neutrophil percentage in BAL fluids.

では好中球が低値となる傾向が認められた (Fig. 5). BAL 液中好中球密度では発症 - 入院期間, 入院 - BAL 期間のいずれとの間にも相関を認めなかった.

3) BAL 液中 T-cell subset

発症 - 入院期間との関連では HLA-DR⁺ 比率との間に有意の正の相関 ($r=0.75$, $p<0.01$) を認めたが, CD4⁺ 比率, CD8⁺ 比率および CD4/CD8 比との間には相関が認められなかった. 細胞密度の検討では, 発症 - 入院期間と CD8⁺ 密度 ($r=0.67$, $p<0.01$) および HLA-DR⁺ 密度 ($r=0.81$, $p<0.01$) の各々との間に有意の正の相関を認め, CD4⁺ 密度との間に正の相関が窺われた (Fig. 6 A, B).

入院 - BAL 期間との関連では, CD4⁺ 比率

($r=0.69$, $p<0.01$) および CD4/CD8 比 ($r=0.62$, $p<0.01$) との間に有意の正の相関を, CD8⁺ 比率 ($r=-0.52$, $p<0.05$) および HLA-DR⁺ 比率 ($r=-0.77$, $p<0.01$) との間に有意の負の相関を認めた (Fig. 7). 密度についての検討では, 入院 - BAL 期間と CD4⁺, CD8⁺ および HLA-DR⁺ のいずれとの間にも負の相関が窺われた.

7. 過敏性肺臓炎における抗原暴露期間と

末梢血 T-cell subset の検討

発症 - 入院期間 (抗原暴露期間) との関連では末梢血 T-cell subset 比率 (CD4⁺, CD8⁺, CD4/CD8 比, HLA-DR⁺) のいずれとの間にも有意の相関を認めなかったが, 入院 - BAL 期間 (抗原からの隔離期間) との関連では CD4⁺ 比

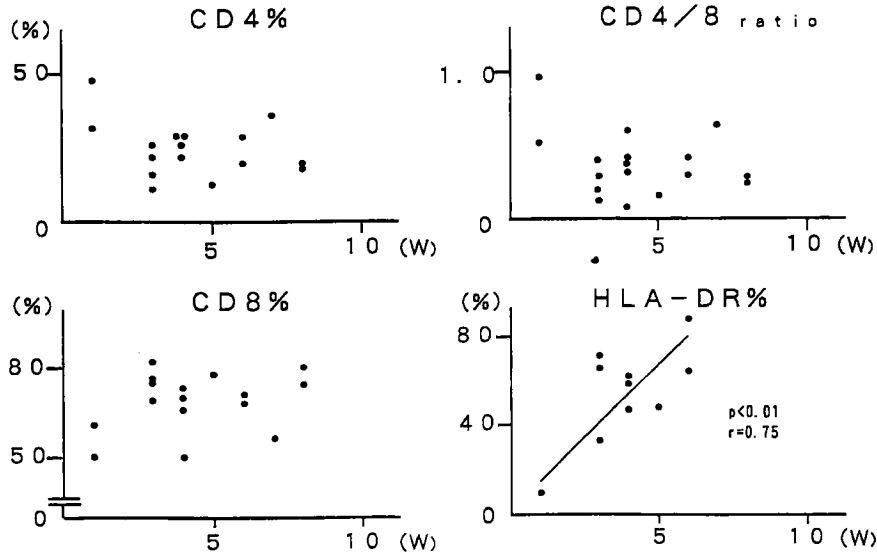


Fig. 6 A The relationship of the antigen exposure period (onset-admission period) and the percentage of subset positive lymphocytes in BAL fluids.

率($r=0.74$, $p<0.05$)および $CD4/CD8$ 比($r=0.68$, $p<0.05$)との間に有意の正の相関を認めた (Fig. 8). しかしながら $CD4/CD8$ 比自体はほとんどの症例において1.0以上であり, 健康人対照との比較でも有意差を認めなかった.

8. BAL 液上清中及び血清中 sIL-2R の検討

1) BAL 液上清中 sIL-2R

過敏性肺臓炎5例におけるBAL液上清中sIL-2Rは平均 179 ± 43 U/mlであり, 健康人対照7例平均 58 ± 36 U/mlに比べ有意に高値($p<0.01$)であった (Fig. 9)

2) BAL 液上清中 sIL-2R と BAL 液中リンパ球

BAL液上清中sIL-2RとBAL液中リンパ球比率及びBAL液中リンパ球実数との間には, いずれも正の相関が窺われた. BAL液上清中sIL-2RとBAL液中T-cell subsetとの関連の検討では, BAL液中 $CD4^+$ 比率について負の相関が窺われたが, $CD4^+$ 実数については逆に正の相関が窺われた. 一方, BAL液中 $CD8^+$ 比率及び実数においてはいずれも正の相関が, $CD4/CD8$ 比については負の相関が窺われた.

3) 血清中 sIL-2R

過敏性肺臓炎11例における血清中sIL-2Rは 894 ± 342 U/mlであり, 健康人対照11例の $364 \pm$

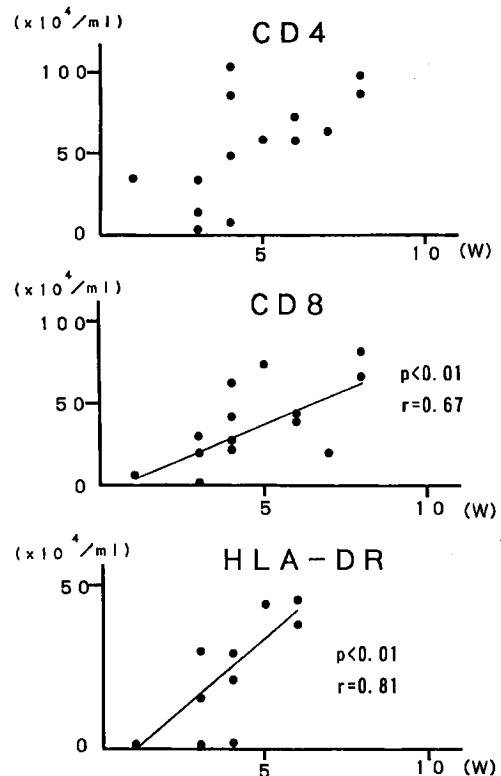


Fig. 6 B The relationship of the antigen exposure period (onset-admission period) and the actual cell counts of subset positive lymphocytes per 1 milliliter in BAL fluids.

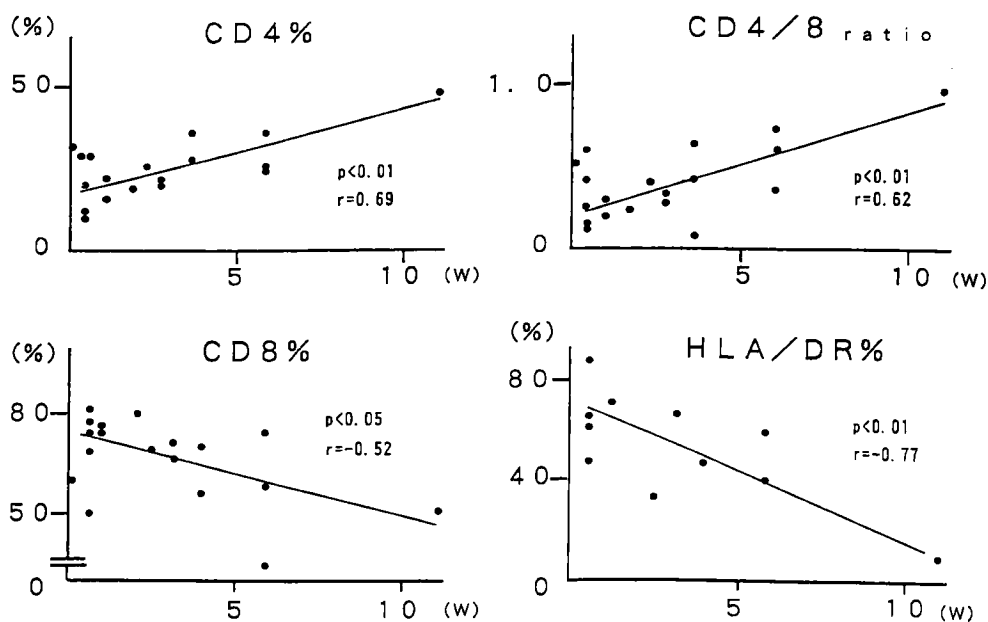


Fig. 7 The relationship of the admission period before BAL procedure (admission-BAL period) and the percentage of subset positive lymphocytes in BAL fluids.

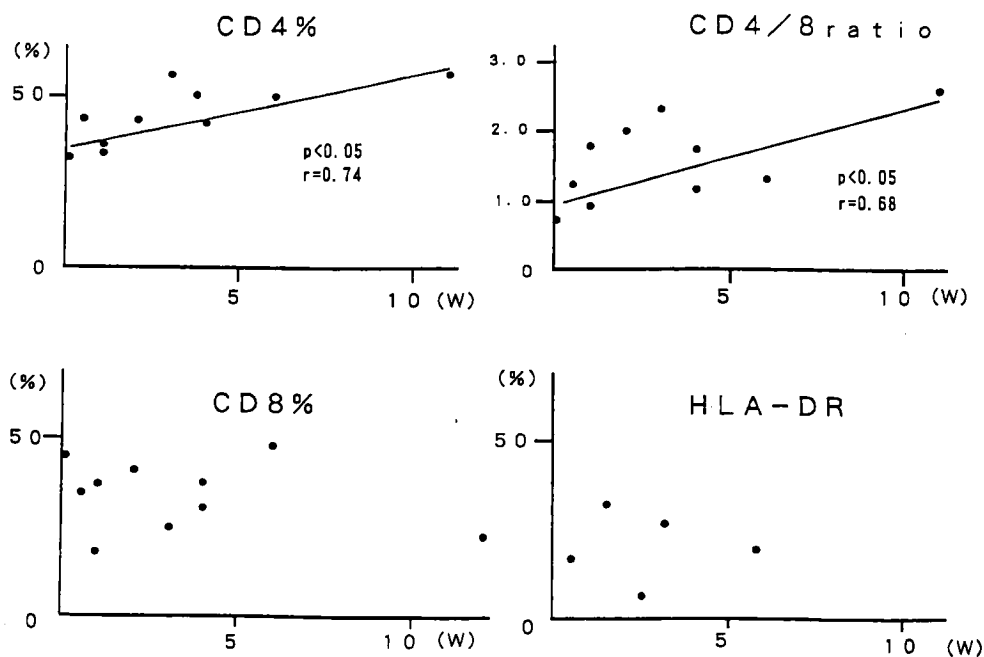


Fig. 8 The relationship of the admission period before BAL procedure (admission-BAL period) and the percentage of subset positive lymphocytes in peripheral bloods.

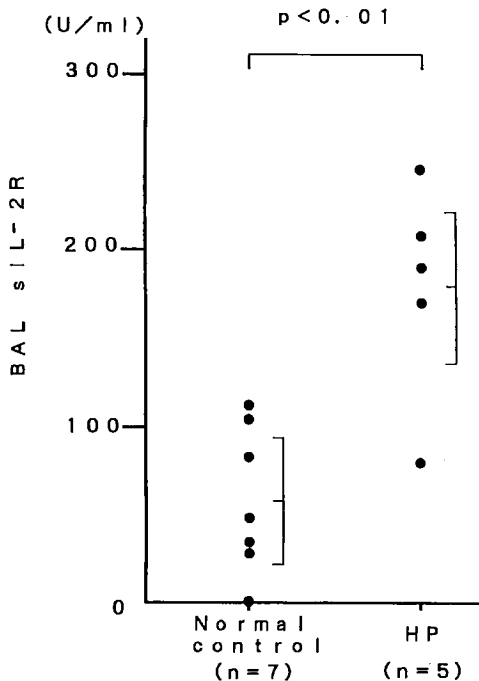


Fig. 9 The sIL-2R levels in BAL fluids obtained from patients with hypersensitivity pneumonitis and from normal nonsmoking controls. HP: hypersensitivity pneumonitis.

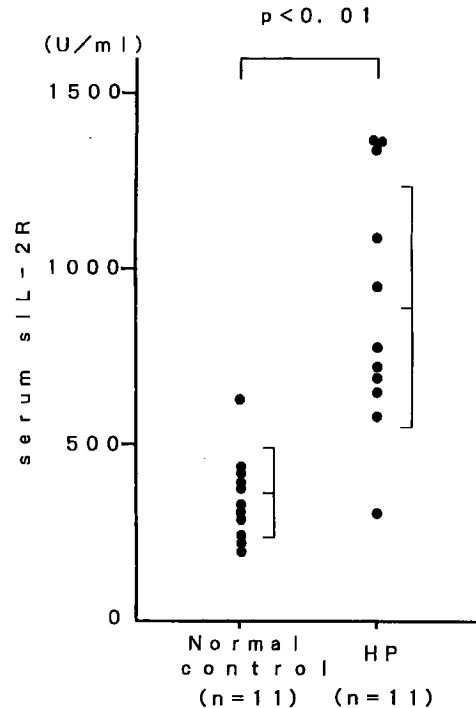


Fig.10 The serum sIL-2R levels of patients with hypersensitivity pneumonitis and normal nonsmoking controls. HP: hypersensitivity pneumonitis.

127U/ml に対し有意に高値 ($p < 0.01$) であった (Fig. 10). 過敏性肺臓炎の活動性との関連では、活動期平均 1150 ± 302 U/ml, 非活動期平均 681 ± 255 U/ml と非活動期に比べ活動期は有意に高値 ($p < 0.05$) であり、さらにいずれも健康人対照に比べ有意に高値 ($p < 0.01$) であった (Fig. 11).

4) 血清中 sIL-2R と BAL 液中リンパ球

血清中 sIL-2R は BAL 液中リンパ球比率との間には一定の傾向を認めなかったが、BAL 液中リンパ球実数との間には負の相関が窺われた。BAL 液中 T-cell subset 比率との関連では、血清中 sIL-2R は $CD8^+$ との間に負の相関 ($r = -0.96$, $p < 0.01$) を、 $CD4^+$ ($r = 0.91$, $p < 0.05$)、及び $CD4/CD8$ 比 ($r = 0.93$, $p < 0.01$) との間に正の相関を認めるなど BAL 液上清中 sIL-2R とは逆の傾向を示した (Fig. 12). BAL 液中 T-cell subset 実数との関連において、 $CD4^+$ は血清中 sIL-2R との間に相関を示さず、 $CD8^+$ については軽度の負の相関が窺われた。

9. 肺機能と BAL 液中細胞成分

1) BAL 液中リンパ球

肺機能の各パラメーターと BAL 液中リンパ球の変動との関連を検討した。リンパ球比率と $AaDO_2$ との間に有意の正の相関 ($r = 0.45$, $p < 0.05$) を、 $PaCO_2$ との間に有意の負の相関 ($r = -0.51$, $p < 0.01$) を認めたが、 PaO_2 との間では一定の関連を認めず、 $\%DLco$ との間には負の相関が窺われた (Fig. 13A). $\%TLC$ との間には有意の負の相関 ($r = -0.89$, $p < 0.01$) を認め、 $\%VC$ との間に負の相関が、1秒率との間に軽度の正の相関が窺われたが、 $\dot{V}_{25}/HT$ とでは一定の関連を認めなかった (Fig. 13B). 一方、リンパ球密度についての検討では、肺機能各パラメーターとの間に有意の関連を認めなかった。

2) BAL 液中好中球

同様に BAL 液中好中球について肺機能との関連で検討を行った。好中球比率と1秒率との間には有意の負の相関 ($r = -0.64$, $p < 0.01$)

を認めた。一方、%TLC との間には有意の正の相関 ($r=0.69$, $p<0.05$,) を認めるなどリンパ球比率についての成績とは逆の傾向があった。 PaO_2 や $\dot{V}_{25}/\text{HT}$ との関連では、好中球比率の高値例で低下する傾向が窺われた (Fig. 14A, B). 好中球密度について行った同様の検討では、比率と同様に 1 秒率との間に有意の負の相関 ($r=-0.56$, $p<0.01$) を認めたが、他の肺機能パラメーターとの間には有意の関連を認めなかった。

考 察

過敏性肺臓炎は、主に有機塵埃の吸入によって惹起される肉芽腫性細気管支・胞隔炎である。Campbellにより⁴⁾ 農夫肺の存在が報告され、その後鳥飼病⁵⁾ や各種職業病としての報告があり、Pepys¹⁾ による沈降抗体の証明から本症がアレルギー疾患として認識された。本邦では各種真菌抗原によるものや鳥飼病と共に、1970年代より欧米にみられない夏型過敏性肺臓炎が多数例報告^{6,7)} されており、*Trichosporon cutaneum*⁸⁾ が主要抗原とされている。

過敏性肺臓炎の肺局所細胞反応はリンパ球を主体とする胞隔炎であり、病理組織学的には著

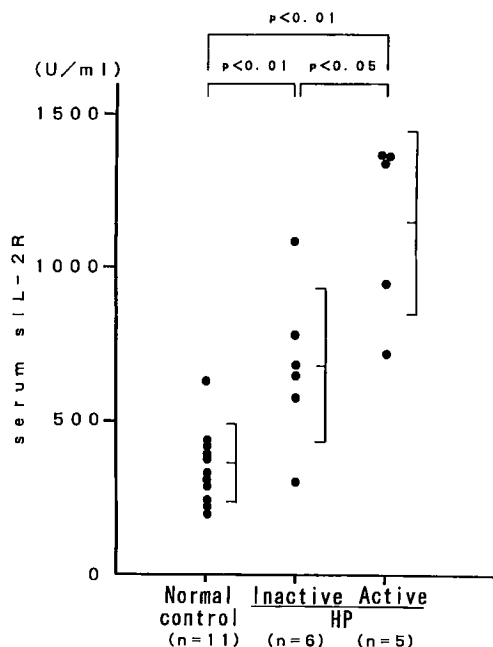


Fig.11 The serum sIL-2R levels of patients with hypersensitivity pneumonitis (active or inactive phase) and normal nonsmoking controls. HP: hypersensitivity pneumonitis.

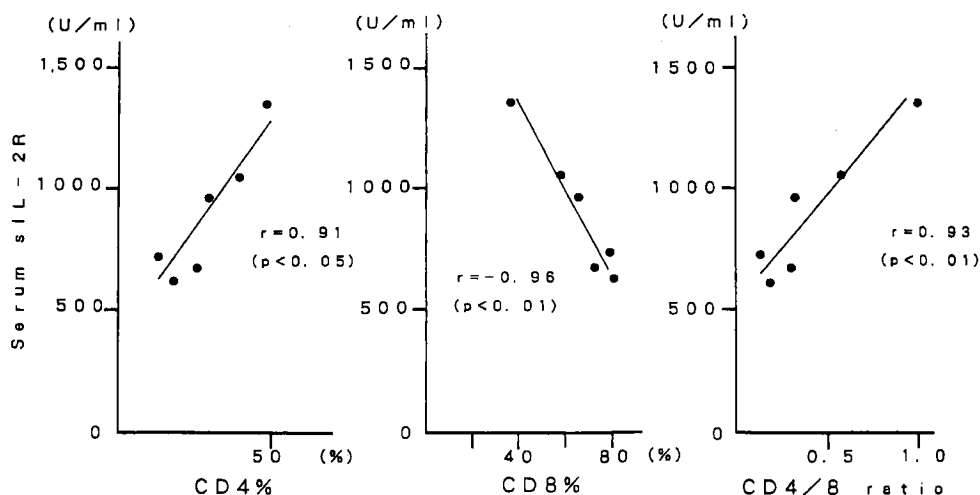


Fig. 12 The relationship of serum sIL-2R levels and the percentages of subset positive lymphocytes in BAL fluids obtained from patients with hypersensitivity pneumonitis.

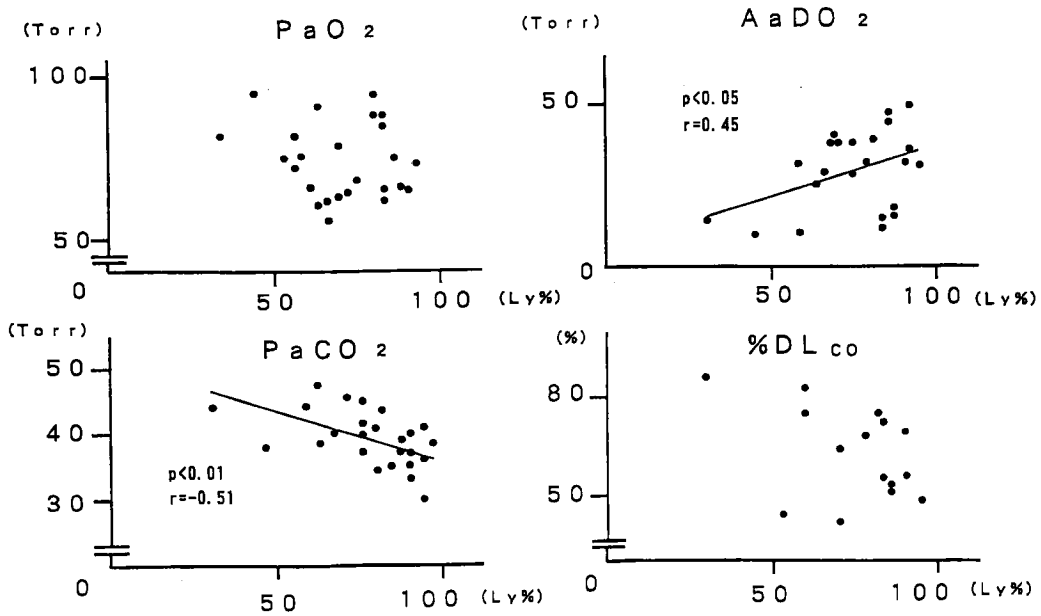


Fig. 13A The correlation of pulmonary function tests (PaO_2 , PaCO_2 , AaDO_2 , and $\% \text{DLco}$) and lymphocyte percentages in BAL fluids obtained from patients with hypersensitivity pneumonitis.

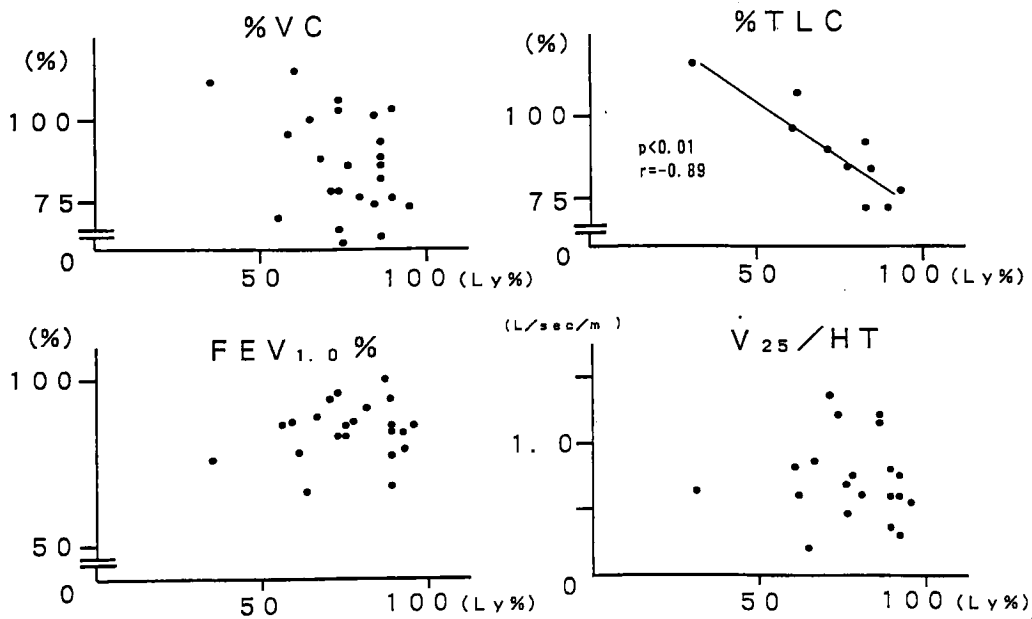


Fig. 13B The correlation of pulmonary function tests ($\% \text{VC}$, $\text{FEV}_{1.0}\%$, $\% \text{TLC}$ and $\dot{V}_{25}/\text{HT}$) and lymphocyte percentages in BAL fluids obtained from patients with hypersensitivity pneumonitis. $\dot{V}_{25}/\text{HT}$: $\dot{V}_{25}/\text{height}$.

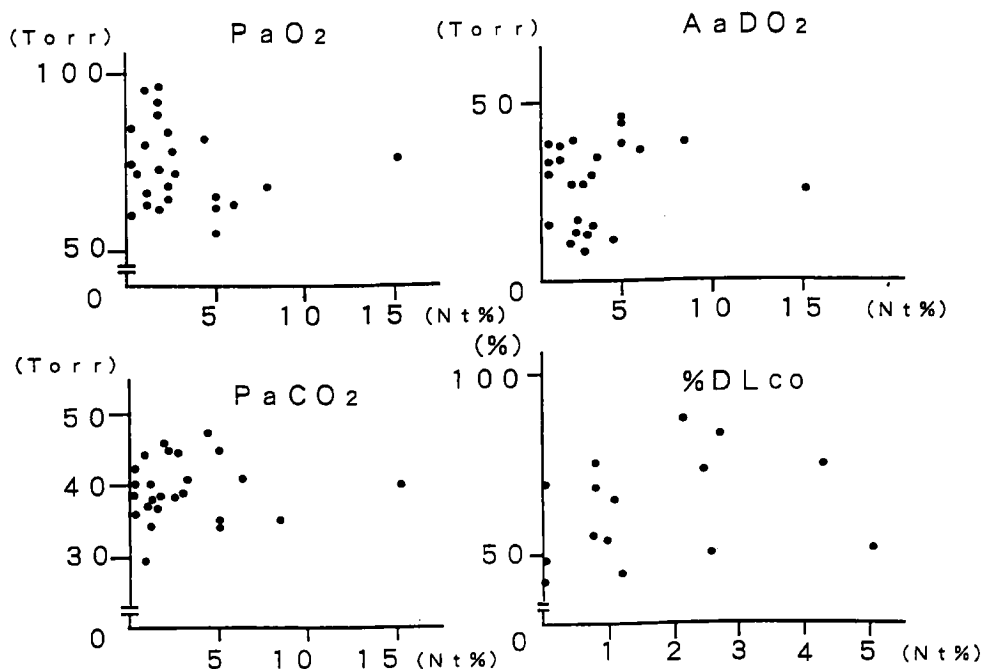


Fig. 14A The correlation of pulmonary function tests (PaO_2 , PaCO_2 , AaDO_2 and $\% \text{DLco}$) and neutrophil percentages in BAL fluids obtained from patients with hypersensitivity pneumonitis.

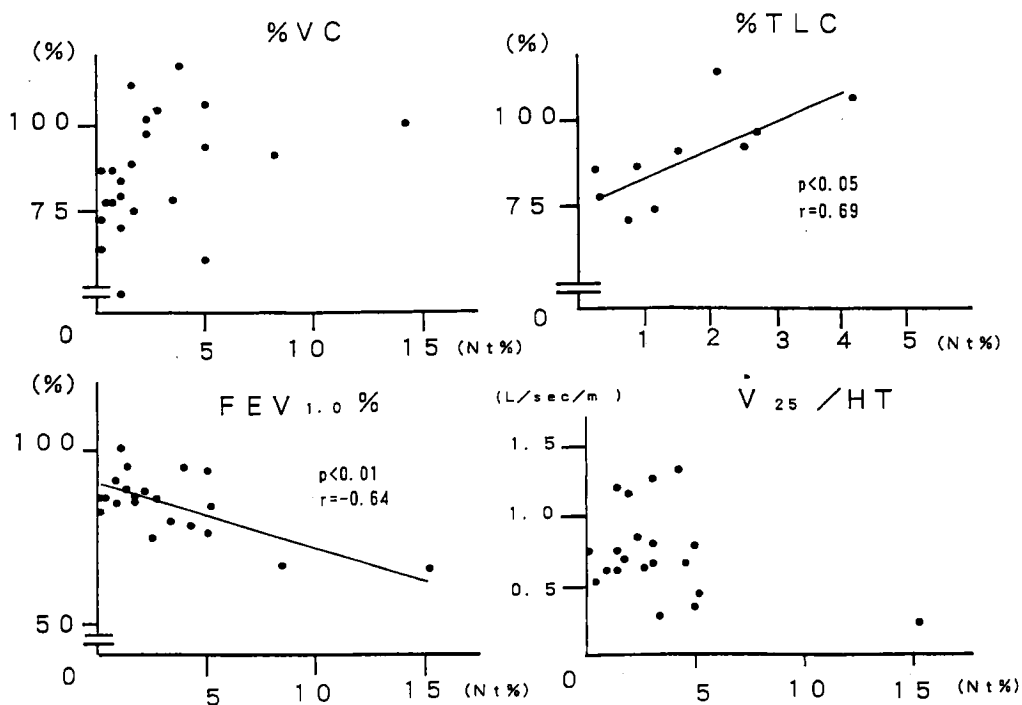


Fig. 14B The correlation of pulmonary function tests ($\% \text{VC}$, $\text{FEV}_{1.0}\%$, $\% \text{TLC}$ and $\dot{V}_{25}/\text{HT}$) and neutrophil percentages in BAL fluids obtained from patients with hypersensitivity pneumonitis. $\dot{V}_{25}/\text{HT}$: $\dot{V}_{25}/\text{height}$.

明な単核細胞浸潤を認め、炎症の活発な時期には巨細胞をともなう肉芽腫が形成される。BAL液中リンパ球比率及びリンパ球数の増加⁹⁾、また原因抗原に対するリンパ球幼若化反応の亢進¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾も報告されている。これらの所見から、IV型アレルギー反応が過敏性肺臓炎の肺局所病態に深く関わっていると推察される。このリンパ球についてはBAL液中および免疫組織学的検討により、T細胞が主体で、T-cell subsetとしては一般にはCD4⁺よりもCD8⁺が優位とされ、従ってCD4/CD8比が低下するとされている¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。しかしながら小西ら¹⁷⁾は、農夫肺では逆にCD4⁺が優位でCD4/CD8比が高値となることを報告しており、Andoら¹⁸⁾も夏型過敏性肺臓炎と農夫肺ではBAL液中T-cell subsetに差のあることを報告している。従って吸入抗原が異なる場合には生体のアレルギー反応の機序、免疫応答の様式についても異なる可能性があると考えられた。

過敏性肺臓炎の診断基準項目にも取りあげられている沈降抗体はIII型アレルギー反応に対応するものとされており、過敏性肺臓炎の病像形成の上では、臨床的に抗原暴露5～8時間後より出現する咳嗽、発熱、呼吸困難等の症状や、急性期の重症例で肺水腫様に出現する胸部X線上の陰影形成に関与するとされている。遅発型アレルギー反応に属するこれらの病態において、沈降抗体と吸入抗原とで形成される免疫複合体¹⁹⁾により活性化される補体成分²⁰⁾、あるいはリンパ球を介して肥満細胞から放出される好中球遊走因子²¹⁾²²⁾によって集積する好中球の役割が重要と考えられる。著者が経験した環境誘発試験陽性症例の誘発直後のBALにおいて好中球の著明な増加を認めた。これには自宅での吸入抗原量が大量であったことや、入院により抗原暴露を中断した後に再度抗原を吸入したことも影響し、発症初期の状態がより急激に再現されたものと思われた。従って抗原暴露の早期には好中球が病像形成の上で重要な役割を果たしていることが推察された。

今回、過敏性肺臓炎のBAL液中リンパ球と好中球に注目して経時的な変動を検討した。過敏性肺臓炎症例のBAL液中リンパ球は、抗原暴

露期間中には常に高値を維持しており、入院による抗原暴露中止後には時間の経過と共にBAL液中リンパ球比率、密度共に低下する傾向がみられた。一方、好中球については、発症から入院までの期間が短期間の症例では5%以上の高値例が多く、入院まで長期間の抗原暴露が続いた症例では5%以下の低値となる傾向がみられ、入院後BAL実施までの期間が長くなるにつれて急速に低値となる傾向が認められた。

過敏性肺臓炎における肺局所での好中球増加について、Barrowcliffら²³⁾は、抗原暴露後に急性経過で死亡した農夫肺症の患者の剖検肺、あるいは抗原吸入誘発試験後の生検肺組織²⁴⁾において出血性変化と共に好中球の集積を認めている。Fournierら²⁵⁾は鳩飼病の症例において吸入誘発試験直後にBALを行い、平均8.3%から41.2%へと好中球の著増を認め、Boschら²¹⁾も同様に急性期にBAL液中好中球が平均26%と増加し、数日から1週間の経過で数%に低下することを報告している。さらに環境誘発試験後に好中球が52%まで増加した症例の報告²⁶⁾もある。一方、大玉ら²⁷⁾はBAL液中好中球走化活性とBAL液中好中球比率は相関して変動することを報告し、過敏性肺臓炎の病態発生初期における好中球走化性因子の役割の重要性を示唆している。

今回の検討成績と合わせて過敏性肺臓炎の成立に関わる肺局所細胞反応を考察してみると、吸入抗原による感作成立後、持続する抗原吸入に対して肺局所には最初に好中球が集積し、その後次第にリンパ球が増加して、ついにはリンパ球優位となり好中球は低率となる。さらに抗原暴露中止後の好中球の減少がリンパ球よりも速やかであり、その後もリンパ球優位が持続すると考えられる。発症から引き続き抗原暴露に伴いIII型からIV型へと免疫応答様式が変化することも考えられる病態について、Costabelら²⁸⁾も発症初期には免疫複合体が関与する好中球増多であり、12時間から数日目を以降はIV型アレルギー反応の関与からリンパ球が増多すると考えている。肺局所における吸入抗原に対する免疫応答の機構を考える上で興味ある成績と思われた。

今回検討した夏型過敏性肺臓炎におけるBAL

液中 T-cell subset の特徴は、CD8⁺ 及び HLA-DR⁺ 比率の高値、CD4⁺ 比率及び CD4/CD8 比の低値であり、夏型過敏性肺臓炎におけるこれまでの報告¹⁷⁾と同様であった。しかしながら CD4⁺ は BAL 液中密度の検討においてはむしろ増加していた。従って過敏性肺臓炎の病態形成において CD8⁺ のみではなく、CD4⁺ も重要な役割を果たしていると考えられた。

過敏性肺臓炎における BAL 液中 T-cell subset と発症 — 入院期間との関連では、HLA-DR⁺ 比率及び密度は有意の正の相関を示し、発症から入院までの期間が長くなるにつれて次第に活性化リンパ球が増加すると考えられた。一方、CD4⁺ 密度及び CD8⁺ 密度は発症 — 入院期間と正の相関の傾向が認められ、HLA-DR⁺ と同様、CD4⁺ 及び CD8⁺ は抗原暴露期間が長くなるに従って増加すると考えられた。入院 — BAL 期間との関連では、CD4⁺ 比率、CD4/CD8 比は有意の正の相関を、CD8⁺ 比率及び HLA-DR⁺ 比率は有意の負の相関を認め、抗原からの隔離期間が長くなるにつれて BAL 液中 T-cell subset が徐々に正常に復すると考えられた。しかしながら入院10週間以上の症例においても CD4/CD8 比は1.0以下であり、治療として抗原から隔離するのみでは T-cell subset の回復に長期間を要すると思われた。

IL-2は1976年に Morgan ら²⁹⁾によりT細胞増殖因子として発見され、Fujita ら³⁰⁾により構造が決定された。IL-2の受容体は抗 Tac 抗体³¹⁾により認識され、その後遺伝子構造 (p55)³²⁾³³⁾も解明された。p55は低親和性 IL-2受容体 (α 鎖)であり、中親和性 IL-2受容体 (p75, β 鎖)と共に複合体を形成し、高親和性受容体となるとされている。Rubin ら³⁴⁾³⁵⁾は抗 Tac 抗原で認識されないエピトープを認識する monoclonal 抗体を作製し、これを用いて α 鎖 (p55)の一部である遊離型の IL-2受容体、即ち sIL-2R を発見した。sIL-2R は、細胞質内及び細胞膜ドメインを失っているが、IL-2との結合能は α 鎖と同じであり、リンパ球の活性化や免疫応答調節との関連が指摘されている。

過敏性肺臓炎において測定した BAL 液上清中及び血清中の sIL-2R は高値であり、血清中

sIL-2R は非活動期に比べ活動期により高値であり、本症における肺局所の活発な免疫応答、特にリンパ球の強い活性化状態を反映していると考えられた。また BAL 液中 T-cell subset との関連で、BAL 液上清中 sIL-2R と BAL 液中 CD4⁺ 比率とは逆相関傾向を示したが、CD4⁺ 実数とは正の相関傾向を示しており、肺局所における sIL-2R 産生細胞としての CD4⁺ の増加あるいは活性化を反映していると考えられた。一方、血清中 sIL-2R は BAL 液上清中 sIL-2R と異なる変動を示した。このことは、肺局所の免疫反応と血清即ち全身レベルの反応との間に時間的な差が生じている、あるいは血清中で増加した sIL-2R が肺局所における免疫反応の調節に働いている可能性などが考えられた。

過敏性肺臓炎の呼吸機能障害としては、一般的に肺活量の減少、ガス拡散能の低下、低酸素血症、末梢気道障害と残気量の軽度増加等が報告³⁶⁾されている。これまで BAL 所見と肺機能の関連についての報告は少なく、石原ら³⁷⁾が夏型過敏性肺臓炎において、BAL 液中リンパ球密度と%VC 及び%DLco との間に有意の負の相関を認めている。一方、農夫肺に関しては、酪農従事者における BAL 液中リンパ球増加が必ずしも肺機能障害や過敏性肺臓炎発症と関連しないとする報告³⁸⁾や、無症状の沈降抗体陽性農夫においても BAL 液中リンパ球増加を認めるとの報告¹⁷⁾もみられる。今回の成績では BAL 液中リンパ球比率と%VC、%DLco との間には負の相関が窺われ、%TLC とでは明かな負の相関を認めた。BAL 液中リンパ球増多は本症における肺容積の減少、あるいは組織学的に単核球浸潤を伴う胞隔の肥厚として把握される器質的病変を反映していると推察された。動脈血ガスとの関連では、BAL 液中リンパ球比率と PaCO₂ との間に負の相関が、AaDO₂ との間に正の相関が認められ、PaO₂ とは負の相関が窺われた。これらの結果から、BAL 液中リンパ球の増加している時期には前述の肺における器質的变化により PaO₂ が低下し、呼吸困難感に伴う過換気状態のため PaCO₂ が低下すると考えられた。また入院に伴いリンパ球が減少する時期には肺の器質的变化も消退し、PaO₂、PaCO₂、AaDO₂

が次第に正常化すると考えられた。一方、BAL液中好中球比率に関しては、%TLCとの間に正の相関が認められた。これは好中球の増多する抗原暴露初期には肺容積の減少といった器質的な病変は乏しく、器質の変化の進行する時期には好中球が減少しているためと考えられた。また、好中球比率と1秒率の間に負の相関がみられ、好中球比率高値例では $\dot{V}_{25}/HT$ も低値となる傾向も認められた。肺局所に増多する好中球は急性期における炎症反応と共に、bronchiolo-alveolitisとも称される過敏性肺臓炎の末梢気道病変³⁹⁾⁴⁰⁾に関与していることが推察された。

結 論

過敏性肺臓炎の病態を解明する目的で本症26例についてBAL液中細胞動態を中心に検討し、以下に示す結果を得た。

1. 過敏性肺臓炎では抗原暴露早期のBAL液中にリンパ球と共に好中球の増加が認められた。
2. BAL液中好中球は急性期にのみ増加し、遷延する抗原暴露に伴い次第にリンパ球優位になると考えられた。

3. 夏型過敏性肺臓炎におけるBAL液中T-cell subsetの特徴は、CD4⁺比率及びCD4/CD8比低値、CD8⁺比率高値であり、抗原暴露中止後徐々に正常化すると思われた。

4. 過敏性肺臓炎においてBAL液中CD4⁺は比率では低値であるが密度では有意に増加しており、BAL液上清中sIL-2RとBAL液中CD4⁺実数の間には正の相関が窺われた。

5. 過敏性肺臓炎ではBAL液上清中及び血清中のsIL-2Rは高値で、血清中sIL-2Rは活動期にはより高値であった。

6. 肺機能との検討において、BAL液中リンパ球増多は肺の間質における器質的病変と関連し、好中球増多は急性期の末梢気道肺病変に関与すると思われた。

稿を終えるにあたり、ご指導ご校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚なる謝意を表するとともに、直接ご指導頂いた多田慎也講師に深謝いたします。

なお本稿の要旨は、第31回日本胸部疾患学会総会、第40回日本アレルギー学会総会及び第19回日本臨床免疫学会において発表した。

文 献

- 1) Pepys J, Jenkins PA, Festensen GN, Gregory PH, Lacy ME and Skimmer FA: Thermophilic actinomycetes as a source of "farmer's lung hay" antigen. *Lancet* (1963) 2, 607—611.
- 2) 木村郁郎: 気管支肺胞洗浄。免疫と疾患 (1982) 4, 329—336.
- 3) 米田良蔵: 過敏性肺炎診断の手引と診断基準。厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成2年度研究報告書 (1991) pp 13—15.
- 4) Campbell JM: Acute symptoms following work with hay. *Br Med J* (1932) 2, 1143—1144.
- 5) Reed CE, Sosman AJ and Barbee RA: Pigeon-breeder's lung—a newly observed interstitial pulmonary disease. *JAMA* (1965) 193, 261—265.
- 6) 越智規夫, 宮川トシ, 大杉隆史, 藤田一誠, 山本英樹, 菊井正紀, 高橋久雄: 夏に発症し抗 *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 (1978) 16, 320—328.
- 7) 村尾 誠, 田村昌士, 河合 健, 本間行彦, 滝島 仁, 今野 淳, 近藤有好, 山中 晃, 米田良蔵, 近内康夫, 永井 裕, 影山圭三, 野辺地篤郎, 滝沢敬夫, 岡安大仁, 横山 武, 山本正彦, 三上理一郎, 北谷文彦, 泉 孝英, 西本幸男, 岡田泰二, 蝶良英郎, 長野 準: 過敏性肺臓炎の臨床的研究。日胸疾会誌 (1980) 18, 373—380.
- 8) 安藤正幸: トリコスポロン・クタネウムによる夏型過敏性肺臓炎。日本胸部臨床 (1987) 46, 95—102.
- 9) Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM and Crystal RG: Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmo-

- nary fibrosis. *J Clin Invest* (1977) **59**, 165—175.
- 10) Schyler MR, Thigpen TP and Salvaggio JE : Local pulmonary immunity in pigeon breeder's disease. A case study. *Ann Intern Med* (1978) **88**, 355—358.
 - 11) Moore VL, Pedersen GM, Hauser WC and Fink JN : A study of lung lavage materials in patients with hypersensitivity pneumonitis. In vitro response to mitogen and antigen in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* (1980) **65**, 365—370.
 - 12) 多田慎也, 田村尚彦, 榎本 晃, 武田 昌, 佐藤 恭, 北出公洋, 大枝泰彰, 木村郁郎 : Budgerigar Fancier's Lung におけるリンパ球幼若化反応による特異抗原検出の意義. *アレルギー* (1985) **34**, 155—161.
 - 13) 多田慎也, 宮川秀文, 名部 誠, 白石高昌, 榎本 晃, 佐藤 恭, 武田 昌, 北出公洋, 木村郁郎 : Rhizopus による過敏性肺臓炎の1例. —リンパ球幼若化反応の有用性—. *日胸疾会誌* (1987) **25**, 1126—1134.
 - 14) Costabel U, Bross JJ, Ruhle KH, Lohr GW and Matthys H : Ia-like antigens on T-cells and their subpopulations in pulmonary sarcoidosis and in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* (1985) **131**, 337—342.
 - 15) Reynolds HY : Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* (1987) **135**, 250—263.
 - 16) 多田慎也, 難波次郎, 杉本啓介, 横田 聡, 北村智樹, 入江正一郎, 白石高昌, 藤田豊明, 榎本 晃, 木村郁郎 : 各種間質性肺疾患における BAL 液並びに肺組織中 T-Cell Subset の検討. *アレルギー* (1992) **41**, 577—583.
 - 17) 小西一樹, 毛利 孝, 小室 淳, 村上静一, 佐藤由香子, 田村昌士 : 農夫肺の臨床像と気管支肺胞洗浄細胞所見. *呼吸* (1986) **5**, 584—587.
 - 18) Ando M, Konishi K, Yoneda R and Tamura M : Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation peumonitis and bird fancier's lung : Report of a nationwide epidemiologic study in Japan. *J Allergy Clin Immunol* (1991) **87**, 1002—1009.
 - 19) 田ノ上雅彦, 吉澤靖之, 長谷川鎮雄, 森成 元 : 免疫複合体による肺障害. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和61年度研究報告書 (1987) pp 34—36.
 - 20) Yoshizawa Y, Ohdama S, Tanoue M, Tanaka M, Ohtsuka M, Uetake K and Hasegawa S : Analysis of bronchoalveolar lavage cells and fluids in patients with hypersensitivity pneumonitis : Possible role of chemotactic factors in the pathogenesis of disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* (1986) **80**, 376—382.
 - 21) Van den Bosch JMM, Heye C, Wafenaar SjSc and van Velzen-Band HCW : Bronchoalveolar lavage in extrinsic alveolitis. *Respiration* (1986) **49**, 45—51.
 - 22) Askenase PW and van Loveren H : Delayed-type hypersensitivity : activation of mast cells by antigen-specific T-cell factors initiates the cascade of cellular interactions. *Immunol Today* (1983) **4**, 259—264.
 - 23) Barrowcliff DF and Arblaster PG : A study of an early acute fatal case. *Thorax* (1968) **23**, 490—500.
 - 24) Ghose T, Landrigan P, Killeen R and Dill J : Immunological studies in patients with Farmer's lung. *Clin Allergy* (1974) **4**, 119—129.
 - 25) Fournier E, Tonnel AB, Gosset PH, Wallaert B, Ameisen JC and Voisin C : Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* (1985) **88**, 563—566.
 - 26) 西条亜利子, 杉山幸比古, 菅間康夫, 北村 諭 : 発症4年前に気管支肺胞洗浄液を検討し得た夏型過敏性肺臓炎の1例. *日胸疾会誌* (1990) **28**, 1125—1129.
 - 27) 大玉信一, 吉沢靖之, 三宅修司, 田ノ上雅彦, 三浦寧子, 室田直樹, 赤川志のぶ, 橋本憲一, 青村延雄 : 夏

- 型過敏性肺臓炎における BAL 液所見の経時的変化 — 抗原暴露直後の一過性好中球増多について —, 日胸疾患誌 (1987) 25, 856—863.
- 28) Costabel U : The alveolitis of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* (1988) 1, 5—9.
- 29) Morgan DA, Ruscetti FW and Gallo R : Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* (1976) 193, 1007—1008.
- 30) Fujita T, Takaoka C, Matsui H and Taniguchi T : Structure of the human interleukin 2 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* (1983) 80, 7437—7441.
- 31) Uchiyama T, Broder S and Waldmann TA : A monoclonal antibody (anti-Tac) reactive with activated and functionally mature human T cells I. Production of anti-Tac monoclonal antibody and distribution of Tac (+) cells. *J Immunol* (1981) 126, 1393—1397.
- 32) Leonard WJ, Depper JM, Crabtree GR, Rudikoff S, Pumphrey J, Robb RJ, Kronke M, Svetlik PB, Pfeffer NJ, Waldmann TA and Greene WC : Molecular cloning and expression of cDNAs for the human interleukin-2 receptor. *Nature* (1984) 311, 626—631.
- 33) Cosman D, Ceretti DP, Larsen A, Park L, March C, Dowers S, Gillis S and Urdal D : Cloning, sequence and expression of human interleukin-2 receptor. *Nature* (1984) 312, 768—771.
- 34) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Yarchoan R and Nelson DL : Identification and characterization of a released form of the interleukin 2 receptor : in the role of leukocytes in host defense, Oppenheim JJ ed, Alan R. Liss, New York (1985) pp95.
- 35) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R and Nelson DL : Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* (1985) 135, 3172—3177.
- 36) 有田健一, 倉岡俊彦, 小泊好幸, 荒谷義彦, 宮沢輝臣, 平木雄彦, 西田修実, 西本幸男 : 過敏性肺臓炎の肺機能. 日胸疾患誌 (1981) 19, 992—998.
- 37) 石原享介, 富岡洋海, 長谷川幹, 岡崎美樹, 片上信之, 坂本廣子, 岩崎博信, 梅田文一, 中井 準 : 経時的気管支肺胞洗浄からみた夏型過敏性肺炎の肺障害. 日胸疾患誌 (1990) 28, 714—722.
- 38) Cormier Y, Belanger J and Laviolette M : Persistent bronchoalveolar lymphocytosis in asymptomatic farmers. *Am Rev Respir Dis* (1986) 133, 843—847.
- 39) Schlueter DP, Fink JN and Soman AJ : Pulmonary function in pigeon breeder's disease, a hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* (1969) 70, 457—470.
- 40) Allen DH, Williams GV and Woolcock AJ : Bird breeder's hypersensitivity pneumonitis ; Progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen. *Am Rev Respir Dis* (1976) 114, 555—566.

**Clinicopathological studies on hypersensitivity pneumonitis :
Cellular kinetics in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid of the
patients with hypersensitivity pneumonitis**

Kazuhiro KAJIMOTO

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

The cellular components of bronchoalveolar lavage (BAL) fluids from 26 patients with hypersensitivity pneumonitis were analyzed with regard to the period of antigen exposure before BAL procedure. In the early phase of antigen exposure BAL fluids contained increased neutrophils as well as lymphocytes while a low percentage of neutrophils and a prominent increase of lymphocytes were observed in chronic antigen exposure. Furthermore, the increased neutrophils decreased rapidly after cessation of antigen exposure while lymphocytes decreased gradually. In the BAL fluids of patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, CD4⁺ percentages and CD4/CD8 ratios were significantly decreased, but CD8⁺ percentages significantly increased during antigen exposure compared with that in healthy controls. However, the actual CD4⁺ cell counts in BAL fluids significantly increased while CD4⁺ percentage decreased. Thus, CD4⁺ as well as CD8⁺ may play important roles in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis.

Soluble IL-2 receptor (sIL-2R) levels in BAL fluids and serum obtained from patients with hypersensitivity pneumonitis, especially serum sIL-2R during the active phase, were significantly higher than those of normal controls, indicating that the elevated sIL-2R level reflected a highly activated immune response. In relation to pulmonary function, the lymphocyte percentage showed a significant inverse correlation with %TLC and PaCO₂, while neutrophil percentage showed significant correlation with %TLC and inverse correlation with FEV_{1.0}%.

These results suggest that neutrophilia in BAL fluids affects bronchobronchiolar disorders during the early phase, and lymphocytosis in BAL fluids regulates organic changes of the lung in hypersensitivity pneumonitis.