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——bronchial asthma——eosinophils——neutrophils

緒　　言

成人における気管支喘息の発症機序は，重症難治性喘息に示されるごとく，複雑多岐にわたり不明な点が多い．たとえば，関与するアレルギー反応にしても，Gell and Coombs[1]のⅠ型の即時型アレルギー反応以外に，Ⅲ型（アルサス型）[2][3]や，Ⅳ型（遅延型）のアレルギー反応が考えられている．また関与する免疫グロブリンとしては，IgE抗体[4]以外に，short-term sensitizing IgG (IgG STS)のようなIgG抗体の関与[5][6]も考えられ，さらに木村ら[7]も血清IgE値が高値を示すアトピー型気管支喘息患者の好塩球は，抗ヒトIgEに強く反応するが，一方血清IgE値が低値を示す一部の気管支喘息患者の好塩基球は，抗ヒトIgEよりも抗ヒトIgGに反応しやすいことを明らかにしている．また関与する血液細胞では，好塩基球，好酸球以外に好中球[8][9][10]，単球[11]の関与も示唆されている．さらにその反応部位についても，区域気管支を中心とした気管支の攣縮や浮腫以外に，同時に一部の症例では末梢気道の障害を示唆する所見も得られつつあり，アレルギー反応の種類やそのさい遊離されるchemical mediatorとの関連の解明が今後の課題であると考えられる．

ところで気道アレルギー反応の局所を反映する生体より得られるmaterialとしては，従来喀痰[12][13][14][15]や，カフ付メトラのカテーテル[16]あるいは気管支ファイバースコープを用いた気管支洗浄液[17]等が用いられてきたが，これらにより得られる細胞成分および液性成分の絶対量は極めて少量であり，また出現細胞の状態から正確な細胞分類を行なうことも難しかった．また末梢部である肺胞，末梢気道腔に局在する細胞成分や液性成分を採取して，肺胞・末梢気道領域の病態を正確に把握することも困難であった．

今回著者は，以上のごとく発症機序が複雑多岐にわたる気管支喘息について，Reynoldsら[18][19]の変法として気管支肺胞洗浄法bronchoalveolar lavage (BAL)を考案することにより，出現細胞の細胞学的検索を行ない，本症の病態について若干の検討を加えたので，その概略を報告する．

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，臨床的に診断の確定した[20]気管支喘息症例40例（男27例，女13例，年令分布18～70才，平均年令50.4才）を対象とした．発症年令は5才から65才にわたり，平均発症年令は41.1才であった．なお気管支喘息症例をアトピー型，非アトピー型および難治性[21]，非難治性に分類して検討したが，その分類はそれぞれ原則として以下のごとき基準に従った．

アトピー型：既往歴，家族歴，即時型皮内反応陽性，血清IgE値701u/mℓ以上，末梢血好酸

球増多のうち，3項目以上を満足するものを選んだ．この項目に該当する症例は18例であった．

非アトピー型：前記5項目のうち1項目しか満足しない症例および全項目を満たさないもので，18例であった．

前記5項目のうち2項目しか満足しない症例は，中間の型のものとしアトピー型，非アトピー型のいずれにも含めなかった．これに該当する症例は4例であった．

難治性喘息：ステロイドホルモン剤の内服を，1か月に1週間以上休薬できない状態が2年以上持続しているもので，この項目に該当する症例は10例であった．

非難治性喘息：原則として，ステロイドホルモン剤の投与なしで発作をcontrolし得る症例で，25例であった．

難治性，非難治性のいずれとも分類しかねる両者の中間のものは，5例であった．

なお喫煙者は，40例中11例であった．また40例中20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（表1）．

対照例としては，健康人13名（男12例，女1例，年令分布26～41才，平均年令30.6才）を選んだ．なおこれらは，既往歴，家族歴にアレルギー性疾患がなく，BAL施行前の血清IgE値，末梢血好酸球数，CRPおよび末梢血好中球数等は正常範囲内であることを確認した．

第2節 方法

Table 1. Cases with bronchial asthma performed bronchoalveolar lavage

Case no.	Name	Age	Sex	Age of onset	Past history	Family history	Skin test	IgE (u/ml)	Eosinophilia within 1mo.	Eosinophilia within 1yr	Asthmatic type	Smoking history (packsxyrs)	Steroid therapy	CRP	Neutrophilia	I or NI	%FVC	$FEV_{1.0}$ %	$\dot{V}_{50}$ (l/sec)	$\%\dot{V}_{50}$	$\dot{V}_{25}$ (l/sec)	$\%\dot{V}_{25}$	$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$
1	S.N.	56	M	51	−	+	5/9	over 4,000	+	+	A	−	+	−	−	NI	83.2	67.9	1.59	33.1	0.64	33.3	2.48
2	M.T.	29	F	17	+	+	2/9	900	+	+	A	−	+	−	−	NI	119.1	75.0	2.54	54.5	0.85	32.6	3.97
3	N.K.	67	M	56	−	−	0/9	360	+	−	NA	−	+	−	−	NI	76.0	47.0	0.40	8.9	0.25	16.9	1.60
4	A.T.	44	F	30	−	−	0/9	78	−	−	NA	−	−	1+	−	NI	76.0	38.0	0.40	9.7	0.15	7.2	2.70
5	A.M.	51	M	43	−	+	1/9	2,800	+	+	A	2×8	−	−	−	NI	127.0	54.0	1.30	24.8	0.60	26.3	2.35
6	H.K.	49	F	49	−	−	0/9	360	−	−	NA	−	+	−	+	NI	—	—	—	—	—	—	—
7	O.K.	32	M	29	+	+	0/9	530	+	+	A	−	+	−	−	NI	113.0	55.0	1.43	24.9	0.61	20.1	2.60
8	A.S.	35	F	30	−	+	2/9	1,400	−	+	A	−	−	−	−	NI	59.0	76.0	1.40	31.9	0.45	18.5	3.15
9	O.T.	60	F	55	−	−	0/9	520	−	+	NA	−	+	−	−	NI	—	—	—	—	—	—	—
10	O.T.	58	M	53	+	+	Ca 1/9	45	+	+	A	1×40	−	−	−	NI	87.0	55.0	0.70	14.9	0.25	13.7	3.25
11	K.M.	43	M	5	−	−	2/9	290	−	+		−	+	−	−	I	—	—	—	—	—	—	—
12	K.K.	62	M	62	+	+	0/9	800	+	+	A	−	−	±	+	NI	70.0	48.0	0.55	11.5	0.20	11.4	2.80
13	N.K.	58	M	58	−	−	0/9	48	+	−	NA	1×33	−	−	−	NI	59.0	62.0	0.90	19.2	0.30	16.7	3.05
14	O.T.	52	F	44	−	−	2/9	900	+	+	A	−	+	−	−	NI	74.0	67.0	1.20	29.8	1.00	35.0	1.25
15	M.T.	57	M	56	+	+	0/9	1,150	+	+	A	−	−	−	−	NI	—	—	—	—	—	—	—
16	M.N.	36	M	34	−	−	1/9	—	+	+	A	−	−	−	−	NI	122.5	49.0	1.57	28.5	0.63	22.4	2.50
17	Y.K.	31	M	30	+	−	2/9	720	+	+	A	1×10	−	−	+	NI	88.5	71.7	2.43	41.6	0.74	23.8	3.28
18	Y.T.	51	F	49	+	+	1/9	1,100	+	+	A	−	+	−	−	I	116.1	61.0	1.16	31.1	0.32	18.0	3.36
19	M.T.	67	F	65	−	+	1/9	540	+	+	A	−	+	1+	−	NI	66.0	66.1	0.70	21.0	0.25	20.7	2.85
20	O.K.	43	M	30	−	−	0/9	1,800	−	−	NA	1×30	+	±	−	NI	114.0	39.0	0.83	15.2	0.30	11.1	2.55
21	N.K.	57	M	56	+	+	1/9	350	−	+	A	−	−	−	+	NI	67.0	49.0	0.74	14.3	0.21	10.0	3.50
22	S.J.	30	M	25	−	−	0/9	290	−	+	NA	1×10	−	−	−	I	91.2	67.0	2.15	38.2	0.65	21.6	3.35
23	S.M.	65	F	60	−	+	4/9	420	+	+	A	−	−	±	−	NI	86.0	68.0	1.20	35.5	0.30	23.5	4.05
24	T.K.	51	M	45	−	−	0/9	360	−	+	NA	1/2×25	+	−	−	I	95.0	66.0	2.15	42.9	0.32	14.9	6.15
25	M.K.	35	M	31	−	−	0/9	580	−	+	NA	−	+	−	−	I	74.0	58.0	0.90	16.7	0.30	10.9	3.05
26	H.S.	34	M	17	−	+	1/9	over 4,000	+	+	A	1/2×20	+	−	+	I	93.7	39.7	0.62	10.7	0.21	7.0	2.95
27	K.I.	65	F	58	−	−	Ca 1/9	510	−	−	NA	−	+	−	+	I	87.0	71.0	1.35	38.0	0.35	26.0	3.86
28	M.T.	62	M	55	−	−	0/9	300	−	−	NA	−	+	±	−		58.0	44.0	0.35	7.8	0.15	9.4	2.33
29	T.S.	57	M	49	−	−	0/9	2,300	−	−	NA	−	+	−	−	I	52.0	47.0	0.40	8.3	0.10	5.3	4.05
30	H.K.	56	F	53	−	−	0/9	130	−	+	NA	−	−	−	−	I	41.0	63.0	0.40	10.9	0.20	12.4	2.05
31	Y.S.	60	M	5	−	−	2/9	1,000	−	−	NA	−	−	−	−	I	66.0	63.0	0.32	7.2	0.11	6.8	0.34
32	A.T.	61	M	50	−	−	1/9	210	+	+	NA	1/2×30	+	−	−	NI	68.0	54.0	0.65	13.5	0.15	9.2	4.35
33	I.S.	58	F	48	−	+	1/9	190	−	−	NA	−	−	−	−	NI	92.0	54.0	0.75	19.6	0.25	15.3	3.05
34	K.H.	67	M	30	−	−	0/9	430	+	−	NA	−	−	−	−		—	—	—	—	—	—	—
35	I.M.	37	M	5	−	+	4/9	1,100	−	+	A	−	−	3+	+	NI	53.0	56.0	0.81	15.1	0.30	11.1	2.67
36	O.K.	18	F	8	+	−	6/9	338	+	+	A	−	+	−	−	NI	135.0	69.0	2.45	50.8	1.35	44.6	1.85
37	M.H.	70	M	60	−	+	0/9	150	−	+		2×40	−	±	−		84.1	48.7	0.34	7.9	0.11	8.5	3.09
38	S.Y.	60	M	54	−	−	2/9	740	−	−	NA	−	−		−	NI	91.0	53.0	0.75	16.0	0.25	15.2	3.05
39	M.K.	53	M	52	−	−	2/9	1,229	−	+		20×10	−	−	9100		105.0	54.0	1.26	25.2	0.55	26.1	2.18
40	S.H.	38	M	37	−	+	1/9	157	−	+		−	+	−	−		64.0	30.0	0.60	10.9	0.15	5.4	2.05

Ca : Candida

A : Atopic type, NA : Non-atopic type, I : Intractable, NI : Non-intractable

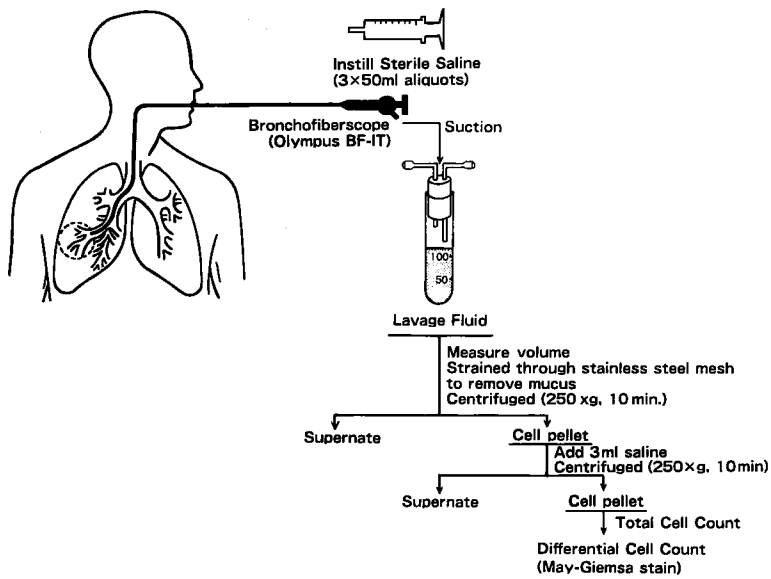

Fig. 1. Method of bronchoalveolar lavage (BAL)

第1項　気管支肺胞洗浄

術前30分に前投薬として硫酸アトロピン0.5mg，塩酸ヒドロキシジン25mg，ペンタゾシン15mgをそれぞれ筋注した．4％リドカインで咽頭，喉頭，気管および気管支に対し表面麻酔を行なった後，気管支ファイバースコープ（Olympus BF-1T）を右肺中葉の区域気管支B4あるいはB5のいずれかにwedgeし，37℃の無菌生理食塩水を1回に50mℓ，注射器にて鉗子口より注入し，被検者に2～3回深呼吸させた後に，吸引圧約90mmHgで吸引器を用いて洗浄液の回収を行なった．この操作を原則として3回行ない，合計約150mℓの生理食塩水にて洗浄を行なった．洗浄は5～10分間にて完了した（図1）．

本検査を施行するにあたっては，あらかじめ十分な説明を行ない患者の承諾を得た上で行なった．また気管支喘息症例においては，原則として非発作時を選び，血管確保をした上で行なった．

本法に伴う合併症は，喘息症状の増悪をみたものが40例中3例にあり，そのうち2例は喘鳴の出現であり，1例は軽度の呼吸困難の出現であった。いずれも通常の輸液およびアミノフィリン，ステロイドホルモン剤の注射にて1～2時間のうちに軽快した．

第2項　細胞分類

回収した洗浄液を間隙710μ，500μ，250μの3層のstainless steel mesh（飯田製作所製）で濾過し粘液を除いた後，シリコン処理試験管を用い4℃，250Gで10分間遠沈し，沈渣と上清に分離した．さらに使用した試験管の内壁を約3mℓの生理食塩水で洗い，これを前述の沈渣に加え再び4℃，250Gで10分間遠沈し，約0.5mℓの沈渣と上清に分離した後，沈渣の総細胞数の算定を行なった．採取した沈渣で塗抹標本を作成し，May-Giemsa染色（但し，Giemsa希釈液は，緩衝液10mℓに原液5滴を混じたものとし，染色時間は約10分間とする．）を施した後，1000倍顕微鏡下に，上皮細胞を除いて細胞を1000個観察し，出現細胞の分類を行なった（図1）．

第3項　経気管支鏡的肺および気管支粘膜生検

気管支喘息症例40例のうち11例において行なった．肺実質および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[22)23)24)]によって行なった．肺組織片は，通常右肺のB9あるいはB10末梢の異なった部位から1個ないし3個採取し，採取後ただちに10％formalin液にて固定，パラフィン包埋

後，hematoxylin-eosin 染色，Azan-Mallory 染色，Elastica van Gieson 染色をほどこして観察をおこなった．

気管支壁の組織採取は，同じく経気管支鏡的に生検鉗子を挿入して直視下でおこなった．気管支粘膜の組織片は，右肺の B9 あるいは B10 入口部，B9 と B10 の分岐部などの区域気管支壁から通常1個ないし2個採取し，肺実質組織と同様に処理したあと，hematoxylin-eosin 染色をほどこして観察した．これらの検査は原則として，BAL 施行後1～2週間に行なった．

第4項 組織学的検索

肺胞細気管支領域については，肺胞拡張像，肺胞内 macrophage や好酸球数の程度，肺胞上皮細胞の腫大の有無，胞隔の肥厚の程度，胞隔への単核球や好酸球浸潤の程度，細気管支周囲への単核球浸潤の程度などについて検討した．

また気管支粘膜については，杯細胞の多寡，基底膜肥厚，粘膜下への細胞浸潤，粘膜下血管拡張像，筋層肥厚の程度などについて検討を行なった（表4）．

第5項 皮内反応

house dust, ragweed, Candida, そば，きぬ，Alternaria, Aspergillus, Cladosporium（以上，鳥居薬品工業製），Broncasma（三和化学研究所製）の9種類のアレルゲンエキスにより，即時型皮内反応を観察した．

第6項 血清 IgE 値

radioimmunosorbent test（RIST）（Pharmacia Fine Chemicals 製）にて測定した．

第7項 肺機能検査

Autospirometer AS-4500（Minato Medical Science Co., Ltd. 製）にて行なった．検査は原則として非発作時を選び，BAL 施行前1か月以内に行なった．検査項目としては，FVC, FE$V_{1.0}$%, $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$ の4項目を選んで行なった．性別，年令，身長による差をなくすため，FE$V_{1.0}$%以外の諸測定項目は，日本胸部疾患学会肺生理専門委員会の勧告する予測値[25]を用いて，予測値に対する%で表わした．

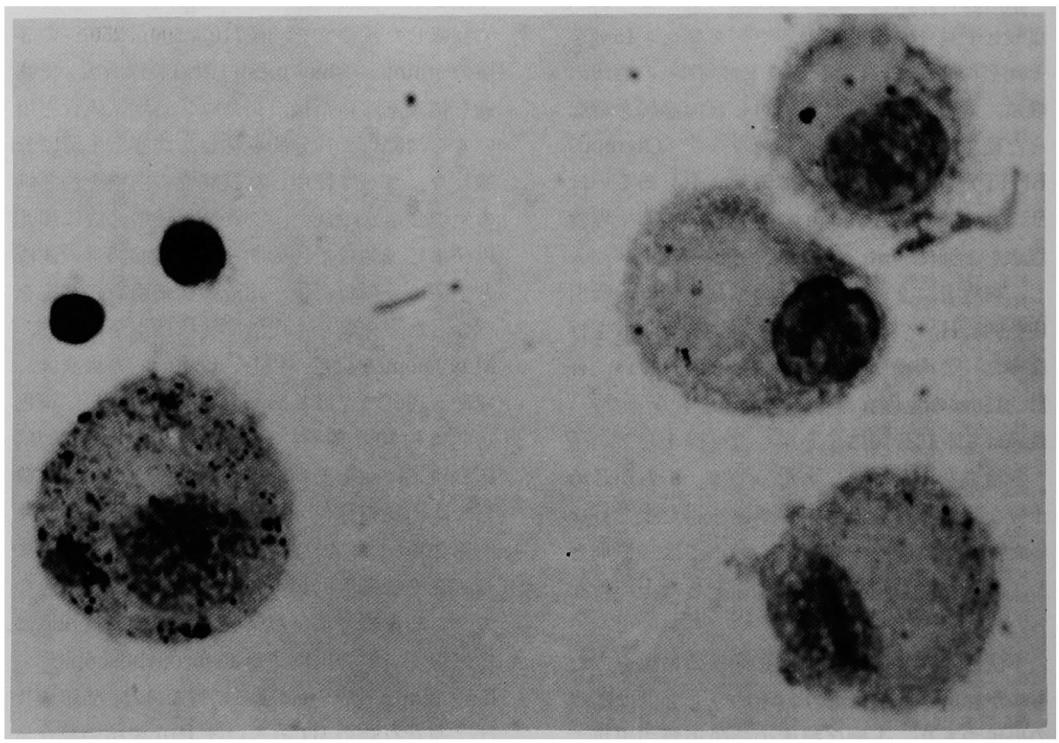

Photo 1. Cells obtained from BAL fluid of a healthy subject. Four alveolar macrophages and two lymphocytes can be observed. (May-Giemsa stain, ×1000 photomicrography)

Table 2. Bronchoalveolar lavage findings of 13 healthy subjects

	no.	% Volume recovered	Total cell count recovered ×10⁶	Cell count per ml ×10⁶	Differential cell count (%) Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil
Non-smoker	6	58.2±14.6	7.20± 4.10	0.075±0.028	84.7±6.7	15.2±6.7	0.8±0.6	0.3±0.3	0
Smoker	7	65.0±10.3	22.91±17.22	0.181±0.125	93.8±3.3	5.1±3.5	0.6±0.5	0.5±0.3	0
Total 13 / Average		61.9±12.4	15.66±14.89	0.120±0.080	89.6±6.8	9.7±7.2	0.7±0.5	0.4±0.3	0

Table 3. Bronchoalveolar lavage findings of 40 cases with bronchial asthma

Case no.	Name	Age	% Volume recovered	Total cell count recovered ×10⁶	Cell count per ml ×10⁶	Differential Cell Count (%) Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil
1	S.N.	56	25.0	1.80	0.072	36.5	21.5	2.0	40.0	0
2	M.T.	29	10.0	0.45	0.030	55.7	27.0	5.5	11.8	0
3	N.K.	67	20.0	1.20	0.060	23.0	24.0	7.0	46.0	0
4	A.T.	44	55.0	21.30	0.387	55.5	26.0	9.0	9.0	0.5
5	A.M.	51	10.0	5.63	0.563	3.7	2.3	5.3	88.7	0
6	H.K.	49	20.0	2.70	0.090	56.7	21.3	7.7	13.7	0.6
7	O.K.	32	10.0	0.15	0.010	2.0	2.5	3.5	92.0	0
8	A.S.	35	30.0	35.60	0.790	84.8	4.8	2.0	8.4	0
9	O.T.	60	40.0	2.18	0.036	13.5	34.5	1.0	51.0	0
10	O.T.	58	33.3	4.05	0.081	55.5	6.0	8.5	30.0	0
11	K.M.	43	5.3	0.51	0.064	65.0	6.5	5.5	23.0	0
12	K.K.	62	36.0	19.26	0.357	12.5	45.5	0	42.0	0
13	N.K.	58	21.3	2.70	0.084	73.0	6.0	4.0	17.0	0
14	O.T.	52	11.3	0.24	0.014	28.0	0	7.0	65.0	0
15	M.T.	57	32.0	3.36	0.070	80.0	12.0	2.0	6.0	0
16	M.N.	36	35.0	0.48	0.014	43.4	3.3	9.7	43.6	0
17	Y.K.	31	23.0	3.76	0.082	16.7	8.0	0.3	75.0	0
18	Y.T.	51	20.0	15.75	0.788	4.5	3.5	26.0	65.0	1.0
19	M.T.	67	6.7	7.56	0.756	23.0	15.0	20.0	42.0	0
20	O.K.	43	5.0	0.16	0.016	60.0	10.0	24.5	5.5	0
21	N.K.	57	26.7	3.39	0.085	51.8	9.6	12.5	26.1	0
22	S.J.	30	23.3	0.37	0.011	77.0	2.0	13.0	8.0	0
23	S.M.	65	5.3	0.39	0.049	48.0	16.0	15.0	21.0	0
24	T.K.	51	15.0	2.30	0.153	12.1	7.6	77.0	3.3	0
25	M.K.	35	10.0	3.90	0.390	72.0	8.0	16.0	4.0	0
26	H.S.	34	20.0	0.69	0.035	63.5	25.0	10.0	1.5	0
27	K.I.	65	20.8	33.90	1.356	64.0	19.5	12.0	4.5	0
28	M.T.	62	10.0	1.90	0.127	36.0	7.0	55.0	1.5	0.5
29	T.S.	57	8.3	0.86	0.086	32.0	24.0	44.0	0	0
30	H.K.	56	20.0	2.12	0.212	65.0	15.0	19.0	1.0	0
31	Y.S.	60	10.0	19.80	1.320	84.0	1.5	12.0	2.5	0
32	A.T.	61	23.1	24.00	0.800	83.4	8.0	7.3	1.0	0.3
33	I.S.	58	40.0	3.00	0.051	77.0	18.5	3.0	1.5	0
34	K.H.	67	10.0	4.00	0.267	84.0	6.0	7.5	2.5	0
35	I.M.	37	24.7	11.48	0.310	94.3	1.0	1.7	2.7	0.3
36	O.K.	18	12.0	0.80	0.044	84.7	5.3	7.3	2.7	0
37	M.H.	70	27.0	42.80	0.793	89.7	4.0	6.3	0	0
38	S.Y.	60	14.0	1.56	0.056	85.3	12.0	2.3	0.4	0
39	M.K.	53	32.5	13.92	0.214	95.3	3.2	1.2	0.3	0
40	S.H.	38	40.0	2.26	0.040	59.2	28.6	9.0	3.2	0
Average			21.0 ±11.9	7.55 ±10.81	0.260 ±0.34	54.4 ±28.2	12.6 ±10.5	11.8 ±15.2	21.2 ±26.2	0.1 ±0.2

成　　績

第1節　健康肺における気管支肺胞洗浄所見

第1項　洗浄液回収率並びに細胞数

健康肺13例における洗浄液回収率は61.9±12.4％（Mean±Standard Deviation）であった．回収総細胞数は15.66±14.89×10⁶個であり，回収洗浄液1mℓ当りの細胞数は0.120±0.080×10⁶/mℓであった．

第2項　出現細胞

健康肺13例の出現細胞の平均は，マクロファージ89.6±6.8%，リンパ球9.7±7.2%，好中球0.7±0.5%，好酸球0.4±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（写真1）（表2）（図2）．

第2節 気管支喘息における気管支肺胞洗浄所見

第1項 洗浄液回収率並びに細胞数

気管支喘息症例40例における洗浄液の回収率は21.0±11.9%であり，健康肺に比べて低率($P<0.001$）であった．回収総細胞数は，7.6±10.8×10^6個であった．また回収洗浄液1mℓ当りの細胞数は，0.26±0.34×10^6個であった．

第2項 出現細胞

気管支喘息症例40例における出現細胞の平均は，マクロファージ54.4±28.2%，リンパ球12.6±10.5%，好中球11.8±15.2%，好酸球21.2±26.2%，好塩基球0.1±0.2%であった．気管支喘息では全般的に，健康肺に比べ好酸球の増加（$P<0.001$）および軽度の好中球の増加（$P<0.001$）が認められたが，好塩基球は破壊しやすいためかほとんど見いだされなかった(表3)(図2)．

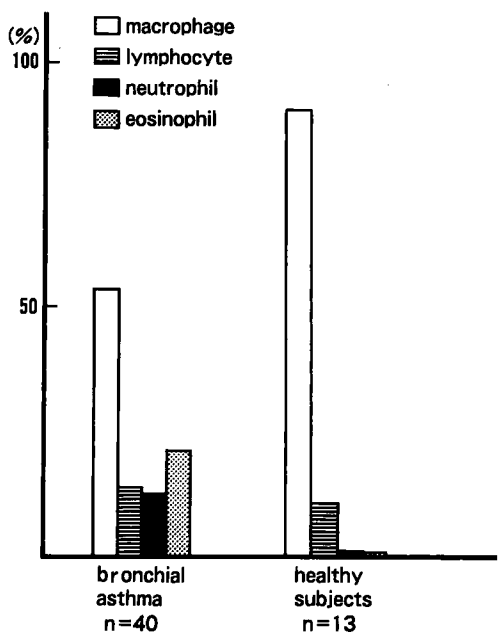

Fig. 2. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma and healthy subjects.

1) 皮内反応による検討

気管支喘息症例について前述の9種類のアレルゲンエキスに対する皮内反応の程度により，すべて陰性，カンジダに対してのみ陽性，カンジダ以外のアレルゲンに対して陽性の3グループに分け，出現細胞の種類を検討した．カンジダ以外のアレルゲンに陽性を示す21例における出現細胞の平均は，マクロファージ56.6±29.2%，リンパ球10.5±9.1%，好中球7.8±6.6%，好酸球 25.0±28.3%，　好塩基球 0.1±0.2%であり，好酸球の増加がやや強い傾向がみられた．一方，皮内反応がすべて陰性であった17例

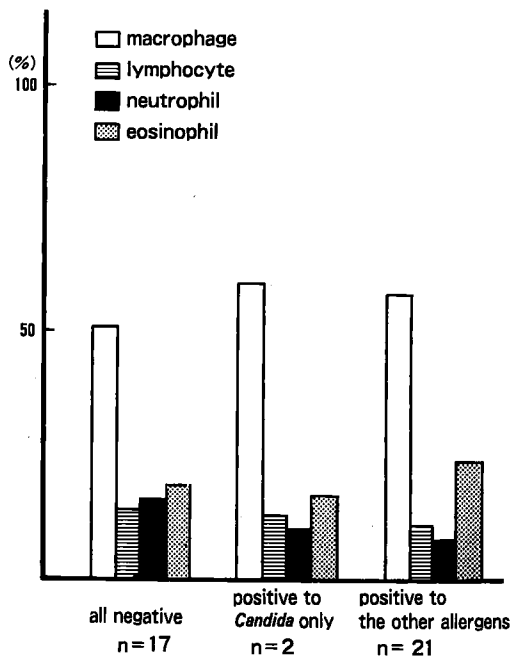

Fig. 3. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to skin test.

における出現細胞の平均は，マクロファージ49.7±29.1%，リンパ球15.0±12.0%，好中球17.4±21.5%，好酸球17.8±25.4%，好塩基球0.1±0.2%とむしろ好中球の増加傾向がより強くみられた．カンジダのみ陽性を示した2例における出現細胞の平均は，マクロファージ 59.8±6.0%，リンパ球12.8±9.6%，好中球10.3±2.5%，好酸球17.3±18.0%，好塩基球0%であり，前出の2グループの中間的な傾向を示した(図3)．

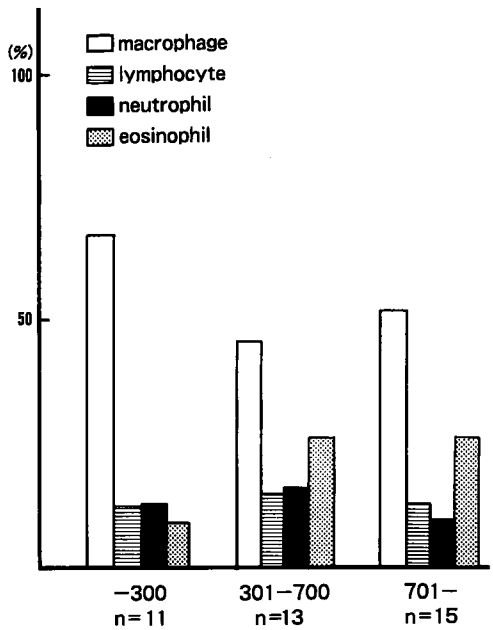

Fig. 4. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to serum IgE (U/ml).

2)　血清 IgE 値による検討

血清 IgE 値を300u/mℓ 以下，301～700u/mℓ，701u/mℓ 以上の3段階に分け，出現細胞の比較検討を行なった．血清 IgE 値が300u/mℓ 以下である11症例の出現細胞の平均は，マクロファージ66.9±15.2%，リンパ球11.6±9.1%，好中球12.7±14.7%，好酸球8.7±10.3%，好塩基球0.1±0.2%であった．血清 IgE 値が301～700u/mℓ である12症例の出現細胞の平均は，マクロファージ44.6±29.0%，リンパ球14.1±9.5%，好中球15.5±20.1%，好酸球25.7±27.6%，好塩基球0.1±0.2%であり，また血清 IgE 値が701u/mℓ以上を示す16症例の出現細胞の平均は，マクロファージ52.3±33.1%，リンパ球12.6±12.7%，好中球9.1±12.3%，好酸球25.9±31.5%，好塩基球0.1±0.3%であった．すなわち，好酸球は血清 IgE 値が高くなるに従い増加が高度となる傾向がみられたが，好中球では血清 IgE 値との関連は明確にはみられなかった（図4）．

3)　末梢血好酸球増多の有無による検討

末梢血好酸球増多（5%以上，BAL 施行前1か月以内の値）の有無により検討すると，末梢血好酸球増多のみられた19症例の出現細胞の平均は，マクロファージ45.1±29.7%，リンパ球12.5±11.3%，好中球7.5±6.6%，好酸球34.9±29.9%，好塩基球0.1±0.2%であった．一方末梢血好酸球増多のみられない21症例の出現細胞の平均は，マクロファージ63.3±24.1%，リンパ球12.6±9.8%，好中球15.9±19.7%，好酸球8.1±12.2%，好塩基球0.1±0.2%であった．すなわち，全般的には末梢血好酸球増多のみられる症例では，肺胞・末梢気道領域にも好酸球増加が高度であり（P<0.001），一方末梢血好酸球増多のみられない症例ではむしろ好中球の

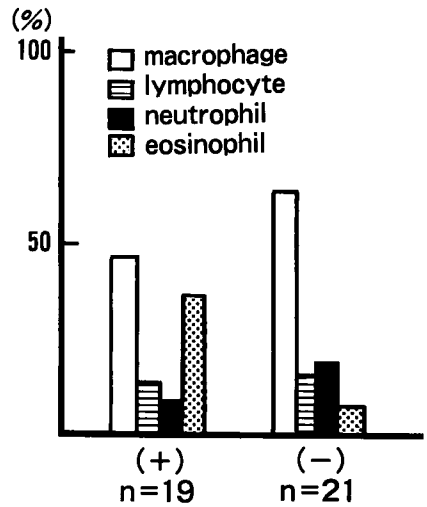

Fig. 5. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to peripheral eosinophilia.

増加がより強い傾向が示された（P<0.05）（図5）．

4)　喘息の型別による検討

アトピー型，非アトピー型に分けて検討すると，アトピー型喘息18例の出現細胞の平均は，マクロファージ47.3±30.4%，リンパ球11.9±11.8%，好中球7.7±7.0%，好酸球33.0±29.2%，好塩基球0.1±0.2%であり，非アトピー型喘息18例では，マクロファージ58.5±24.8%，リンパ球13.9±9.3%，好中球17.9±20.5%，好酸球9.6±14.9%，好塩基球0.1±0.2%であった．すなわち，アトピー型では好酸球の増加が（P<0.01），非アトピー型では好中球の増加がより高度であった（P<0.05）（図6）．

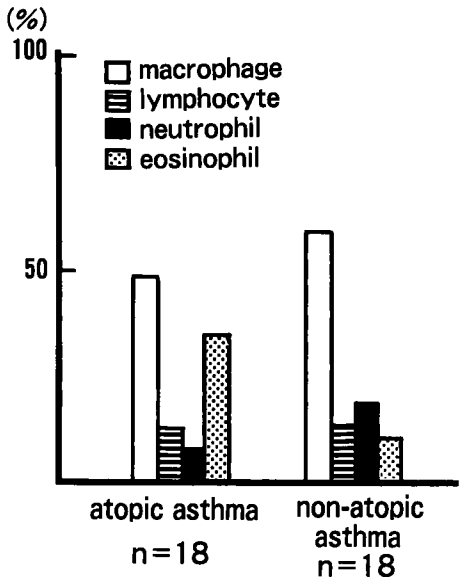

Fig. 6. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to asthmatic types.

なおアトピー型症例を経口内服および吸入ステロイドホルモン剤（以上，BAL施行時）および筋注ステロイドホルモン剤使用群と非使用群とに分けて，洗浄液中への出現細胞の出現頻度を比較したところ，ステロイド剤使用群7例では，マクロファージ41.9±27.9%，リンパ球13.8±11.2%，好中球7.9±5.9%，好酸球36.4±33.9%，好塩基球0%であり，ステロイド剤非使用群11例では，マクロファージ50.8±32.7%，リンパ球10.6±12.6%，好中球7.6±7.9%，好酸球30.8±27.3%，好塩基球0.1±0.3%であり，両群間で有意差はなかった．

またアトピー型症例を非喫煙者と喫煙者とに分けて洗浄液中への出現細胞を検討したところ，非喫煙者14例では，マクロファージ46.4±30.8%，リンパ球11.9±12.6%，好中球8.2±7.7%，好酸球33.5±27.3%，好塩基球0.1±0.3%であった．一方喫煙者4例では，マクロファージ34.9±29.1%，リンパ球10.3±10.1%，好中球 6.0±4.3%，好酸球48.8±40.3%，好塩基球0%であり，両群間で有意差はなかった．

5） 発症年令別による検討

発症年令を39才以下，40才～59才，60才以上に分け，出現細胞の比較検討を行なったところ，発症年令が39才以下である17例では，マクロファージ63.7±24.7%，リンパ球10.5±9.8%，好中球8.1±6.1%，好酸球17.7±27.0%，好塩基球0.1±0.2%であり，40才～59才である20例では，マクロファージ48.8±29.0%，リンパ球12.8±9.2%，好中球15.2±20.5%，好酸球23.1±27.2%，好塩基球0.1±0.3%であった．また発症年令が60才以上である4例では，マクロファージ43.3±34.3%，リンパ球20.1±17.8%，好中球10.3±8.9%，好酸球26.3±20.1%，好塩基球0%であった．すなわち39才までの発症例に比べ

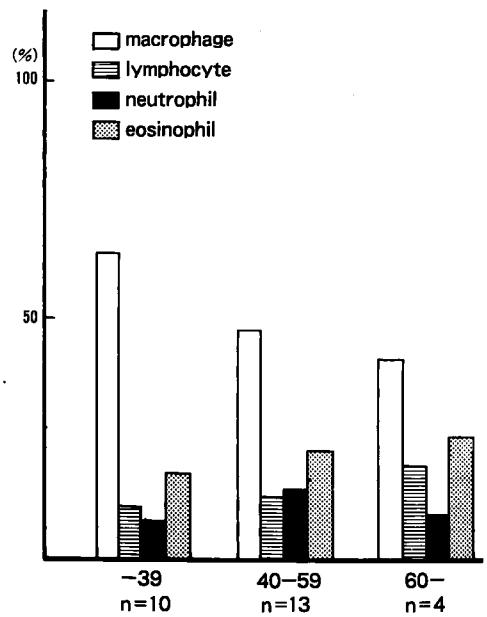

Fig. 7. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to age of onset

て，40才以降の発症例（いわゆる late onset asthma[26]）では，好酸球，好中球，リンパ球の出現がやや高い傾向が示された（図7）．

6） 難治性，非難治性症例における検討

非難治性症例25例の出現細胞の平均は，マクロファージ49.9±28.6%，リンパ球13.6±11.4%，好中球6.7±6.1%，好酸球29.7±28.0%，好塩基球0.1±0.2%であり，難治性症例10例では，マクロファージ53.9±27.6%，リンパ球11.3

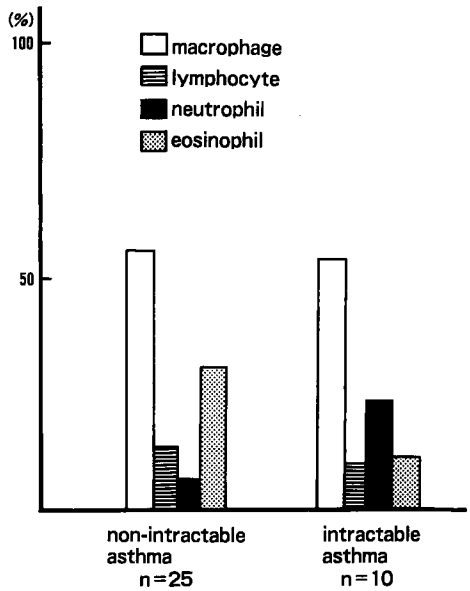

Fig 8. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to intractable or non-intractable asthma.

±9.0%, 好中球23.5±21.7%, 好酸球11.3±20.0%, 好塩基球0.1±0.3%であった. すなわち非難治性喘息では好酸球の増加が（$P<0.01$), 一方難治性喘息では好中球の増加がより高度である傾向がみとめられた（$P<0.02$）（図８),

7) 肺機能検査による検討

肺機能検査としては FVC, $FEV_{1.0}$%, $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$ を実施した. FVC を80%未満, 80%以上90%未満, 90%以上の３段階に分け出現細胞の比較検討を行なったところ, FVC が80%未満の16症例では, マクロファージ54.8±26.2%, リンパ球14.0±12.5%, 好中球14.1±15.1%, 好酸球17.0±20.7%, 好塩基球0.1±0.2%であり, FVC が80%以上, 90%未満の６症例では, マクロファージ51.7±24.8%, リンパ球12.5±7.4%, 好中球7.4±5.7%, 好酸球28.4±27.4%, 好塩基球０%であり, また FVC が90%以上の13症例ではマクロファージ51.1±34.5%, リンパ球9.4±8.8%, 好中球14.5±20.4%, 好酸球24.9±34.9, 好塩基球0.1±0.3%であった(図9). また $FEV_{1.0}$%を50%未満, 50%以上　60%未満, 60%以上の３段階に分け出現細胞を比較したところ, $FEV_{1.0}$%が50%未満の11症例では, マクロファージ47.8±21.6%, リンパ球18.8±13.1%, 好中球17.0±17.3%, 好酸球16.2±19.2%, 好塩基球0.1±0.2%であり, $FEV_{1.0}$%が50%以

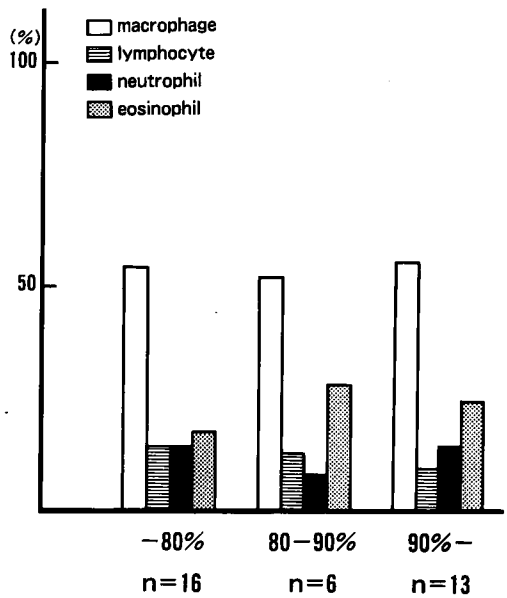

Fig. 9. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to FVC.

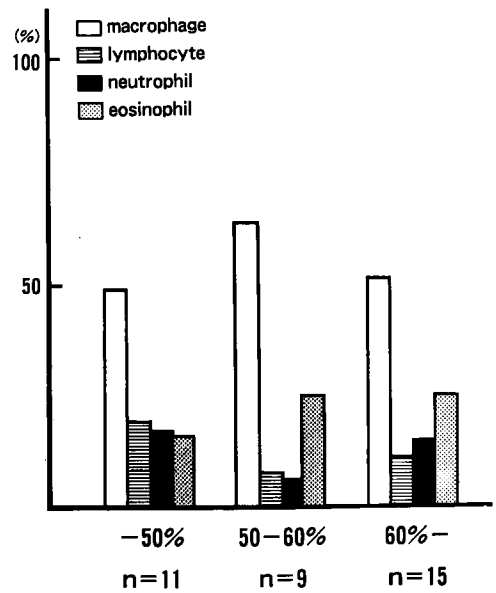

Fig. 10. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to FEV 1.0%.

上で60%未満の9症例では，マクロファージ63.2±36.2%，リンパ球6.8±5.6%，好中球5.4±4.7%，好酸球24.5±38.5%，好塩基球0.1±0.1%であり，また $FEV_{1.0}$%が60%以上の15症例では，マクロファージ50.5±28.4%，リンパ球10.2±8.2%，好中球14.8±18.7%，好酸球24.5±26.0%，好塩基球0.1±0.3%であった（図10）．さらに $\dot{V}_{50}$ を15%未満，15%以上 25%未満，25% $FEV_{1.0}$ %，$\dot{V}_{50}$ による検討では，各群間での出現細胞の出現頻度に有意の差は認められなかった．一方 $\dot{V}_{25}$ を15%未満，15%以上で20%未満，20%以上の3段階に分け出現細胞を比較したところ，$\dot{V}_{25}$ が15%未満の16症例では，マクロファージ57.9±24.9%，リンパ球14.2±12.3%，好中球19.5±21.2%，好酸球8.3±12.7%，好塩基球0.1±0.2%であり，$\dot{V}_{25}$ が15%以上で20%未.

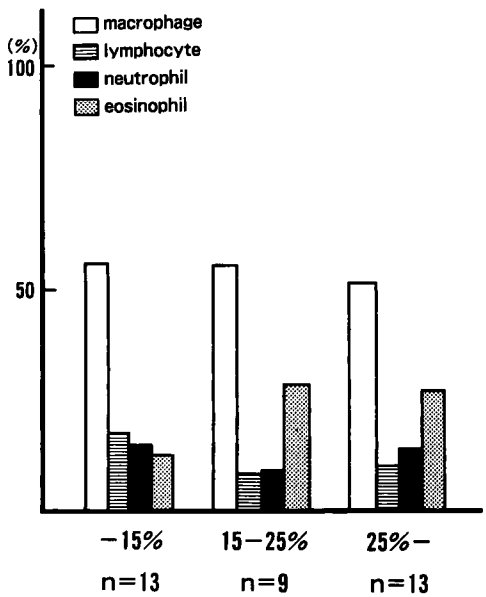

Fig. 11. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to $\dot{V}_{50}$.

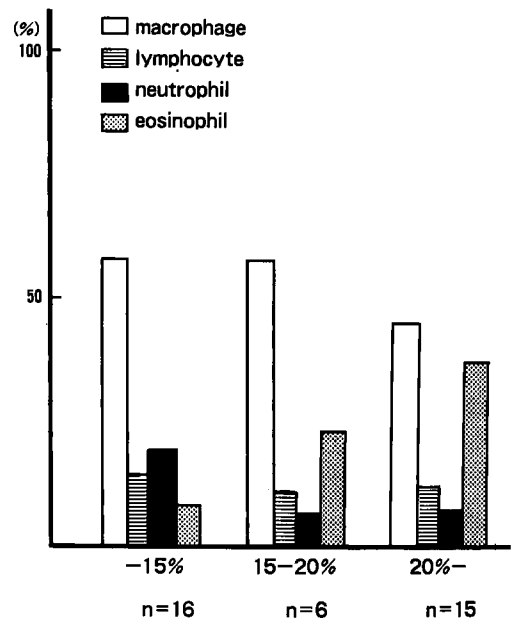

Fig. 12. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to % $\dot{V}_{25}$.

以上の3段階に分け出現細胞を比較したところ，$\dot{V}_{50}$ が15%未満の13症例では，マクロファージ54.7±23.8%，リンパ球17.2±12.8%，好中球15.4±15.9%，好酸球12.6±17.1%，好塩基球0.1±0.2%であり，$\dot{V}_{50}$ が15%以上，25%未満の9症例では，マクロファージ54.5±35.4%，リンパ球8.4±6.1%，好中球8.9±8.8%，好酸球28.2±37.6%，好塩基球0.03±0.1%であり，また $\dot{V}_{50}$ が25%以上の13症例では，マクロファージ50.1±29.9%，リンパ球9.4±8.6%，好中球13.7±20.3%，好酸球26.8±27.4%，好塩基球0.1±0.3%であった（図11）．以上の FVC, 満の6症例では，マクロファージ57.9±35.0%，リンパ球11.5±8.3%，好中球7.4±9.3%，好酸球23.1±26.5%，好塩基球0.2±0.4%であり，また $\dot{V}_{25}$ が20%以上の13症例では，マクロファージ44.5±30.0%，リンパ球9.7±9.0%，好中球7.8±5.9%，好酸球38.0±33.3%，好塩基球0%であった．すなわち $\dot{V}_{25}$ が低値を示す末梢気道の障害が高度な症例ほど，洗浄液中に好中球が多数出現する傾向が示唆された（$P<0.05$）．また $\dot{V}_{25}$ が比較的高値を示す末梢気道の障害が軽度な症例ほど，洗浄液中の好酸球の出現が多い傾向が示唆された（$P<0.01$）（図12）．

Table 4. Histological findings of 11 cases with bronchial asthma

Case	Alveolus				Septum			Bronchiolus	Wall of segmental bronchus					
no. Name Age Sex	Dilatation of aveolar spaces	Appearance of macrophage	Appearance of eosinophil	Swelling of epithelium	Septal thickening	Mononuclear Cell infiltration	Eosinophil infiltration	Cell infiltration in and around the bronchiolar walls	Goblet cell hyperplasia	Thickened basal membrane	Cell intiltration into Lamina propria	Eosinophil infiltration into Lamina propria	Dilatation of submucosal blood vessels	Muscular thickening
1 S.N. 56 M				○	○	○	○	○						
2 M.T. 29 F	○		○	○	○	○	○							
3 N.K. 67 M			○	○	○	○	○		○	○	○	○*	○	
7 O.K. 32 M	○	○	○	○	○	○		○	○		○	○*		○
17Y.T. 51 F									○	○	○			○
18M.T. 67 F		○	○		○	○	○		○	○	○	○*		○
21S.J. 30 M	○	○							○	○	○	○	○	
22S.M. 65 F				○	○	○			○	○	○	○		○
23T.K. 51 M		○		○	○					○	○		○	○
24M.K. 35 M					○				○	○	○	○*		
42S.H. 38 M		○							○	○	○	○		○

※ 基底膜にも好酸球が認められたもの。

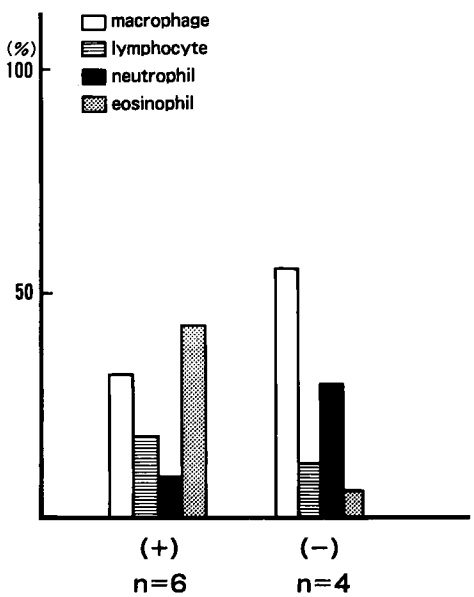

Fig. 13. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to alveolitis.

8) 肺の組織学的所見による検討

11例の気管支喘息患者における，肺胞細気管支領域および区域気管支粘膜の組織学的所見は表4に示すごとくであった．肺胞細気管支領域における所見では，軽度ながら胞隔炎の像を呈するものが多く，また肺胞内および胞隔への好酸球の出現も比較的頻度の高い所見であった．

胞隔炎の有無により，洗浄液中への出現細胞の検討をしたところ，胞隔炎の所見のみられる6症例では，マクロファージ31.4±19.5%，リンパ球17.8±8.7%，好中球8.8±7.1%，好酸球42.1±27.8%，好塩基球0%であり，胞隔炎のみられなかった4症例では，マクロファージ55.1±29.6%，リンパ球11.6±11.7%，好中球28.8±32.3%，好酸球4.6±2.3%，好塩基球0%であった．すなわち，両群間において，リンパ球，好中球の出現率は有意の差はみられなかったが好酸球は胞隔炎のみられた症例において高率に出現していた（$P<0.01$）（図13）．

一方，胞隔への好酸球浸潤および肺胞腔への好酸球の脱落所見の有無により，洗浄液中への出現細胞の比較をしたところ，好酸球がみられた5例では，マクロファージ28.0±19.8% リンパ球18.0±9.7%，好中球7.6±7.2%，好酸球46.4±28.9%，好塩基球0%であり，好酸球がみられなかった5例では，マクロファージ53.7±25.8%，リンパ球12.4±10.3%，好中球26.0±28.6%，好酸球7.9±7.6%，好塩基球0%であった．すなわち好酸球がみられた症例では，みられなかった症例よりも，リンパ球の出現率がやや高く，好中球の出現率はやや低い傾向がみられ，好酸球の出現は著明に増加していた（$P<0.02$）（図14）．

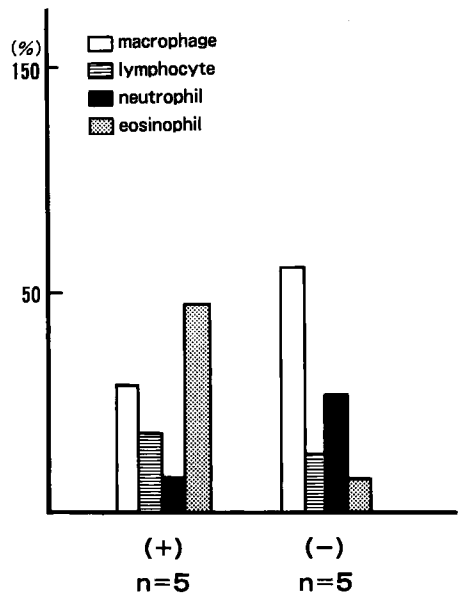

Fig. 14. Mean differential cell count (%) of BAL fluid in bronchial asthma in relation to eosinophil infiltration into alveolar septa and space.

総括並びに考案

従来気管支喘息は reagin, すなわちIgE抗体[1]の関与する即時型アレルギー反応であると一般に考えられてきた．実際に気管支喘息の中には，血清 IgE 値が高く，著明な好酸球増多や気管支喘息以外のアレルギー症の合併，家族歴などから，いわゆるアトピー型気管支喘息と呼ばれる一群の症例が比較的多く存在する．しかし一方成人の気管支喘息の中には，かかるアトピー型気管支喘息の範疇に入らず，IgE 抗体以外の抗体の関与を考えざるを得ない症例も存在する。最近気管支喘息の発症機序として，Ⅲ型[2]やⅣ型アレルギー反応の関与や IgG 抗体[3][4]の関与が示唆され，また関与する血液細胞としては，IgE の target cell である好塩基球[5]以外に，一部好中球の関与も考えられ，好中球から SRS-A が遊離され[8][9][10]，この SRS-A は比較的小さい気管支に作用しやすいとの考え方もあり，その発症機序に関する解釈は，アレルギー反応に限ってみてもなお複雑多岐にわたっている．かかる意味から気管支喘息患者の肺胞・細気管支領域の出現細胞の検討は，その病態解明の一助となると考えられる．しかしながら従来までは，喀痰中への出現細胞の検討[12][13]，および主～葉気管支を中心とする太い気管支での気管支洗浄による検討などがなされてきたが，これらの結果からでは肺胞・細気管支領域の病態の反映は望めなかった．またカフ付メトラのカテーテルによる閉塞性肺疾患に対する気管支肺洗浄は不成功であったという報告もある[16]．

気管支喘息症例のうち，アトピー型喘息を示唆する parameter である末梢血好酸球増多，血清 IgE 値高値，即時型皮内反応陽性などの項目について検討した結果，いずれの項目も気管支肺胞洗浄液中の好酸増多と密接な関連が認められた．このことは，好酸球がⅠ型の気道アレルギー反応を調節する役割をはたしている可能性を示唆している．一方末梢血に好酸球増多のみられない症例や，即時型皮内反応陰性，血清IgE値低値などを示す症例では，洗浄液中への好中球の出現がより特徴的であった．気道内への好中球の遊出は通常呼吸器感染症と密接な関連を有しているが，今回得られた成績は全て臨床的には感染症のみられない時期のものであり，またかかる好中球増多を示す一部の症例では，抗生物質投与前後での変動を観察したところ，抗生物質投与により洗浄液中の好中球の出現率は影響を受けなかったこともあり，これらのことからただちに感染症を否定するわけにはいかないにしても，感染症以外の何らかのアレルギー反応の関与を示唆している可能性もある．さらに末梢気道の障害が高度な症例ほど，洗浄液中への好中球の出現率が高度であった．また図10に示すごとく，洗浄液中に好中球が増加する症例と増加のみられない症例の肺機能検査の比較では FVC, $FEV_{1.0}$%, $\dot{V}_{50}$等では有意の差はみられなかったが，$\dot{V}_{25}$ は有意に低下しており末梢気道の障害がより高度であった（$P<0.01$）．一方肺機能検査上，末梢気道の障害が比較的軽度と考えられる症例ほど，洗浄液中への好酸球の出現率が高く，末梢気道への本細胞の出現が高度であると考えられた．また図15に示すごとく，洗浄液中に本細胞が増加する症例を，増加のみられない症例と，肺機能検査上で比較した

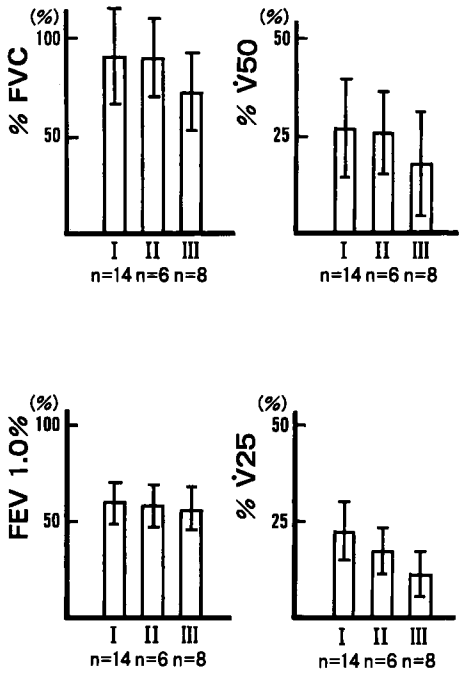

Fig. 15. Relation between increased cells in BAL fluid and pulmonary function test.
I : Cases whose percentage of eosinophils in BAL fluid is over 5%.
II. Cases whose percentage of eosinophils in BAL fluid is over 5% and that of neutrophils is over 10%.
III. Cases whose percentage of neutrophils in BAL fluid is over 10%.

ところFVC, $FEV_{1.0}$%, $\dot{V}_{50}$等では有意差はみられなかったが, $\dot{V}_{25}$の障害はより軽度であった ($P<0.01$). また治療に抵抗する難治性喘息症例では, 非難治性症例と比べ洗浄液中に好中球の増加がより高度であった. したがって難治性喘息と非難治性喘息とでは, 気管支喘息の発症機序がかなり異なる可能性が示唆された.

気管支喘息患者の喀痰中への好塩基球の出現に関しては, 木村らの報告[7]があるが, 好塩基球の出現がみられた症例の大部分は, 全視野で1個程度の出現であった. Patterson らは赤毛ざるにてBALを行ない, 好塩基球の出現を報告[27][28]している. またヒトにおいては, BALではなくて気管支洗浄液にて, 0.3～0.7%の出現を報告[17]している. 本編のBALにおいて好塩基球の出現が低率であったことは, 本検査の施行が発作時を避けて行なわれたことや, 好塩基球が吸引などの機械的操作その他により破壊されやすい性質を持つためと推測される. ヘパリンなどの脱顆粒抑制剤を添加した洗浄液にて洗浄を行なってみる等, 今後の検討が必要だと思われる.

本法の操作上, 留意すべき点としては, 赤血球の混入を避け, 中枢側の粘膜を吸い寄せず, たえず末梢領域にまで十分な陰圧が及ぶように, 約90mmHgという比較的弱い圧力で吸引すること, および吸引操作中は吸引チューブの先端を鉗子口から離さず密着させ続けること等が肝要であった.

注入洗浄液量と洗浄液回収率, 回収細胞数, 細胞分類等との関連に関しては, Davis らの報告[29]がある. すなわち注入洗浄液量が増えるほど, 洗浄液回収率および総細胞数は増えるが, 出現細胞の細胞分類はほとんど変らない. 著者の成績も同様であった.

本法における洗浄液回収率に関しては, 気管支喘息症例における回収率が健康例に比して低率であったが, これは気管支喘息症例の気道の状態が健康例と異なること, および生理食塩水の注入といった気道に対する刺激により気道の攣縮がより強まることなどにより, 注入された洗浄液が肺胞・末梢気道領域に取り込まれてしまうことなどに起因していると考えられる.

さらに洗浄液中の出現細胞の分類に関して, 健康肺においてマクロファージが約74%～97%と出現細胞の大部分を占めたことは, 本法が肺胞・末梢気道領域への出現細胞ないし病態を比較的よく反映しているものと考えられる.

BALによる出現細胞の種類を肺の病理組織学的所見と比較検討したところ, 好酸球に関してみると, 肺胞腔への好酸球の出現および胞隔への好酸球の浸潤所見を, BAL所見は比較的よく反映していた. 逆に洗浄液中の好酸球が5%以上を示す7例中5例に肺胞あるいは胞隔に好酸球が認められた. 一方区域気管支壁の粘膜固有層への好酸球浸潤はみられるが, 肺胞あるいは胞隔に好酸球が認められなかった症例において洗浄液における好酸球が低率であったことは, 本法が区域気管支などの太い気道よりも, むしろ肺胞・細気管支領域を中心とする末梢気道の

状態をよりよく反映することを示す結果であると考えられる．また洗浄液において示される肺胞・末梢気道腔への好中球の出現は，肺の組織学的所見では十分に把握されていない．以上の所見はBALを用いることによって，従来より正確に呼吸器疾患の病態を把握することが可能であることを示すものと考えられる．

肺機能検査上，$\dot{V}_{50}$の値が高い群と低い群では洗浄液中への好酸球の出現率に有意の差は認められなかったが，$\dot{V}_{25}$の値が高い群では低い群に比し好酸球の著増が観察された．

気道への好酸球の出現は従来比較的太い気管支において著明であると推測されてきたが，今回BALにより末梢気道からも多数の好酸球の出現を認めた．またサルでは末梢気道になるほど単位面積当りの粘膜中に存在する好酸球数が増加するという報告[30]もあり，ヒトにおいても同様のことを推測させるが，その確認には今後の検索が必要である．

末梢気道障害が強く洗浄液中に好中球が増加している症例において，洗浄液中のSRS-A活性を測定，検討することは，末梢気道障害の発生機序を解明する上で興味あることであるが，その解明は今後に残された課題である．

洗浄液中へのリンパ球の増加は，喘息の発症機序，他疾患の合併，新しいカテゴリーの想定等問題となる所見であり，その解明は今後重要な課題になるものと考えられる．

結　　語

気管支喘息症例40例について，気管支肺胞洗浄法（BAL）による細胞学的検索を行ない，以下の結果を得た．

1．健康肺13例の出現細胞の平均は，マクロファージ89.6%，リンパ球9.7%，好中球0.7%，好酸球0.4%，好塩基球0%であった．

2．気管支喘息症例では，マクロファージ54.4%，リンパ球12.6%，好中球11.8%，好酸球21.2%，好塩基球0.1%であり，健康肺と比べ好酸球の著増傾向および好中球の増加傾向が観察された．このうち好酸球は即時型皮内反応陽性，血清IgE値高値，末梢血好酸球増多などと比較的密接な関連を有して増加し，喘息の型別ではアトピー型において著増傾向がみられた．一方好中球は，非アトピー型や難治性喘息に多く増加がみられ，かかる症例では肺機能検査上，末梢気道の障害がかなりの割合で併存していることからも，難治性喘息の特徴およびその成因について多大の示唆が与えられたものと考えられる．

3．BALによる出現細胞は，好酸球に関しては，肺の組織学的所見における肺胞への好酸球の出現および胞隔への好酸球の浸潤をよく反映していた．一方好中球に関しては，肺の組織学的所見で不明瞭な場合でもBALにより明確に観察された．

以上よりBALによる細胞学的検索は気管支喘息の診断，特にその亜型分類に有用であると考えられる。

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．Gell, P.G.H. and Coombs, R.R.A.: *Clinical Aspects of Immunology.* Blackwell Scientific Publication, Oxford, pp. 317−317, 1963.

2．Pepys, J., Faux, J.A., McCarthy, D.S. and Hargreave, F.E.: *Candida albicans* precipitins in respiratory disease in man. *J. Allergy* 41, 305−318, 1968.

3．Pepys, J. and Hutchroft. D.J.: Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis of asthma. *Am.*

Rev. Respir. Dis. **112**, 829−859, 1975.

4. Ishizaka, K. and Ishizaka, T.: Identification of γ-E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* **99**, 1087−1198, 1967.
5. Assem, E.S.R., Turner-Warwick, M., Cole, P. and Shaw, K.M.: Reversed anaphylactic reaction of leucocytes in intrinsic asthma. *Clin. Allergy* **1**, 353−361, 1971.
6. Bryant, D.H., Burns, M.W. and Lazarus, L.: New type of allergic asthma due to IgG "reaginic" antibody. *Br. Med. J.* **4**, 589−592, 1973.
7. 木村郁郎, 谷崎勝朗, 高橋 清, 上田暢男, 斉藤勝剛, 佐藤周一：気管支喘息における抗免疫グロブリンに対する好塩基球の反応性について−抗ヒト IgG に対する反応性よりみた喘息分類の可能性。アレルギー **25**, 70−75, 1976.
8. Orange, R.P., Murphy, R.C., Karnovsk, M.L. and Austen, K.F.: The physiochemical characteristics and purification of slow reacting substance of anaphylaxis. *J. Immunol.* **10**, 760−770, 1973.
9. Conroy, M.C., Orange, R.P. and Lichenstein, L.M.: Release of slow reacting substance of anaphylaxis from human leukocytes by calcium ionophore A23187. *J. Immunol.* **116**, 1677−1681, 1976.
10. 吉田象二, 富岡玖夫, 熊谷 朗：ヒト白血球由来の Slow Reacting Substance (SRS) に関する研究. 第1報；ヒト多形核白血球よりの Slow Reacting Substance の遊離. アレルギー **29**, 179−186, 1980.
11. 赤木克己, 谷崎勝朗, 高橋 清, 細川正雄, 合田吉徳, 原田 寛, 佐藤利雄, 木村郁郎：気管支喘息の発作と単球の変動. アレルギー **29**, 854−862, 1980.
12. Chodosh, S.: Examinations of sputum cells. *N. Engl. J. Med.* **282**, 854−857, 1970.
13. 木村郁郎, 谷崎勝朗, 斉藤勝剛, 高橋 清, 上田暢男, 佐藤周一：気管支喘息の喀痰中における好塩球の出現について−重症難治性喘息を中心に−. アレルギー **25**, 20−25, 1976.
14. Thomas, H.V. and Simmons, E.: Histamine content in sputum from allergic and nonallergic individuals. *J. Appl. Physiol.* **26**, 793−797, 1969.
15. Ishizaka, K. and Newcomb, R.W.: Presence of γE in nasal washings and sputum from asthmatic patients. *J. Allergy* **46**, 197−204, 1970.
16. Finley, T.N., Swenson, E.W., Curran, W.S., Huber, G.L. and Ladman, A.J.: Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. *Ann. Intern. Med.* **66**, 651−658, 1967.
17. Patterson, R., McKenna, J.M., Suszko, I.M., Solliday, N.H., Pruzansky, J.J., Roberts, M. and Koehoe, T.J.: Living histamine-containing cells from the bronchial lumens of humans −description and comparison of histamine content with cells of rhesus monkeys−. *J. Clin. Invest.* **59**, 217−225, 1977.
18. 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.
19. Reynolds, H.Y.: 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.
20. American thoracic society: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am. Rev. Pespir. Dis.* **85**, 762−769, 1962.
21. 光井庄太郎, 須藤守夫：難治性喘息の定義について. アレルギー **24**, 109−115, 1975.
22. 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.
23. 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.

24. 野沢幸男，森川 聡，津端聖美，平野 徹，小幡八郎，熊野英典，三浦竜三，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.

25. 日本胸部疾患学会肺生理専門委員会：大気汚染による呼吸障害を検出するための呼吸機能検査法の現時点における考え方とその評価．日胸疾会誌，14，443－458，1976.

26. Molina, C., Brun, T., Conlet, G. and Delage, J.: Immunopathology of the bronchial mucosa in "late onset" asthma. *Clin. Allergy.* 7, 137－145, 1977.

27. Patterson, R., Tomita, Y., Oh, S.H., Suszko, I.M. and Pruzansky, J.J.: Respiratory mast cells and basophiloid cells. I. Evidence that they are secreted into bronchial lumen, morphology, degranulation and histamine release. *Clin. Exp. Immunol.* 16, 223－233, 1974.

28. Tomita, Y., Patterson, R. and Suszko,I.M.: Respiratory mast cells and basophiloid cells. II. Effect of pharmacologic agents on 3'5'-adenosine monophosphate content and on antigen-induced histamine release. *Int. Arch. Allergy* 47, 261－272, 1974.

29. Davis, G.S., Low, R.B. and Visco, G.: Comparative analysis of sequential samples in human pulmonary lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 117, 327－327, 1978.

30. Guerzon, G. M., Paré, P.D., Michoud, M-C. and Hogg, J.C.: The number and distribution of mast cells in monkey lungs. *Am. Rev. Respir.* 119, 59－66, 1979.

CYTOLOGICAL STUDIES ON BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN BRONCHIAL ASTHMA

Hiroyasu TAKEYAMA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

Cytological studies were performed on bronchoalvelar lavage(BAL) fluid in 40 cases with bronchial asthma. The results were as follows.

1) In 13 healthy subjects the cells in BAL fluid comprised 89.6% macrophages, 9.7% lymphocytes, 0.7% neutrophils, 0.4% eosinophils and 0% basophils.

2) In asthmatic cases the cells in BAL fluid comprised 54.4% macrophages, 12.6% lymphocytes, 11.8% neutrophils, 21.2% eosinophils and 0.1% basophils. These cases showed a marked increase in the number of eosinophils and a moderate increase in the neutrophil count as compared with healthy subjects. The increased number of eosinophils in lavage fluid was relatively closely related to positive immediate skin tests, high serum IgE levels and peripheral eosinophilia. As for asthmatic types, this was marked in the atopic type. By contrast, an increased number of neutrophils in the lavage fluid was frequently found in non-atopic or intractable asthmatics showing the frequent complication of peripheral airway disorder in pulmonary function tests. Therefore, it seems that the present study gave much information on the characteristics and the etiology of the intractable asthmatics.

3) Eosinophils in BAL fluid reflected the appearance of eosinophils in the alveolar spaces and eosinophil infiltration into the septa in the histological findings. On the other hand, neutrophils could be observed clearly by the BAL method even when they could not be observed clearly by histological studies.

In conclusion, the cytological studies performed on BAL fluid are considered useful in the diagnosis of bronchial asthma, especially for the classification into subtypes of asthma.