

呼吸器アレルギーにおける肺の組織学的研究

第 1 編

アレルギー性呼吸器疾患における生検肺の組織学的検討

岡山大学医学部第2内科学教室

原 田 寛

(昭和55年3月29日受稿)

Key words: 経気管支鏡的肺生検, 肺胞細気管支領域,
区域気管支, 気管支喘息, 過敏性肺臓炎.

結 言

Allergic respiratory response は, asthmatic response の形をとるもの, allergic alveolitis の形をとるものおよび PIE (pulmonary infiltration with eosinophilia) 症候群の形をとるものなどに分類することができる. このうち asthmatic response を示す代表的疾患は, いうまでもなく気管支喘息であり, allergic alveolitis すなわち過敏性肺臓炎とは呼吸器の反応様式, 臨床症状, 関与するアレルギー反応などが異なっており, 同じ allergic respiratory response でありながら, かなり趣を異にしている.

気管支喘息は従来 IgE に mediate される I 型の即時型アレルギー反応が主として関与し, 広範な気道攣縮にもとづく可逆性の呼吸困難発作が出現する¹⁾, 機能的要素のきわめて強い疾患であると考えられている. さらに近年, 主として中年以降に発症する late onset asthma の問題²⁾, III型(アルサス型)³⁾やIV形(遅延型)アレルギー反応の関与, 末梢気道の損傷の可能性など, 一部の気管支喘息ではむしろ過敏性肺臓炎の様に, 器質的な変化という意味で類似した反応様式を示唆する所見も得られつつある.

一方, 過敏性肺臓炎は沈降抗体に mediate されるIII型のアルサス反応が主として関与し⁴⁾⁵⁾⁶⁾,

有機物質, 特に真菌類⁷⁾⁸⁾や鳥の排泄物⁹⁾などの吸入により咳嗽, 呼吸困難, 発熱などの症状をもって発症するアレルギー性呼吸器疾患の1つである. しかしIV型アレルギー反応の関与¹⁰⁾¹¹⁾や, さらにはI型アレルギー反応の関与¹²⁾¹³⁾の可能性を示唆する報告も一部にみられ, その発症機序についてはなお十分明らかではない.

本編では気管支喘息および過敏性肺臓炎の発症機序を解明する一手段として, 経気管支鏡的肺および気管支粘膜生検による組織学的検索を中心に, 両疾患の差異, 臨床検査との関連などについて検討を加えたので, その概略を報告する.

対象ならびに方法

1. 対象

臨床的に診断の確定した¹⁾気管支喘息症例24例(男7例, 女17例)と, 臨床的, 免疫学的に診断した過敏性肺臓炎症例5例(男2例, 女3例)を対象とした.

気管支喘息症例の年齢は29才から69才にわたり(平均年齢53.4才), また発症年齢は17才から65才(平均年齢47.9才)であった. 既往歴にアレルギー性疾患を有するものは24例中7例で, 家族歴にアレルギー性疾患のあるものは24例中15例であった. 喫煙者は24例中5例であった. なお24例中12例は肺生検時にステロイド剤の投与

表 1. 肺生検の対象とした気管支喘息症例

Case no.	Name	Age	Sex	Age at onset	Past history	Family history	Smoking history (packs × yrs)	Steroid therapy
1	T.Y.	52	F	50	Urticaria	Father: Pollen allergy	—	+
2	T.T.	59	F	47	Urticaria	Mother: Drug induced urticaria	—	—
3	T.T.	57	F	42	—	Grandfather: Bronchial asthma	—	—
4	T.H.	60	F	59	—	Niece: Bronchial asthma	—	—
5	T.T.	64	F	63	—	Son: Urticaria	1 × 45	—
6	F.J.	69	F	61	—	—	—	+
7	M.S.	64	F	60	—	Grandfather: Bronchial asthma	—	—
8	S.T.	46	F	39	Allergic rhinitis Sinuitis	Grandmother: Bronchial asthma	—	—
9	K.I.	54	F	53	—	Brother: Sinuitis	—	+
10	T.O.	62	F	60	Sinuitis	Aunt: Bronchial asthma	—	—
11	S.D.	61	F	61	—	—	—	—
12	K.K.	43	F	42	Empyema	Daughter: Urticaria	—	—
13	T.N.	61	F	50	—	Mother: Bronchial asthma	—	—
14	M.A.	54	F	32	—	Father: Bronchial asthma	—	+
15	K.T.	52	M	43	—	Mother: Rheumatoid arthritis	—	—
16	A.F.	67	F	64	Allergic rhinitis	Brother and cousin: Rheumatoid arthritis	0.5 × 25	+
17	N.S.	56	M	51	—	—	—	+
18	T.M.	29	F	17	Allergic rhinitis	Grandchild: Bronchial asthma	—	+
19	K.M.	36	M	31	—	Mother, sister, son and aunt: Bronchial asthma	—	+
20	S.F.	63	M	49	—	—	1.5 × 10	+
21	T.M.	67	F	65	—	Grandmother: Bronchial asthma	1 × 28	—
22	K.N.	82	M	56	Urticaria	Father: Bronchial asthma	—	+
23	K.O.	32	M	29	Allergic conjunctivitis	Mother: Urticaria	—	—
24	J.S.	30	M	25	Allergic rhinitis	—	0.5 × 10	+
					—	—	—	+

をうけていた(表 1)。

過敏性肺臓炎症例の年齢は34才から50才(平均年齢40才)で、いずれも毎年初夏から夏にかけて出現し、秋になると消腿する激しい咳、あるいは労作時呼吸困難を主訴として、胸部単純レ線上にびまん性の微細粒状陰影が認められた。既往歴にアレルギー性疾患を有するものは1例もなく、家族歴では5例中3例にアレルギー性疾患がみられた。なお全例、肺生検時にはステロイド剤の投与はうけていなかった(表 2)。

2. 方法

1) 経気管支鏡的肺および気管支粘膜生検

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 biopsy¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾によっておこなった。すなわち前

投薬筋注後、4% lidocaine で咽喉頭を表面麻酔して気管支ファイバースコープを挿入し、次いでレ線透視下で生検鉗子を経気管支鏡的に気管支内に挿入して肺組織片を採取した。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を介して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

表 2. 肺生検の対象とした過敏性肺臓炎症例

Case no.	Name	Age	Sex	Symptoms at onset	Past history	Family history	Smoking history (packs×yrs)
1	M.T.	50	M	Dry cough, Dyspnea	Pneumonia(3 y/o)	Brother: Lung tuberculosis Aunt: Bronchial asthma	1 × 3
2	Y.S.	41	M	Cough, Sputum	—	Father: Bronchial asthma	—
3	K.F.	34	F	Cough, Low grade fever	—	Niece: Bronchial asthma	—
4	S.J.	39	F	Cough, Exertional dyspnea	—	—	—
5	T.K.	35	F	Exertional dyspnea	—	—	—

様に処理したあと、hematoxylin-eosin 染色をほどこして観察した。

気管支喘息症例24例のうち、肺胞細気管支領域の組織学的観察可能な組織片が得られた症例は20例(83.3%)で、気管支粘膜組織の場合は19例(79.2%)であった。過敏性肺臓炎症例では、5例全例に肺胞細気管支領域の組織学的観察可能な組織片が得られ、気管支粘膜組織は4例に得られた。

生検の合併症は、気管支喘息症例では24例中15例に認められ、合併症数は24であった(表3)。最も頻度の高かったものは血痰で11例(45.8%)に認められたが、放置あるいは止血剤投与により平均2.8日で消失した。喘息症状の増悪をみたものは3例(12.5%)と少なく、そのうちの2例は喘鳴の出現であり、1例に軽度の呼吸困難がみられたにすぎなかった。また1例に右側の気胸を合併したが、脱気することなく安静のみで改善した(表3)。過敏性肺臓炎症例の合併症では、気管支喘息症例と同じく血痰が最も高頻度(44.4%)にみられたが、平均2.5日で消失した。その他微熱(22.2%)、胸痛(11.1%)、咽頭痛(11.1%)などを認めたが、いずれも軽度で無処置のまま改善した。

2) 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お

表 3. 気管支喘息患者における経気管支鏡的肺および気管支粘膜生検の合併症

合併症	例数(%)	平均持続期間(日)
血 痰	11(45.8)	2.8
微 熱	5(20.8)	2.0
喘息増悪	3(12.5)	15.3
咽喉頭痛	3(12.5)	2.3
胸 痛	1(4.2)	9.0
気 胸	1(4.2)	17.0
計	24	

こなった。

なお組織学的所見と臨床検査との検討にさいしては、以下のごとき基準にしたがい組織学的変化の程度を score で表わした。

各症例における肺胞細気管支領域の組織変化の程度については、該当する組織所見が1つあれば1点としてその合計得点で表わし、すべての所見がそろえば8点とした。そして score が0から4までの症例を A₁ 群(肺胞細気管支領域の組織学的変化が比較的弱い群)、score が5から8までの症例を A₂ 群(肺胞細気管支領域の組織学的変化が強い群)とした。同様に、気管支粘膜の組織所見の程度も、表4における気管支粘膜の各組織所見がすべてそろった症例を6点として、score が0から4までの症例を B₁ 群(気管支粘膜の組織変化が比較的弱い群)、score が5から6までの症例を B₂ 群(気管支粘膜の組織変化が強い群)とした(表5)。

3) 皮内反応

PPD およびカンジタによりおこなった。またカンジタについては immediate, late, delayed skin response を観察し、組織学的検索との関

表 4. 気管支喘息症例24例における肺泡細気管支領域および気管支粘膜の病理組織学的所見

症 例		肺 泡				肺 隔		細気管支	区 域 気 管 支					
症例 番号	氏 名 年 令 性別	肺 泡 macrophage の脱落	好酸球 の脱落	上皮の 腫 大	肺 隔 肥 厚	単核球 の浸潤	好酸球 の浸潤	壁周囲への 細胞浸潤	上皮の 杯細胞化	基底膜 肥 厚	粘膜固有 層への細 胞 浸 潤	粘膜固有 層への好 酸球浸潤	粘膜下 血管拡張 像	筋 層 肥 厚
1	T.Y. 52 F								○	○	○			○
2	T.T. 59 F				○	○		○						○
3	T.T. 57 F				○	○		○		○	○			○
4	T.H. 60 F	○		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○
5	T.T. 64 F	○	○		○	○		○						
6	F.J. 69 F									○	○	○		○
7	M.S. 64 F			○	○	○			○	○	○	○		○
8	S.T. 46 F		○		○				○	○	○	○		
9	K.I. 54 F					○			○	○	○	○		○
10	T.O. 62 F									○	○	○	○	
11	S.D. 61 F	○	○	○	○				○	○	○	○		
12	K.K. 43 F		○						○	○	○	○		
13	T.N. 61 F										○	○		○
14	M.A. 54 F		○	○	○					○	○	○		○
15	K.T. 52 M			○	○					○	○	○	○	○
16	A.F. 67 F	○		○	○	○								
17	N.S. 56 M			○	○	○	○	○						
18	T.M. 29 F	○	○	○	○	○	○							
19	K.M. 36 M				○					○	○	○		
20	S.F. 63 M		○	○	○	○				○	○			○
21	T.M. 67 F		○		○	○	○			○	○	○		○
22	K.N. 67 M		○	○	○	○	○			○	○	○	○	
23	K.O. 32 M	○	○	○	○	○		○			○	○		○
24	J.S. 30 M	○	○							○	○	○	○	

※基底膜にも好酸球が認められたもの。

表5. 肺の組織学的変化の程度を表わす score とその分布

肺胞細気管支領域				区域気管支粘膜			
群	score	症例数		群	score	症例数	
A ₁	1	3	n = 13	B ₁	1	0	n = 13
	2	2			2	0	
	3	5			3	3	
	4	3			4	10	
A ₂	5	5	n = 7	B ₂	5	5	n = 6
	6	1			6	1	
	7	1					
	8	0					

連について検討した。

4) 沈降抗体

Longbottom, Pepys らの方法³⁾に準じ, Ouchterlony 法による免疫拡散法により, 5 倍に濃縮した患者血清でカンジダに対する沈降抗体を検索した。

5) 血清 IgE 値

RIST 法 (Pharmacia) により測定した。

6) 肺機能検査

肺機能検査としては FVC, FEV_{1.0}%, MMF¹⁷⁾, $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$, V₅₀/V₂₅ の 6 項目を選んでおこなった。性別, 年齢, 身長による差をなくするため, FEV_{1.0}% と V₅₀/V₂₅ 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¹⁸⁾を用いて, 予測値に対する % で表わした。

成 績

第 1 節 気管支喘息患者における肺の組織学的検討

24 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を表 4 に示した。

肺胞の拡張像は 20 例中 5 例 (25%) にみられた。比較的高度な肺胞への macrophage の脱落 (写真 1) は 8 例 (40%) に, 好酸球の出現も 8 例 (40%) にみられた。肺胞上皮の腫大傾向 (写真 2) は 11 例 (55%) に, 胞隔の肥厚は 17 例 (85%) に, また胞隔への単核球浸潤 (写真 3) は 13 例 (65%) にみられた。胞隔への好酸球の浸潤は 4 例 (20%) にみられた。細気管支腔内には著変を認めなかつたが, 細気管支周囲への単核球浸潤 (写真 4) が 6 例 (30%) に認められた。

以上を要約すれば, 気管支喘息症例の肺胞細気管支領域における病理組織学的所見では, 胞隔炎の像を呈するものが多く, macrophage や好酸球の肺胞内への脱落も比較的高頻度の高い所見であった。また, 細気管支周囲炎の存在も, 低頻度ながら注目される所見であった。

一方, 気管支壁の組織所見では, 上皮の杯細胞化は 19 例中 12 例 (63.2%) (写真 5), 基底膜の肥厚は 17 例 (89.5%) (写真 6), 粘膜固有層への単核球の浸潤は 19 例 (100%), 好酸球の浸潤は 15 例 (78.9%) にみられた。また筋層の肥厚は 12 例 (63.2%) と高率にみられたが, 粘膜下の血管拡張像は 5 例 (26.3%) と比較的低率であった。その他, 好酸球の基底膜通過所見 (写真 7), 基底膜幅の不規則性などが認められた。粘液腺はほとんどの気管支壁組織片に採取されていなかったため, 観察不能であった。

第 1 項 年齢別, 発症年齢別による検討
組織学的変化を年齢別に検討すると, 肺胞細気管支領域の組織学的変化も気管支壁の組織学的変化も, 20~39 才と 60~69 才までの年齢層でやや強い傾向が示された。この傾向は特に肺胞細気管支領域に強かった (図 1)。すなわち, 20 才代の症例においても肺胞細気管支領域や気管支粘膜の組織学的変化が認められることが判明した。

発症年齢別にみると, 全般的には発症年齢とともに組織変化が増強する傾向がみられたが,

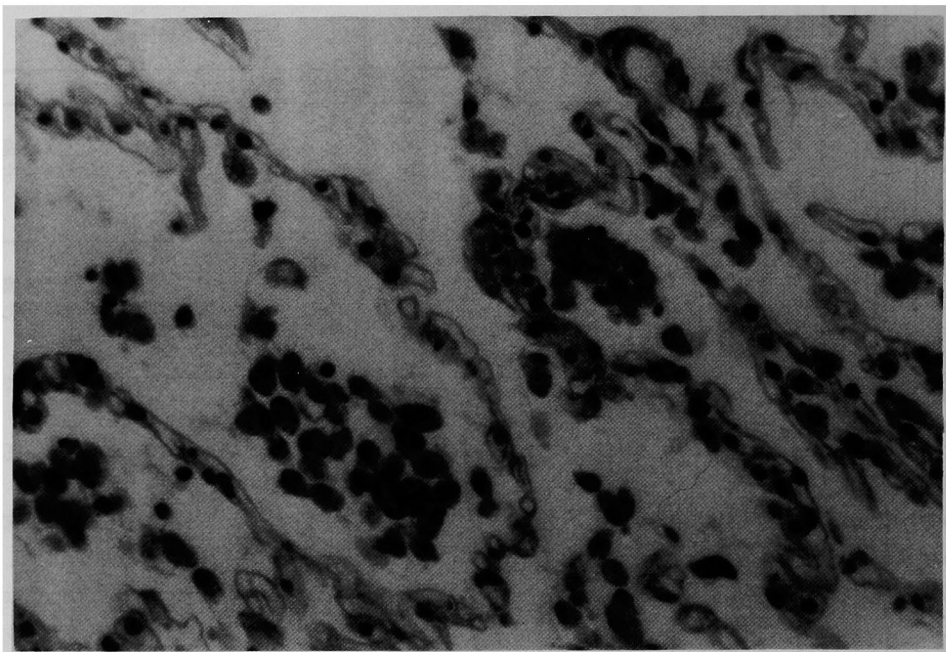


写真1. 肺胞内への macrophage の脱落. (HE stain×400)

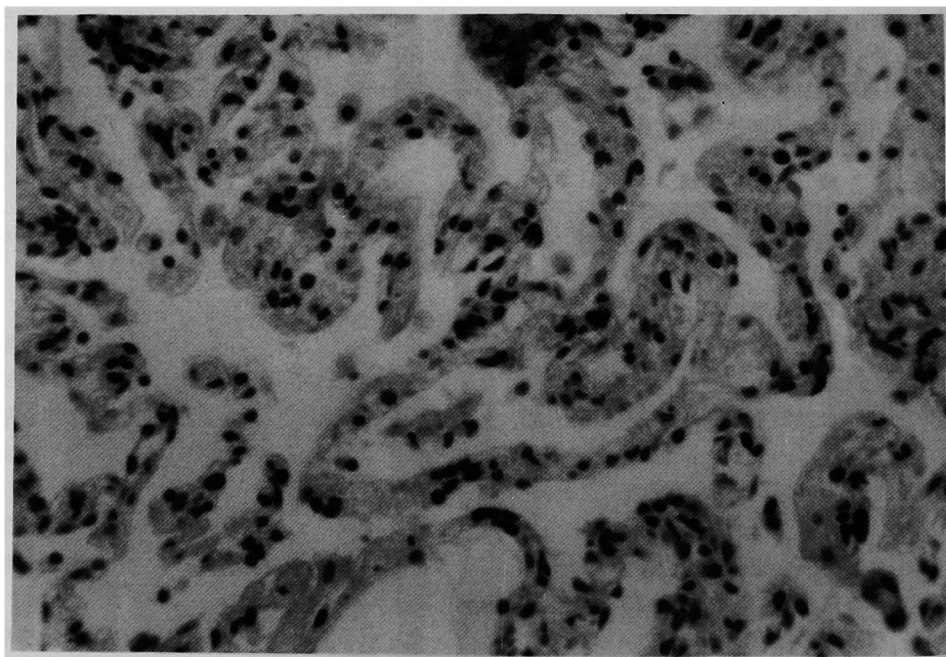


写真2. 肺胞上皮の腫大傾向がみられる. (HE stain×400)

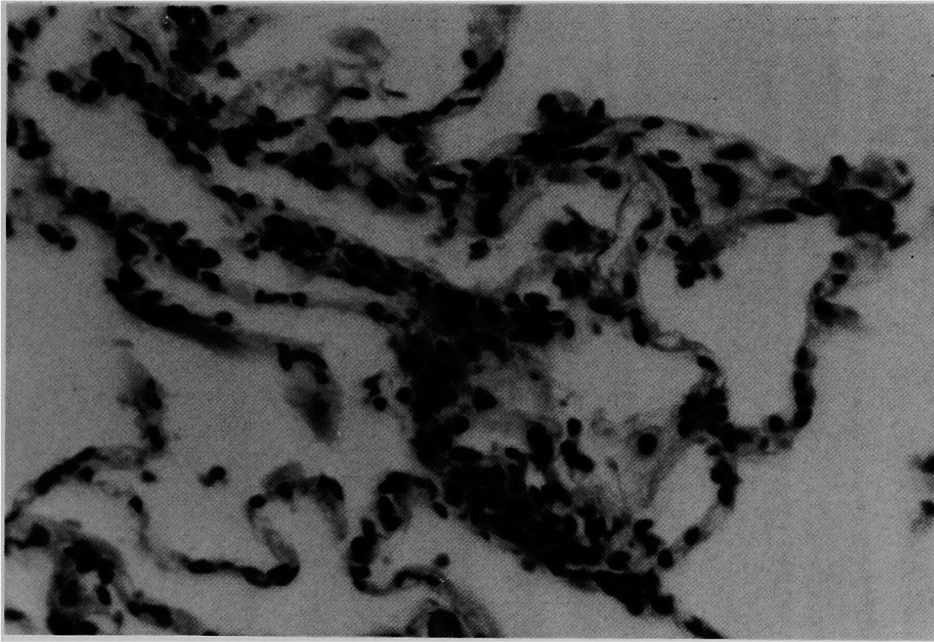


写真3．胞隔への単核球浸潤。胞隔の肥厚はあまり著明ではない。(HE stain×400)

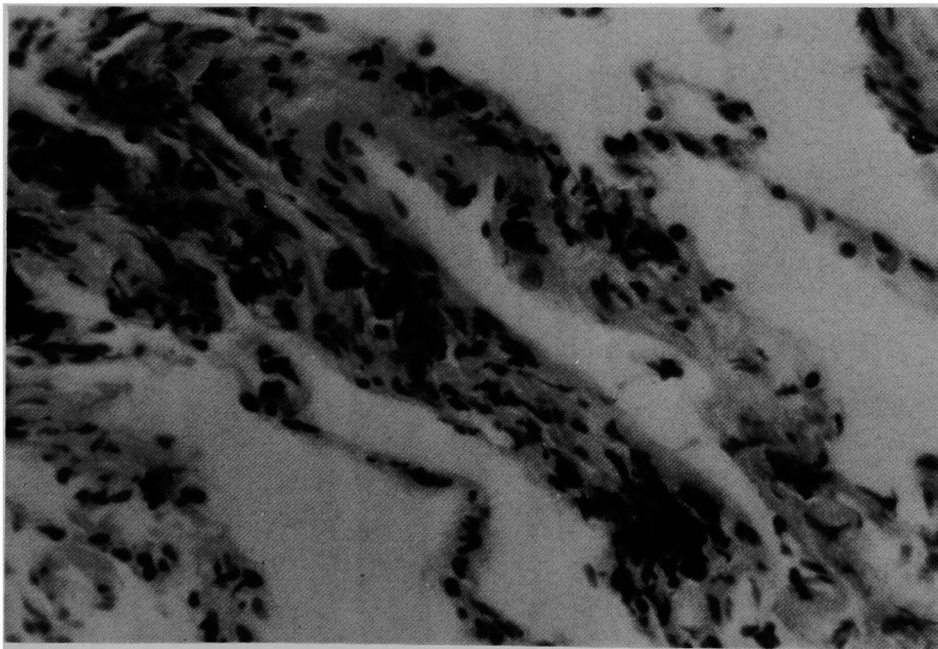


写真4．細気管支周囲への単核球浸潤。一部に炭粉の沈着がみられる。(HE stain×600)

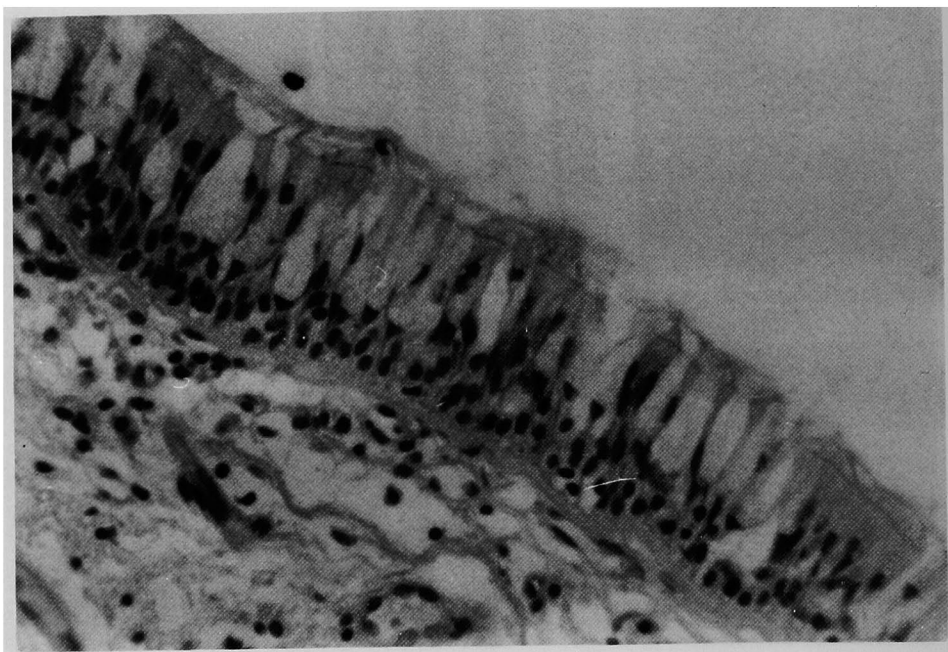


写真5. 上皮の杯細胞化が著しい。(HE stain×400)

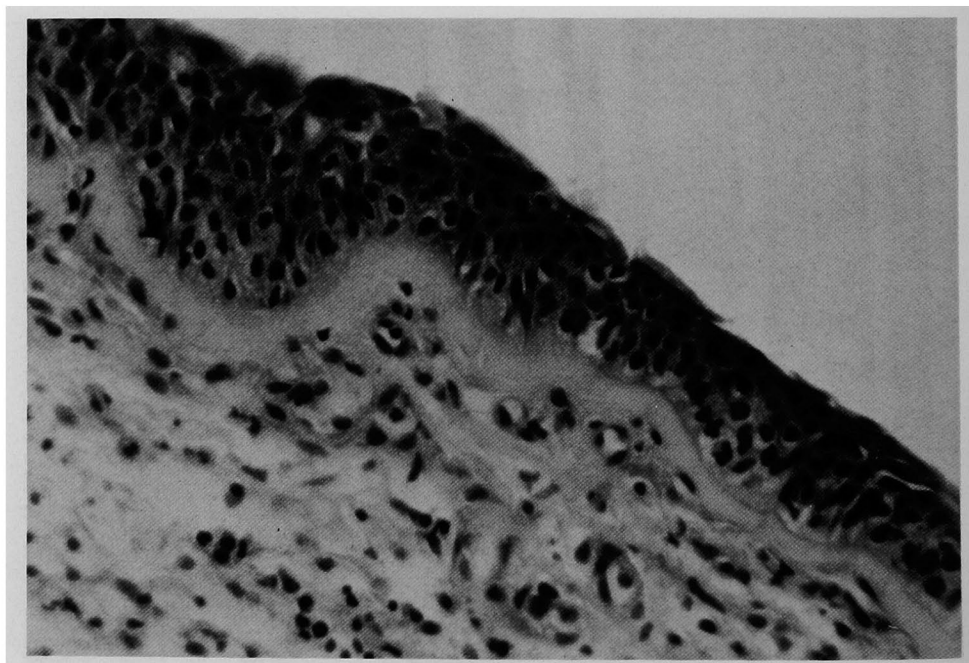


写真6. 基底膜の肥厚。(HE stain×400)

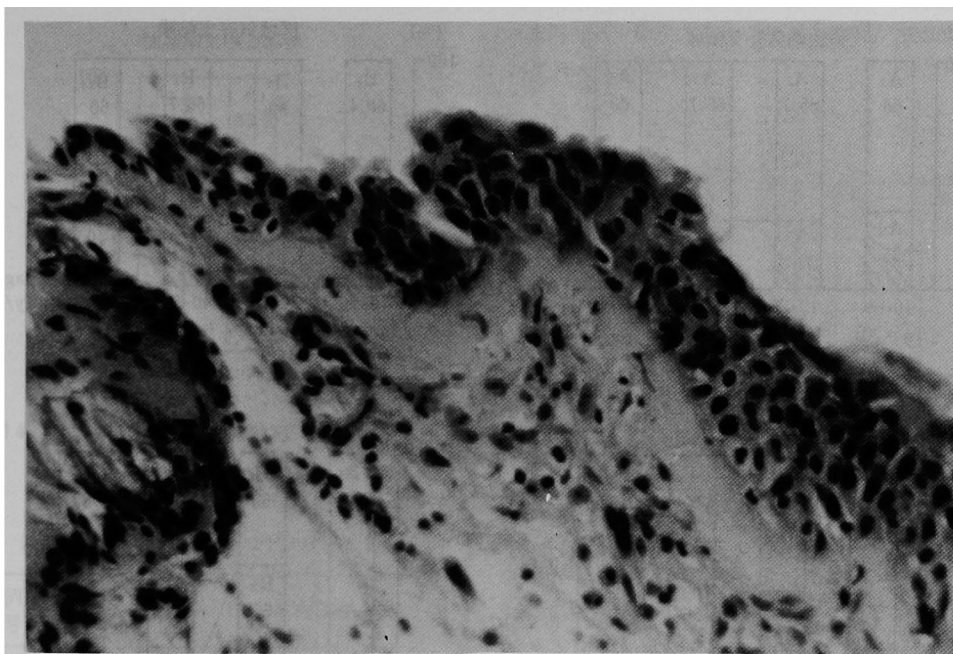


写真7. 好酸球の基底膜通過所見. (HE stain×400)

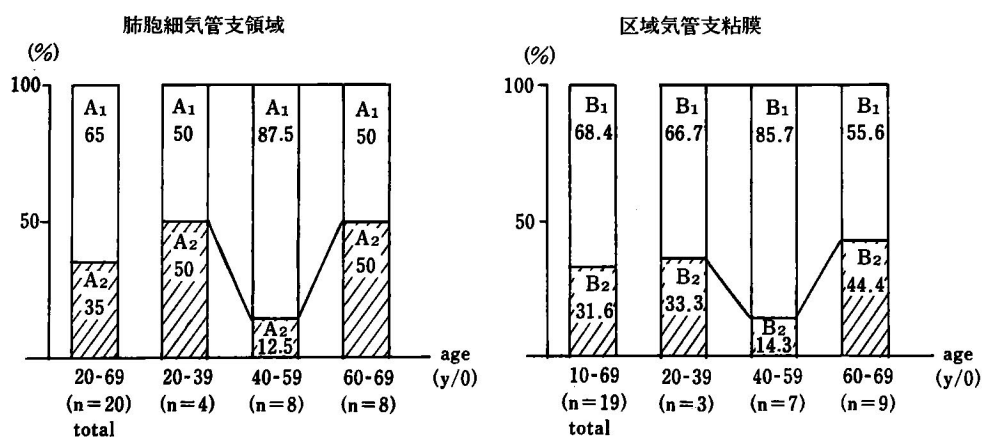


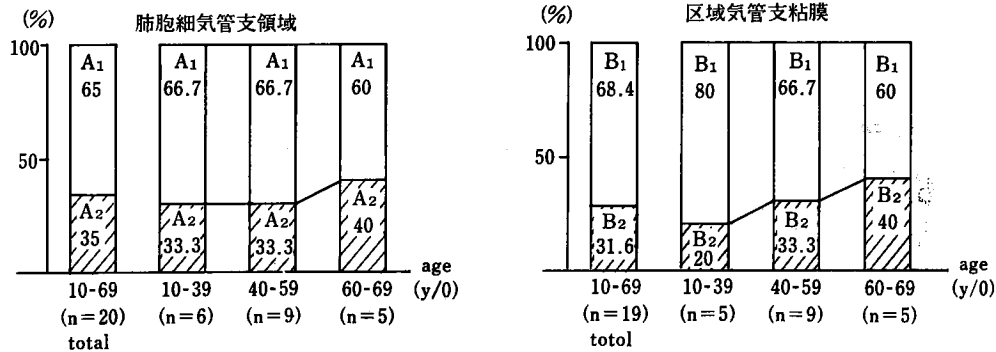
図1. 年齢(生検時)別にみた肺組織変化

特に60才台の発症例において、その組織変化は他の年齢層に比べやや高度であった(図2-1)。罹病年数別にみると、肺胞細気管支領域では罹病年数5～9年の群に、また、気管支粘膜組織では1～4年の群に組織変化の強い症例が最も多くみられたが、罹病年数と組織変化との間に一定の傾向は見出せなかった(図2-2)。

第2項 男女別による検討

男女別に検討すると、肺胞細気管支領域では、女性に比べ男性で組織変化がやや強い傾向がみられた。また気管支壁における変化は、男女差がほとんどみられなかった(図3)。男7例について喫煙の有無により肺胞細気管支領域の組織変化を調べると、むしろ喫煙しない群に組織変

(1)発症年齢別にみた肺組織変化



(2)罹病年数別にみた肺組織変化

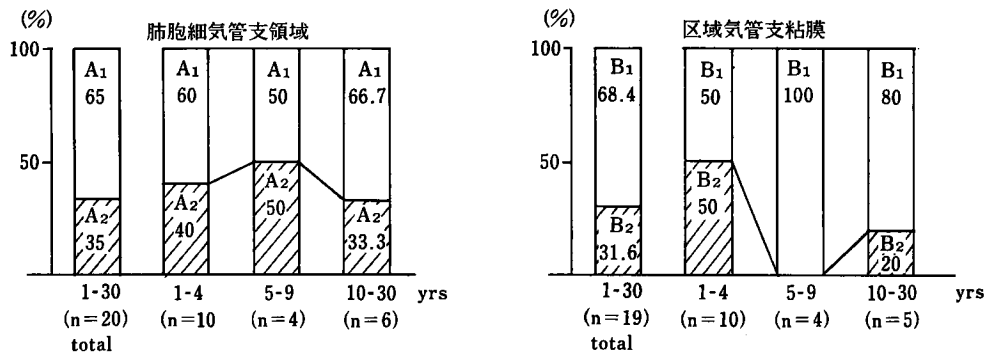


図 2. 発症年齢別, 罹病年数別にみた肺組織変化

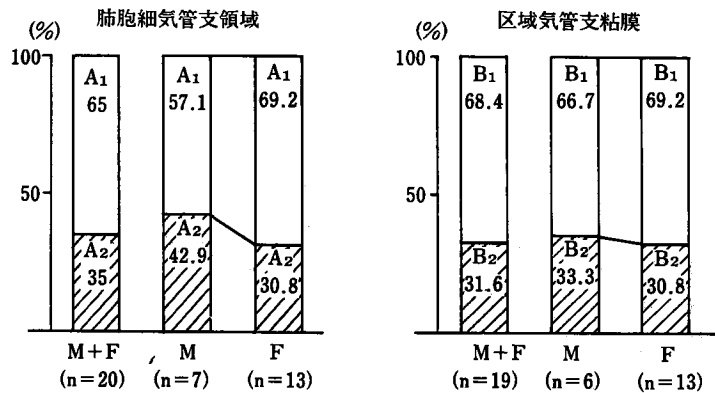


図 3. 男女別にみた肺組織変化

化の強い例が多く, 上述の男女差は喫煙にもとずくものではないと考えられた(図 4).

第 3 項 PPD に対する皮内反応による検討

気管支喘息症例で PPD 皮内反応を施行した 17 例のうち, 陽性は 12 例(70.6%)であった(表 6). PPD 皮内反応と肺組織所見との関連をみると,

PPD 皮内反応が陽性を示した群では肺胞細気管支領域の組織変化の強い症例が 5 例(45.5%)を占め, PPD 皮内反応陰性群では全例が肺胞細気管支領域の組織変化の弱い例であった. 気管支粘膜の組織変化との関連をみると, 皮内反応陽性群の方が陰性群よりも気管支粘膜の組織変化の強い

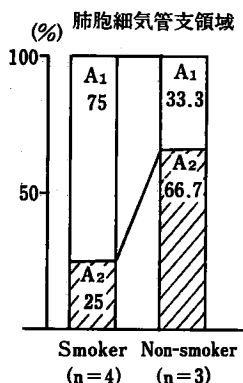


図4. 喫煙の有無による肺組織変化(男7例)

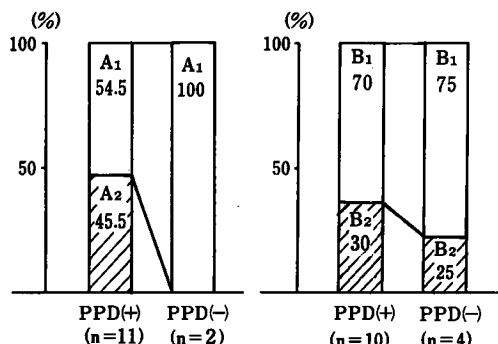


図5. PPDに対する皮内反応と肺組織変化との関連

表6. 気管支喘息症例のPPD皮内反応

症例番号	氏名	年齢	性別	PPD皮内反応	判定
1	T.Y.	52	F	0×0/4×4	(-)
2	T.T.	59	F	—	—
3	T.T.	57	F	—	—
4	T.H.	60	F	—	—
5	T.T.	64	F	—	—
6	F.J.	69	F	0×0/6×7	(-)
7	M.S.	64	F	0×0/9×15	(+)
8	S.T.	46	F	9×9/20×20	(+)
9	K.I.	54	F	4×3/5×5	(-)
10	T.O.	62	F	9×10/17×18	(+)
11	S.D.	61	F	11×11/26×28	(+)
12	K.K.	43	F	—	—
13	T.N.	61	F	0×0/7×12	(-)
14	M.A.	54	F	—	—
15	K.T.	52	M	17×19/47×38	(+)
16	A.F.	67	F	0×0/6×6	(-)
17	N.S.	56	M	12×12/24×25	(+)
18	T.M.	29	F	17×20/47×54	(+)
19	K.M.	36	M	13×12/18×17	(+)
20	S.F.	63	M	8×6/15×12	(+)
21	T.M.	67	F	23×20/50×45	(+)
22	K.N.	67	M	12×12/27×32	(+)
23	K.O.	32	M	6×6/17×14	(+)
24	J.S.	30	M	—	—

第4項 カンジダに対する皮内反応, 沈降抗体による検討

まずカンジダに対する皮内反応を immediate, late, delayed response の3つのタイプに分け, それぞれの肺組織の変化の強さを検討した。肺胞細気管支領域では immediate type の反応を呈する群で組織変化の強い例が最も多く, delayed type の反応を呈する群では強い組織変化を示す症例は認められなかった。一方, 気管支粘膜の組織変化は, どのタイプの皮内反応を呈する群においても, 皮内反応陰性群に比べて高度である傾向がみられた(図6)。

次にカンジダに対する沈降抗体の有無と組織学的変化の強さを検討した。いずれの領域においても, 沈降抗体陽性群の方が陰性群よりも組織変化が高度であった。しかし, 陽性例が3例と少なかったため, カンジダに対する沈降抗体と肺組織変化との関連については今後の検討を要するものと考えられる(図7)。

第5項 末梢血液像との関連

末梢血好酸球百分率と肺の組織学的変化との関連を検討した。肺胞細気管支領域および気管支粘膜のいずれにおいても, 組織変化の強い群に末梢血好酸球増加がやや高度であった(図8)。また, 各領域における組織への好酸球浸潤の有無により検討すると, 組織への好酸球浸潤が認められた症例群において, 末梢血好酸球増加が

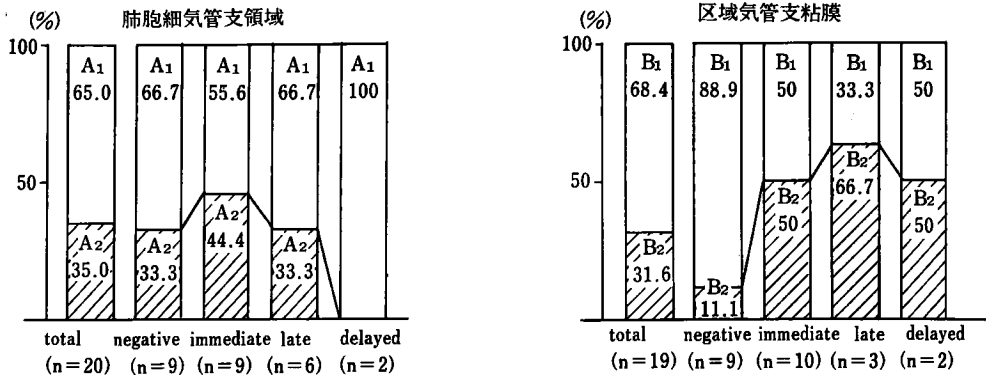


図 6. カンジダに対する皮内反応のタイプと肺組織変化との関連

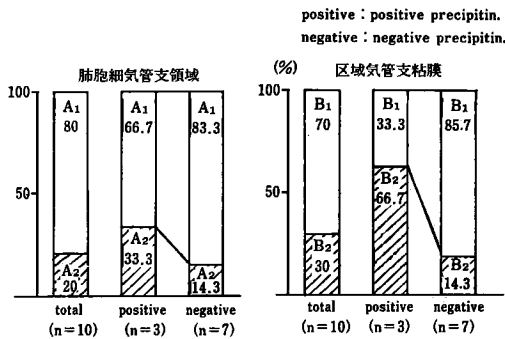


図 7. カンジダに対する沈降抗体の有無と肺組織変化との関連

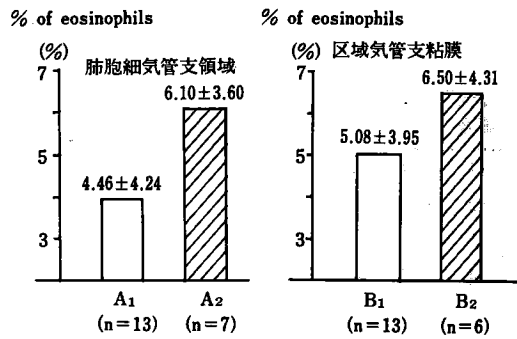


図 8. 末梢血好酸球百分率と肺の組織学的変化との関連

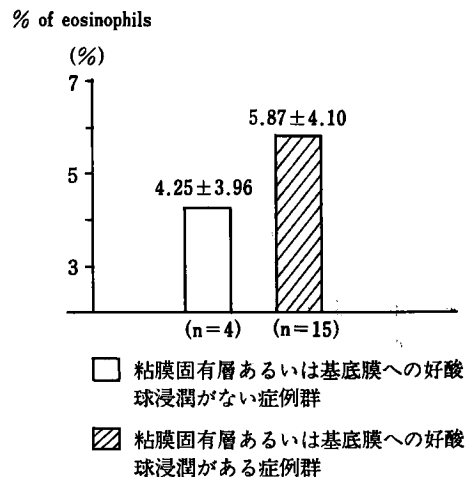
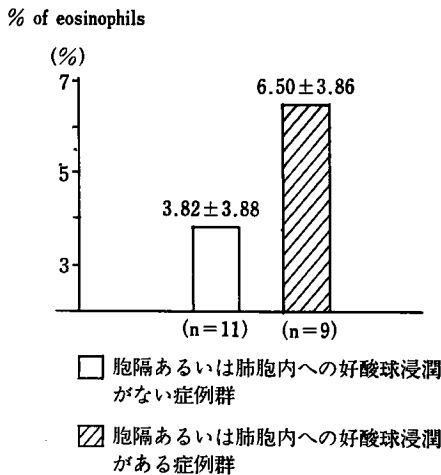


図 9. 末梢血好酸球百分率と肺組織における好酸球浸潤との関連

認められた(図9)。ステロイド使用の有無により末梢血好酸球百分率を検討してみると、ステロイド使用群で平均 $5.6 \pm 5.0\%$ 、ステロイド非使用群で $5.2 \pm 3.0\%$ で、両者間に有意の差はみられなかった。また、いずれの領域においても、ステロイド使用による好酸球浸潤の抑制は認められなかった(図10)。

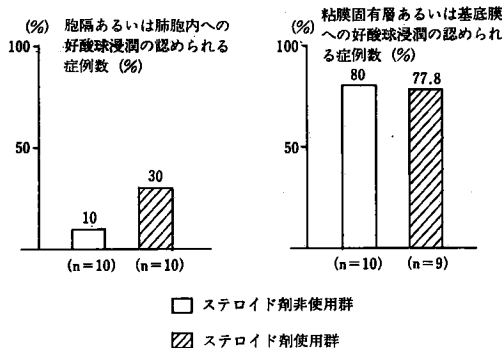
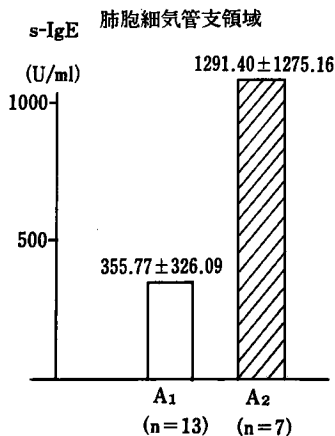


図10. ステロイド剤使用の有無と肺への好酸球浸潤との関連

第6項 血清IgE値との関連

血清IgE値と組織変化との関連を検討すると、肺胞細気管支領域では組織変化の強い群(A₂)で血清IgE値の平均は1291u/mlと、組織変化の軽度な群(A₁)の平均355u/mlに比べ有意に高値を示し、組織変化との関連が示された。一方、気管支粘膜では、組織変化の強さにより血清IgE値には有意の差が認められなかった(図11)。



肺組織への好酸球浸潤と血清IgE値との関連をみると、いずれの領域においても、組織への好酸球浸潤の認められる群では、認められない群よりも血清IgE値の平均は高値を示した(図12)。すなわち、肺胞細気管支領域の組織学的

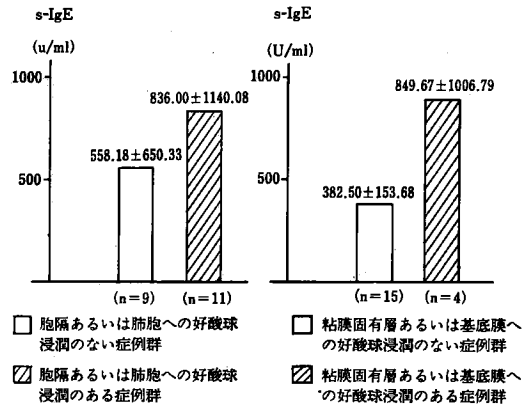


図12. 血清IgE値と肺組織への好酸球浸潤との関連

変化と血清IgE値との関連および好酸球の肺組織への浸潤と血清IgEレベルとの関連がある程度示唆された。

第7項 胸部レントゲン所見との関連

胸部単純レ線における微細粒状陰影は、主として肺胞内病変あるいは間質性病変を表現するといわれている¹⁹⁾。そこで、肺胞細気管支領域の組織学的変化を、胸部単純レ線上の微細粒状陰影の有無との関連において検討した。胸部単

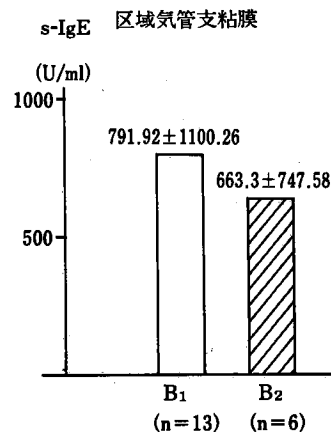


図11. 血清IgE値と肺の組織学的変化との関連

純レ線で微細粒状陰影を呈したものは対象24例中14例(70%)であった。肺胞細気管支領域の個々の組織所見と陰影の有無とを対比してみると、胞隔への単核球浸潤、細気管支周囲への単核球浸潤、胞隔の肥厚などの認められる症例では胸部レ線上微細粒状影を示す頻度が高く、これらの組織所見を反映して、胸部レ線上で微細粒状影が構成されるものと推察された。しかし、肺胞へのmacrophageや好酸球の脱落とレントゲン所見との関連はみられなかった(図13)。

を比較すると、予測値に対する%はいずれの群も、 $\dot{V}_{25}$ の方が $\dot{V}_{50}$ よりも低い傾向を示した。 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ は、気管支粘膜の組織変化の強い群(B_2)のみが正常域に入り、他の群はすべて3.0以上を示した。すなわち、対象喘息症例は、無症状期においても軽度の閉塞性換気障害を呈し、末梢気道、あるいは低肺気量位における流量低下が著しく、組織変化との関連でみた場合には、上記の諸測定値は気管支粘膜の組織変化の強い群で最も低値を示し、次いで肺胞細気管支領域の組織変化

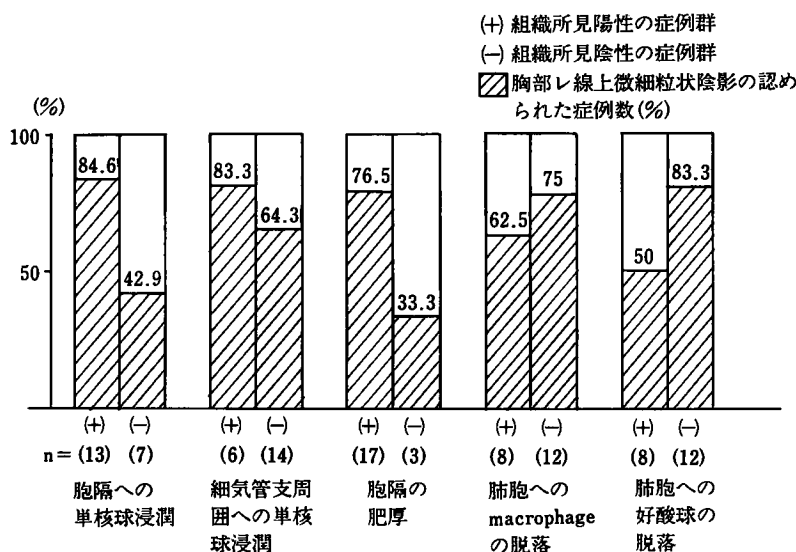


図13. 肺胞細気管支領域の各組織所見の有無と胸部単純レ線像における微細粒状陰影との関連

第8項 肺機能検査との関連

肺機能検査と肺の組織学的変化とを比較検討した。FVCは気管支粘膜の組織変化の強い群(B_2)で平均79.8%と軽度の低下がみられたが、 A_1 , A_2 , B_2 群の平均値はいずれも80%以上の正常域にあった。FEV1.0%はすべての群で70%以下で、各群ともに閉塞性換気障害の存在を示したが、特に気管支粘膜の組織変化の強い群(B_2)で平均値56.5%と最も低い値を示した。MMF, $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$ を組織変化との関連でみると、各測定値はいずれの群においても予測値の50%以下の低値を示し、気管支粘膜の組織変化の強い群(B_2)が最も低値を示す傾向にあった。 $\dot{V}_{50}$ と $\dot{V}_{25}$

の強い群が低値を示した(図14)。

第2節 過敏性肺臓炎患者における肺の組織学的検討

対象とした過敏性肺臓炎患者の肺の組織学的所見を、以下症例ごとに述べる。各症例の初診時の臨床像は表7に示した。

症例1. 50才, 男. 主訴: 乾性咳嗽, 労作時呼吸困難。カンジダに対する皮内反応はlate typeとdelayed typeを示し、血清中にカンジダに対する沈降抗体が証明された。 $\times 10^2$ のカンジダ抗原液0.5mlの吸入誘発試験により、吸入後6時間頃より咳、発熱などの症状が出現し始め、FVCも減少し、6時間から24時間にかけて末梢血白血

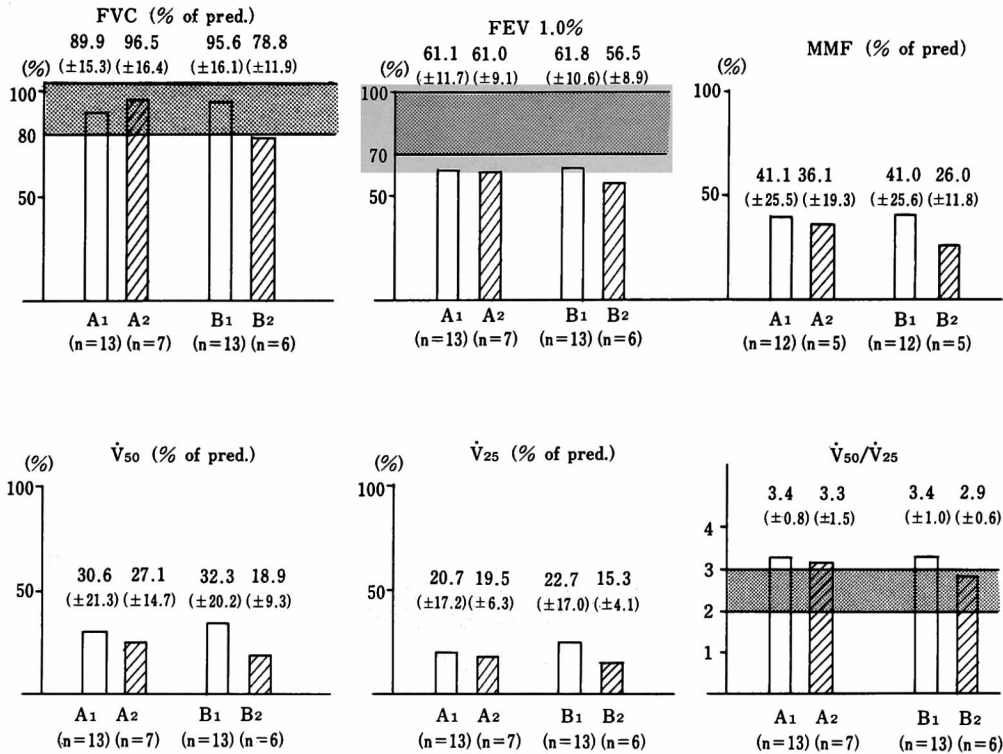


図14. 肺機能検査成績と肺組織変化との関連

表 7. 過敏性肺臓炎症例 5 例の初診時臨床像

症 例	年 令	性 別	カンジダ に対する 皮内反応	カンジダ に対する 沈降抗体	末梢血白 血球数 (cells/mm ³)	末梢血好 酸球数 (%)	血清IgE値 (u/ml)	原因 抗原	胸部単純レ 線像におけ る微細粒状 陰影の有無
No.1. M.T.	50	M	late, delayed	(+)	7,300	4	160	カンジダ	(+)
2. Y.S.	41	M	(-)	(-)	6,700	16	620	不明	(+)
3. K.F.	34	F	(-)	(-)	10,400	1	170	不明	(+)
4. S.F.	39	F	delayed	(-)	4,800	2	60	不明	(+)
5. T.K.	35	F	immediate	(-)	13,700	3	150	不明	(+)

球数の増加と好中球数の増加が認められたため、カンジダを本症の抗原と同定した。初診の約50日後に生検をおこなった。生検組織所見：呼吸細気管支周囲に軽度のリンパ球の浸潤がみられたが、肺実質における granuloma の形成や胞隔への炎症細胞の浸潤は認められなかった。肺胞内への macrophage の脱落が著明であった。気管支粘膜では、基底膜の軽度の肥厚以外には変

化はみられなかった。

症例 2. 41才, 男。主訴：咳嗽, 体動時息切れ。初診の約60日後に生検をおこなった。生検組織所見：胞隔の肥厚が局所的に認められた。同部では軽度の炎症細胞と好酸球の浸潤がみられ、毛細血管の増生、浮腫なども認められた(写真8)。一部に肺胞の拡張がみられ、肺胞内への macrophage の脱落は著明ではなかった。気管

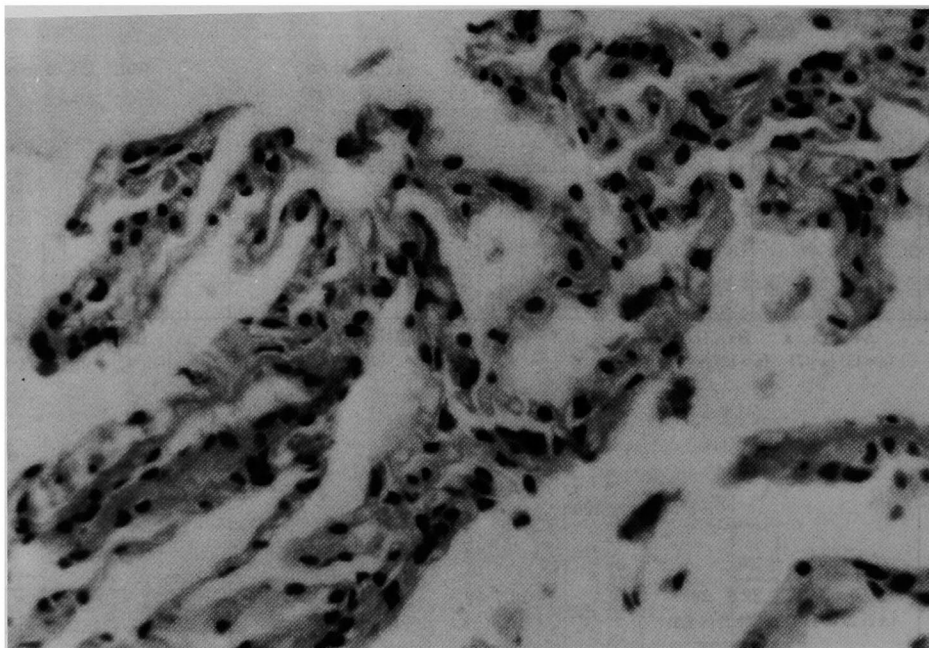


写真8. 胞隔への細胞浸潤。一部に浮腫をともなった胞隔の肥厚がみられる。
(HE stain × 400)

支壁では、基底膜の肥厚と粘膜固有層へのかなり著明なリンパ球の浸潤がみられた。

症例3. 34才、女。主訴：乾性咳嗽、体動時息切れ。初診の約6ヶ月後に生検をおこなった。生検組織所見：細気管支壁に軽度の水腫性の肥厚が認められたが、^{*} alveolitisの像は認められなかった。気管支壁では、粘膜上皮の分泌亢進像、基底膜の幅の不規則性、粘膜固有層へのリンパ球、好酸球などの軽度の浸潤が認められた。

症例4. 39才、女。主訴：乾性咳嗽、労作時呼吸困難。カンジダに対して delayed type の皮内反応を示した。初診の約50日後に生検をおこなった。生検組織所見：細気管支周囲に著明な granulomatous change が認められ、その中心部に Langhans 型の巨細胞が散見され、周辺にはリンパ球を主体として、epithelioid cell, macrophage などの細胞浸潤が著明であったが、好中球や好酸球はほとんど認められなかった（写真9）。全体に胞隔の肥厚と胞隔への単核球の浸潤が著明で、それは granulomatous change の周辺の胞隔において特に強かった。肺胞内には

多数の macrophage の脱落が認められた。気管支壁では、上皮の杯細胞化と粘膜固有層への中等度のリンパ球、好酸球の浸潤が認められた。

症例5. 35才、女。主訴：労作時呼吸困難。カンジダに対する皮内皮応は immediate type を示した。初診の8日後に生検を施行した。生検組織所見：大部分の胞隔が肥厚し、胞隔へのリンパ球主体の単核球の浸潤が認められた（写真10）。また、一部の胞隔では炎症細胞浸潤が巣状を呈し、そこではリンパ球以外に好中球や好酸球も少数ながら認められた。細気管支周囲へのリンパ球を主体とした単核球の浸潤もかなり著明であった。細気管支周囲への単核球の浸潤も認められた。granuloma の形成は認められなかったが、一部の肺胞には胞隔から出芽状あるいは舌状に膨出した構造物がみられ、その内部には線維芽細胞の増生がみられた。この構造物は Masson body と考えられた²⁰⁾²¹⁾（写真11）。

以上述べた過敏性肺臓炎の肺胞細気管支領域の組織所見を喘息肺と比較すると、まず、胞隔の肥厚と胞隔への細胞浸潤は前者においてより

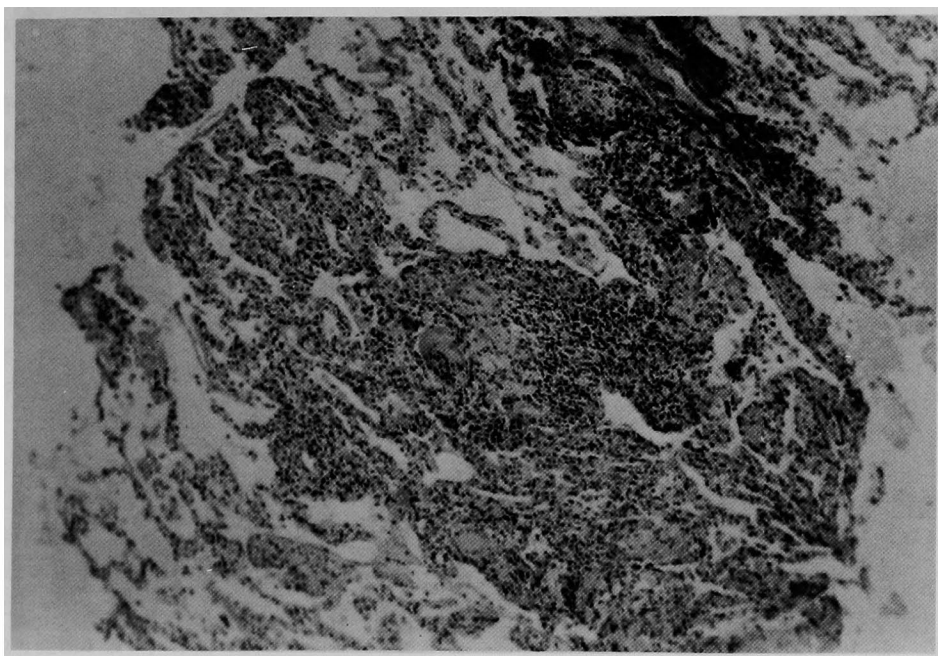


写真9, Granulomatous change. 中心部に巨細胞がみられ, 周辺には細胞浸潤が著しい(HE stain $\times 100$)

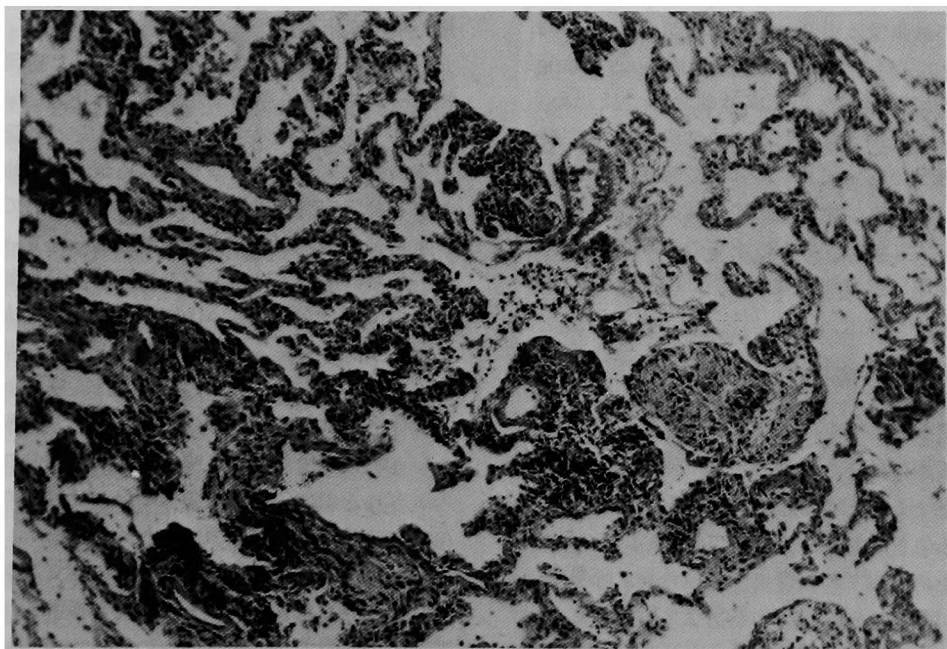


写真10. 著明な胞隔肥厚と単核球浸潤がみられる。(HE stain $\times 100$)

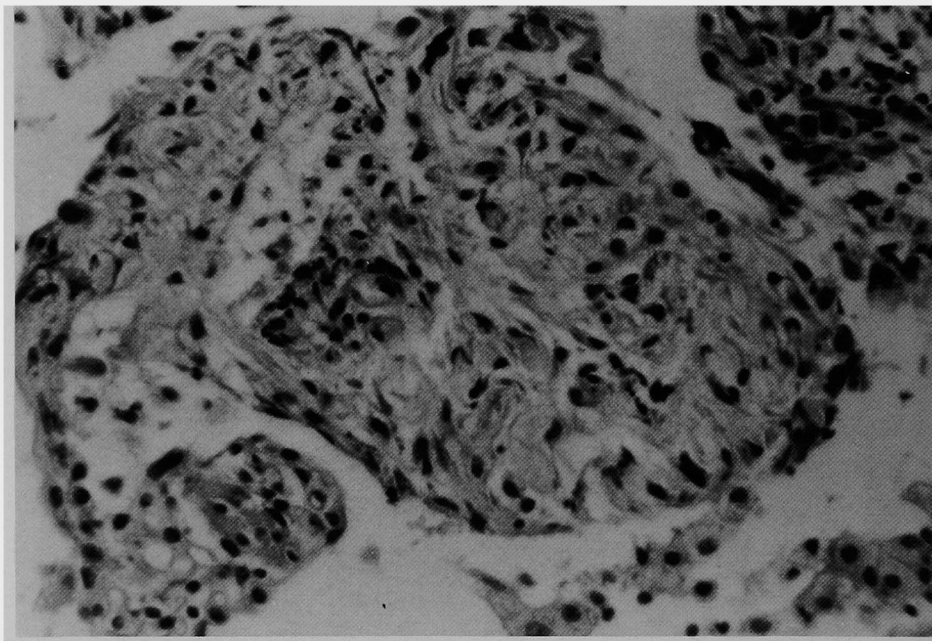


写真11. Masson body. 肺胞内へ出芽状の構造物がみられ、内部には線維芽細胞の増生がみられる。(HE stain $\times 400$)

顕著であり、肺胞内への macrophage の脱落も過敏性肺臓炎においてより著しく認められた。肺胞の拡張像は両者において差がなく、いずれも部分的で軽度であった。granulomatous change や Masson body の形成は喘息肺では認められず、また細気管支周囲への細胞浸潤は、過敏性肺臓炎においてより高頻度で著明であった。一方、気管支粘膜の組織変化は過敏性肺臓炎においてより弱く、ことに上皮の杯細胞化と基底膜の肥厚は過敏性肺臓炎症例にはほとんど認められなかった。

総括ならびに考案

従来気管支喘息は、気道の攣縮によって生ずる呼吸困難発作を特徴とする、機能的要素の強い疾患であると考えられている¹⁾。その攣縮部位は小気管支および大気管支²²⁾、あるいは径1.0 mm以上のすべての気管支²³⁾といわれ、呼吸困難発作が強いほど筋組織の豊富な太い気管支に攣縮がおこっているものと考えられている²⁴⁾。一方、呼吸困難発作そのものを表わす形態像につ

いては、無江²⁵⁾は気管支平滑筋の収縮にもとづく気道攣縮像であるとし、須藤²⁶⁾も気管支痙縮像と粘液産生亢進像とをあげている。

しかし、これらの気管支を中心とした病理組織像は剖検例から得られた所見であり、しかもその多くは喘息死の症例である。また、気管支の組織像があまりにも多彩なためか、喘息肺における肺胞細気管支領域の組織所見については、ほとんどの報告例でわずかししか触れられていない。著者は本論文において、緩解期の喘息症例の生検肺で、胞隔あるいは細気管支への単核球の浸潤が認められる症例のあることをある程度明らかにし、またそれらの症例では、胸部単純レ線像で微細粒状陰影が認められることが多いという結果を得た。喘息肺の定型的組織像の1つとされる末梢気腔の拡張像²⁷⁾は、緩解期の対象例では認められたものはきわめて少なく、したがって、この所見の有無そのものが気道攣縮の有無と関連を有している可能性も推察された。喘息の生検例では、肺胞内への macrophage の脱落は過敏性肺臓炎ほど著明な所見ではなかつ

たが、胞隔あるいは肺胞内への好酸球の浸潤は、過敏性肺臓炎に比べるとかなりの頻度で認められ、気管支壁のみならず、肺胞細気管支領域も同時にしばしばともなう感染を含めて、気管支喘息のアレルギー反応の場として関与している可能性が示唆された。これは、肺胞領域への好酸球の浸潤例で血清IgE値が高値を示したことからもうらざけられる。すなわち、気管支喘息における肺胞細気管支領域の胞隔の肥厚や単核球の浸潤などのような過敏性肺臓炎においても観察される組織学的変化と、好酸球の浸潤という所見とは異なった反応様式による可能性があり、特に単核球の浸潤の所見は、喘息の発症機序を解明する上に今後重要な課題となるものと考えられる。

喘息の発症機序としてI型アレルギー以外にIII型アレルギー反応の関与³⁾が示唆されており、特にカンジダによる場合はIII型アレルギーの関与の可能性が強い。今回の組織学的検索では、カンジダが原因であるかどうかは明らかではないにしても、カンジダに対する沈降抗体が陽性を示す症例において、肺胞細気管支領域および気管支壁の組織変化がより高度であったことは、興味ある所見の1つであると考えられる。

また近年注目されているlate onset asthma²⁾については、発症年令別に組織変化を検討した結果、肺胞細気管支領域の組織変化は、各発症年令間にそれほど著明な差は認め難かったが、区域気管支の組織変化は、発症年令が高くなるにつれてより高度となる傾向がみられた。罹病期間との関連では、区域気管支壁の組織変化は罹病期間1～4年の症例で、また肺胞細気管支領域の組織変化は罹病期間5～9年の症例で最も強かった。以上、late onset asthmaでは、区域気管支の組織変化が肺胞細気管支領域の組織変化に先行する可能性が示唆された。しかし罹病期間10年以上の症例ではいずれの組織変化もそれほど高度ではなく、また検査時年令の検討では比較的若年層でもかなりの組織変化がみられることなど、今回の検討症例にかなり偏りがある可能性もあり、今後の検討が必要であると考えられる。

肺組織変化と呼吸機能検査値との比較では、

FEV_{1.0}%はA₁, A₂, B₁, B₂の4群とも軽度の低下を示したにすぎなかったが、MMF, $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$ などは4群とも著明な低下を示し、末梢気道の組織変化の強さと、末梢気道を検知するこれらの肺機能検査の測定値との間に一定の関連は見出せなかった。しかし、肺機能検査のいずれの測定項目においても、気管支壁の組織変化の強いB₂が最も低値を示したことは、少なくとも、無症状期気管支喘息の換気機能障害には気管支病変がより強く関与していることを示していると考えられる。

過敏性肺臓炎はfarmer's lung⁷⁾⁸⁾, mashroom worker's lung, bird breeder's lung⁹⁾など、従来ある特殊な環境のもとに発症する症例が多くみられているが、最近ではむしろ特殊な環境条件をもたず、散発性にみられる傾向がある。この疾患は種々の吸入抗原により肺胞およびその周辺組織に病変が惹起される疾患である。この吸入抗原に対する反応型式については、従来よりIII型のアルサス型反応⁴⁾⁵⁾⁶⁾が最も重要視されているが、その他、IV型の遅延型反応¹⁰⁾¹¹⁾の存在が注目され、一部ではI型の即時型反応¹²⁾¹³⁾、あるいはII型のcytotoxicあるいはcytolyticな反応³⁾などの関与も検討されている。

この過敏性肺臓炎の組織像については、山中²⁸⁾は80例の症例においてgranulomaは81%にみられ、そのうち42%にMasson bodyの形成が認められたとして、granulomaとalveolitis以外にMasson bodyも過敏性肺臓炎の病理組織診断上重要な役割をはたすと述べている。今回の対象例では、granuloma, Masson bodyともおのおの1例にしか認められなかったが、これらの2例はいずれも沈降抗体が証明されず、抗原も同定できなかったため、既往歴、臨床症状とともに、肺生検によりこれらの所見が得られたことで診断が確定した。また、山中²⁸⁾はgranulomaの性状に言及し、発症から生検までの期間が1～2ヶ月の場合には、類上皮細胞が密でgranulomaとしていきのよいものが多く、2～4ヶ月の場合は類上皮細胞が萎縮消失し、多核巨細胞のみ認められるものが多いと報告している。対象例にみられたgranulomaは、中心部で多核巨細胞が主体を占めたが、類上皮細胞もわずか

ではあるが認められた。本例は発症から2ヶ月余り(80日目)の生検であったため、類上皮細胞がなお残存していたものと思われる。また Masson body の認められた症例は初診後8日目に生検をおこなったが、発作よりの期間が短かったため granuloma の形成が認められなかったとも考えられる。

過敏性肺臓炎の発症機序の解明は、抗原の検索とともに今後の重要な課題であると考えられる。

結 語

経気管支鏡的に肺生検と気管支粘膜生検をおこなうことにより、気管支喘息および過敏性肺臓炎患者の組織学的検討をおこない、以下の結果を得た。

1. 喘息肺の組織像では、従来から知られている気管支壁の変化以外に、胞隔の肥厚と胞隔および細気管支周囲への単核球の浸潤などが観察された。
2. 気管支喘息の肺組織変化と臨床像とを比較検討した結果、肺胞細気管支領域の組織変化と

比較的強い関係を有する要素は、年令、カンジダに対する即時型の皮内反応、カンジダに対する沈降抗体、血清IgE値、胸部レ線上の微細粒状影などであり、区域気管支壁の組織変化と関連を有する要素は、発症年令とカンジダに対するあらゆるタイプの皮内皮応であった。呼吸機能検査では、FVC、FEV_{1.0}%, MMF、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ のいずれも気管支壁の組織変化の強い群で最も低い値を示した。

3. 過敏性肺臓炎症例5例のうち、1例に granulomatous change、1例に Masson body、3例に alveolitis が認められ、4例に細気管支周囲炎がみられた。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました木村郁郎教授に深謝いたします。さらに直接ご指導、ご教示いただいた谷崎勝朗講師に深謝いたします。

なお本論文の要旨は、第29回日本アレルギー学会総会(昭和54年9月27日)において発表した。

文 献

1. American thoracic society: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 85, 762—769, 1962.
2. Molina, C., Brun, T., Conlet, G. and Delage, J.: Immunopathology of the bronchial mucosa in "late onset" asthma. *Clin. Allergy*. 7, 137—145, 1977.
3. 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.
4. Park, B. H. and Good, R. A.: Principles of Modern Immunology. In *Basic and clinical*, Lea & Febiger, PP. 412—422, 1974.
5. Wenzel, F. J., Emanuel, D. A. and Gray, R. L.: Immunofluorescent studies in patients with farmer's lung. *J. Allergy*. 48, 224—229, 1971.
6. Galdwell, J. R., Pearce, D. E., Spencer, C., Leder, R. and Waldman, R. H.: Immunologic mechanisms in hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 52, 225—230, 1973.
7. Pepys, J., Riddell, R. W., Citron, K. M. and Clayton, Y. M.: Precipitins against extracts of hay and moulds in the serum of patients with farmer's lung, aspergillosis, asthma and sarcoidosis. *Thorax*. 17, 336—374, 1962.
8. Emanuel, D. A., Wenzel, F. J., Bowerman, C. I. and Lawton, B. R.: Farmer's lung - clinical, pathologic and immunologic study of twentyfour patients. *Am. J. Med.* 37, 392—401, 1964.

9. Fink, J. N., Sosman, A. J., Barboriak, J. J., Schluter, D. P. and Holmes, R. A.: Pigeon breeder's disease. A clinical study of a hyperseusiticity pneumonitis. *Ann. Intern. Med.* **68**, 1205—1219, 1968.
10. Emanuel, D. A. and Wenzel, F. J.: Clinical studies of farmer's lung (Symposium on Farmer's lung). *N-Y. State. J. Med.* **65**, 3027—3032, 1965.
11. Hansen, P. J. and Penny, R.: Pigeon breeder's disease: Study of the cell mediated immune response to pigeon antigen by the lymphocyte culture technique. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **47**, 498—507, 1974.
12. Hargreave, E. E. and Pepys, J.: Allergic respiratory reactions in bird fanciers provoked by allergen inhalation provocation test. *J. Allergy Clin. Immunol.* **50**, 157—173, 1972.
13. Warren, C. P. W., Cherniak, R. M. and Tse, K. S.: Extrinsic allergic alveolitis from bird exposure. Studies on the immediate hypersensitivity reaction. *Clin. Allergy.* **7**, 303—314, 1977.
14. 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.
15. 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.
16. 野沢幸男, 森川聡, 津端聖美, 平野徹, 小幡八郎, 態野英典, 三浦竜三, 高頭正長, 桑原藤朗, 伊藤慶夫, 近藤有: 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.
17. McFadden, J. R. E. R. and Linden, D. A.: A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. *Am. J. Med.* **52**, 725—737, 1972.
18. 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.
19. 北本治: びまん性散布性陰影の概説. 肺のびまん性散布性陰影, 日本臨床社, 東京 pp. 1—6, 1974.
20. Seal, R. M. E., Hapke, E. J. and Thomas, G. O. with Meek, J. C. and Hayes, M.: The pathology of the acute and chronic stages of farmer's lung. *Thorax* **23**, 469—489, 1968.
21. 藤本輝夫, 松山勉, 森道夫, 藤沢泰憲, 万谷喜, 林明, 則見鶴彦, 武内靖宏, 北本多希幸: 肺癌を疑わせた慢性マツソン体形成肺臓炎. 札幌医誌, **31**, 70—78, 1967.
22. Anderson, W. A. D. and Kissane, J. M.: Bronchial asthma, In *Pathology*, The C. V. Mosby Company, Saint Louis PP. 1086—1087, 1977.
23. Spencer, H.: Bronchial Asthma. In *Pathology of the Lung*, Pergamon Press, Oxford PP. 700—704, 1977.
24. 山中晃: 気管支喘息, 病理形態学的所見. 新内科学大系59A, アレルギーIIa, 中山書店, 東京 PP. 188—195, 1978.
25. 無江昭子: 気管支喘息の病理学的研究——気管支喘息の病理形態像. アレルギー, **20**, 885—902, 1971.
26. 須藤守夫: 気管支喘息の臨床病理学的研究. その2 喘息死亡例の病理面からの検討. アレルギー, **24**, 415—424, 1975.
27. 山中晃, 乾道夫: 気管支喘息の病理. 内科, **15**, 806—827, 1965.
28. 山中晃: 過敏性肺臓炎の病理. 第29回日本アレルギー学会総会記録, シンポジウム〔3〕Hypersensitivity pneumonitis. アレルギー, **28**, 859—860, 1979.

Histological studies of the lung in allergic respiratory responses
Part I. Histological investigations of lung biopsy specimen from patients
with allergic respiratory diseases

Hiroshi HARADA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. I. Kimura)

Histological investigations of lung specimen and bronchial membrane from patients with bronchial asthma and hypersensitivity pneumonitis were performed by the technique of trans-bronchoscopic biopsy. The results are summarized as follows.

- 1) Histological changes such as interstitial and peribronchiolar mononuclear cell infiltration, and septal thickening were observed in lung specimens from patients with bronchial asthma. Histological changes of bronchial membrane were also observed in these cases.
- 2) In patients with bronchial asthma, histological changes in bronchiolar-alveolar regions were closely related to age, positive immediate skin reaction and precipitin to *Candida*, serum IgE level and micronodular shadow on chest X-ray film. The degree of histological changes in segmental bronchus were related to age at onset and positive immediate, late, and delayed skin reaction to *Candida*. Asthmatic patients with marked histological changes in segmental bronchus showed more decreasing ratio of FVC, FEV 1.0%, MMF, $\dot{V}_{50}$ and $\dot{V}_{25}$ than the other cases.
- 3) Granulomatous change in one case and Masson body in another were observed, alveolitis in three and peribronchiolar cell infiltration in four of five patients with hypersensitivity pneumonitis.