

第60回総会特別講演

類上皮細胞肉芽腫形成性肺疾患の病態生理

泉 孝 英

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第2

受付 昭和60年11月25日

The 60th Annual Meeting Special Lecture

PATHOGENESIS OF GRANULOMATOUS LUNG DISEASES

Takateru IZUMI*

(Received for publication November 25, 1985)

Sarcoidosis, chronic beryllium disease and hypersensitivity pneumonitis are diffuse pulmonary diseases characterized by a formation of epithelioid cell granuloma. Bronchoalveolar lavage fluids (BALF) obtained from patients with these diseases exhibited increased lymphocytes and activation of macrophages and lymphocytes. The BALF findings, in addition to previously reported pathological findings, suggest the following concerning the pathogenesis of these diseases. The activation of macrophages stimulates T lymphocytes, which in turn produce various lymphokines. By the action of lymphokines, peripheral blood monocytes are trapped in the lung where they differentiate and proliferate, via macrophages and activated macrophages, into epithelioid cells.

In tuberculosis, BALF findings similar to those in these diseases have also been obtained, suggesting the involvement of a similar mechanism in the pathogenesis of this disease.

Among some problems concerning the pathogenesis of each granulomatous disease, there are two common, important problems. One is that no definitely specific marker has been found in the epithelioid cells. This presents a major obstacle to *in vitro* studies. The other is the developmental mechanism of postgranulomatous fibrosis. Though most of granulomatous lesions regress, some progress to fibrosis. Since fibrosis is clinically the most serious problem, further investigation into this mechanism is needed.

はじめに

肉芽腫 granuloma とは, “主として単核細胞系の白血球の集積と増殖によって特徴づけられる慢性の炎症反応” と定義される病変である (Warren, 1976¹⁾)。肉芽

腫病変は、成立機序から感染性肉芽腫／過敏性肉芽腫と異物性肉芽腫に大別されている。類上皮細胞肉芽腫は免疫反応を基盤として形成された過敏性肉芽腫の特徴的病変であり、この点で過敏性肉芽腫は異物性肉芽腫と区別されるものである。類上皮細胞 (epithelioid cells,

* From the Second Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, 53 Syogoin-Kawaramachi, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

表1 類上皮細胞肉芽腫病変の認められる疾患

細菌感染症	結核 プール肉芽腫 (Swimming Pool Granuloma) : Mycobacterium balnei による レプラ ブルセラ症 スピロヘーター感染症: 梅毒
ウイルス感染症	ねこひっかき病 そけいリンパ肉芽腫症
真菌感染症	ヒストプラズマ症, アクチノマイセス症, コクシジオイデス症, クリプトコッカス症, プラストマイコ症
寄生虫感染症	トキソプラズマ症, リーシュマニア症, 回虫症, 住血吸虫症,
化学物質	ヘアースプレイの樹脂粒子, パラジクロロベンゼン, 澱粉顆粒
金属	ベリリウム, ジルコニウム, 珪酸, 珪酸塩
過敏性肺臓炎	
局所のサルコイド反応	癌病変の局所リンパ節 クローン氏病, 潰瘍性大腸炎, 胆のう炎, 憩室炎 リンパ節様・巨細胞性甲状腺炎, 皮脂性のう包, 霰粒腫 類皮腫
原因不明の疾患	サルコイドーシス

Epitheloid zellen, cellule épithélioïde) は、光学顕微鏡の解像力の悪い時代に単に“上皮”に類似しているというだけの意味から Wagner, Schüppel によって命名された名称である。発生学的に機能的に上皮とは何のかかわりあいもない。類上皮細胞に関する研究は、1930年代にスタートとしているが、長い間、主として結核あるいは梅毒性病変を特徴づける病変として位置付けられ、類上皮細胞は、結核、梅毒が特殊性炎症として位置付けられる根拠となっていたものである。しかし、第2次大戦後、抗生剤による結核、梅毒の減少は、これらの疾患以外にも、類上皮細胞肉芽腫病変形成を主徴とする疾患のあることを注目させるようになってきた(表1)。吸気器疾患領域における代表的疾患はサルコイドーシスである。

類上皮細胞をめぐるのは、旧くより2つの問題点が挙げられてきた。1つは、類上皮細胞の細胞としての起源の問題であり、1つは類上皮細胞、類上皮細胞肉芽腫の形成機序に関する問題である。第1の類上皮細胞の起源に関しては、Metchnikoff にはじまる単球説、Sabin の組織球説があり、我国でも天野の単球説、赤崎の組織球説をめぐる論争が展開されたことは周知の事実である。しかし、この問題に関しては、1970年代に報告された Van Furth の血液中の単球が組織マクロファージに分化するとの説明を基盤とした血液単球→組織マクロ

ファージ→類上皮細胞の考え方が有力であり、大方の承認をうるところとなっている。第2の類上皮細胞、類上皮細胞肉芽腫の形成機序に関しては、主として結核病巣をモデルとした人での検索成績、動物実験の成績から、細胞性免疫反応、IV型アレルギー反応を基盤とした免疫反応によるものであろうとの考え方が行なわれてきた。即ち、抗原と感作Tリンパ球が反応し、産生されるリンホカインの作用によって類上皮細胞肉芽腫が形成されるであろうとの説明である。しかし、Emori, Tanaka (1978) によって細菌細胞壁のアジュバント活性の最小単位であり、抗原性のない muramyl peptide (MDP) を用いれば、アレルギー反応の関与がなくとも類上皮細胞肉芽腫病変が形成されることが示されており、現在では類上皮細胞肉芽腫=過敏性肉芽腫とは言えなくなっている²⁾。

ここでは、類上皮細胞肉芽腫形成に関して、IV型説、即ち刺激を受けたTリンパ球が活性化され、活性化Tリンパ球の産生する種々のリンホカインの作用によって血中の単球が局所に捕捉され、マクロファージを経て類上皮細胞に分化するのであろうとの見解に立って、実際に結核、サルコイドーシス、慢性ベリリウム肺、過敏性肺臓炎を対象とした疾患レベルにおいて、この類上皮細胞肉芽腫形成反応がどこまで立証されたかについて、自験成績、特に気管支肺胞洗浄 (broncho-alveolar lavage,

表2 気管支肺胞洗浄液構成細胞と末梢血白血球構成細胞の差異

		BALF	末梢血
マクロファージ	NS* ¹ S* ¹	70~95%* ² 90~99%	2~7% (単球)
リンパ球	NS S	5~25% 1~10%	25~45%
好中球	NS S	0~1% 0~0.5%	45~55%
好酸球		0~0.5%	1~5%
好塩基球		0	0~1%
マクロファージ / 単球サブセット	OKM1 ⁺ OKM5 ⁺ OKIa1 ⁺ OKT9	25~60% 2~20% 45~75% 5~20%	70~95% 70~95% 25~70% 0.5~2%
リンパ球サブセット	Tリンパ球 Bリンパ球	50~85% 1~3%	60~85% 2~15%

	CD3 ⁺ CD4 ⁺ NS S CD8 ⁺ NS S	50~85% 35~55% 20~40% 15~25% 30~40%	60~85% 30~50% 30~55% 20~35% 20~40%
Tリンパ球サブセット	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ NS S E37°C NS S Tac ⁺ OKIa1 ⁺	1.50~3.00 0.50~1.00 1~5% 0~10% 1~7% 5~15%	1.00~2.00 1.00~2.50 6~23% 8~25% 0~2% 3~15%

NK細胞	OKM1 ⁺ Leu-7 ⁺ Leu-11 ⁺	0~5% 2~12% 0~3%	6~20% 10~30% 0~20%

*¹ NS: 非喫煙者 S 喫煙者

*² NS 15例 S 15例についての測定値の平均±SDの範囲の概略を示した。

BAL) によって得られた成績を中心に述べることにする。

I. 気管支肺胞洗浄

肺疾患の病態生理学的研究方法は、従来、生検あるいは剖検時の病理組織所見に、末梢血（血清を含めて）所見、皮膚反応所見などの間接的所見を加えての考察が中心であった。1974年 Reynolds によって開発された BAL は、気管支ファイバースコープを気道の垂～垂々区域に楔入し、生理的食塩水を注入回収する操作を反復することにより、末梢気道、肺胞領域の細胞成分、液性成分を採取する方法である。この BAL の開発によって、肺病変部位の細胞成分、液性成分を用いての検討が可能になり、肺疾患、特にびまん性肺疾患の研究に画期的な

進歩がもたらされることになった³⁴⁾。

健康人の BALF 細胞は、末梢血白血球とは、構成細胞が大きく異なっている（表2）。好中球は、末梢血白血球の50%前後を占めるが、健康人の BALF では極めて少なく1%以下である。マクロファージは BALF 細胞の70~95%以上を占める主要な構成細胞であるが、モノクローナル抗体を用いたサブセットを見ると、末梢血単球とはかなり異なっている。OKM1⁺細胞、OKM5⁺は、末梢血では70~95%を占めているが、BALF では低値ではある。特に、OKM5⁺は末梢血の15~25%程度である。一方、OKT9⁺は BALF の方が末梢血より多い。OKIa1⁺は、BALF、末梢血、いずれが多いとの傾向はない。リンパ球は、T、Bリンパ球に分けてみると、

BALFではBリンパ球は末梢血よりはるかに少ない。BALFリンパ球=BALF・Tリンパ球と見なして差し支えないほどである。CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺は、BALFと末梢血の間に大差はない。活性化Tリンパ球に関して、E37^c, Tac⁺はBALFの方が末梢血より高値であるが、OKIa1⁺では差はない。リンパ球のレベルで1つの興味ある事実は、natural killer細胞のマーカーとされているOKM1⁺, Leu-7⁺, Leu-11⁺の動向である。末梢血では、いずれも10~20%のレベルで認められるが、BALFでは少ない。特にOKM1⁺, Leu-11⁺は殆んどない⁵⁾。

BALF細胞の収量、細胞構成は、種々の病的状態によって変動する。健康人でも、性、年齢、季節などによって若干の変動がみられるが、健康人のBALF細胞所見に最も大きな影響を及ぼすのは喫煙の有無である。喫煙者ではマクロファージが増加するため細胞数、細胞収量の増加がみられるが、リンパ球数は増加しないため、リンパ球%をみると非喫煙に比較して有意に低値となっている。更に、喫煙者にみられる特徴的な所見はTリンパ球サブセットCD4⁺/CD8⁺比に変動のもたらされていることである。即ち、非喫煙者ではCD4⁺>CD8⁺であるのに対して、喫煙者は大部分CD8⁺>CD4⁺である。喫煙は、また、マクロファージの形態、細胞内構造物に影響を及ぼすことも明らかである。喫煙は、当然BALF細胞の病的変動所見にも影響を及ぼしているわけである。BALF細胞より得られた成績の理解に当たっては、常に喫煙の有無を考慮の内に含めておかねばならない⁶⁾。

II. 気管支肺胞洗浄液細胞所見からみたサルコイドーシス、慢性ペリリウム肺、過敏性肺臓炎における病変形成機序

サルコイドーシス、慢性ペリリウム肺(慢性Be肺)、過敏性肺臓炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)のBALF細胞所見に関する自験成績の概要を表3に示した。疾患によって、その程度に差はみられるが、共通してみられる所見は、

- (1) 細胞数、特にリンパ球の増加
 - (2) マクロファージも、リンパ球程ではないが増加しており、且つ活性化されている
 - (3) リンパ球の増加がみられるだけでなく、活性化Tリンパ球が増加している
- である。特に、活性化Tリンパ球の増加は、3疾患に特徴的な所見であり、びまん性間質性肺炎のうちBリンパ球活性化所見の著明な特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎と区別して、これら3疾患をT lymphocyte alveolitisと呼ぶことを提唱した根拠となる所見である⁷⁾。

1. サルコイドーシス^{8)~11)}

サルコイドーシスは、病因不明の壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫病変形成を主徴とする全身性疾患で、病理学的に多くの場合、この肉芽腫病変は自然消滅し、ときに線維化病変を残すことが知られている。

サルコイドーシスにおける基本病変“類上皮細胞肉芽腫”の形成機序としては、

- (1) 病変組織は、遅延型反応が主役をなしている感染性肉芽腫に類似している
- (2) 胸部X線写真上、あるいは肺機能検査のレベルでは肺野病変の認められない時期でも、生検を行なうと単核細胞よりなる胞隔炎 alveolitis が存在している
- (3) Kveim 抗原を注射すると、リンパ球を含む単核細胞の集積と引き続いての類上皮細胞肉芽腫形成が認められる
- (4) BALF細胞所見をみると、活性化されたマクロファージ、リンパ球が増加しており、且つ種々の生物学的活性を持つモノカイン、リンホカインの産生が行なわれている
- (5) 動物実験のレベルでも単核細胞浸潤が肉芽腫形成に先行してみられる
- (6) 類上皮細胞は骨髓由来の単球がマクロファージを経て分類増殖したものとの説明が、動物実験のレベルであるが承認されている

などの所見を総合すると、図1に示したような過程が想定される¹⁰⁾。

即ち、unknown agentによるマクロファージを介しての刺激→活性化Tリンパ球の集積→活性化Tリンパ球による各種リンホカインの産生→リンホカインの作用による末梢血単球の局所への捕捉→単球からマクロファージへ、更に活性化マクロファージを経て類上皮細胞へ分化→類上皮細胞肉芽腫病変の形成、のルートである。しかし、この過程の多くはまだ推測の領域であり、多くの問題点が残されている。

第1に、活性化Tリンパ球増加の機序である。活性化Tリンパ球が病変部に集積していることは、BALF所見でも、リンパ節の病変部所見でも認められている。肺における活性化Tリンパ球の集積機序としては、末梢血からの移行(recruitment)と肺における増殖(replication)の2つが考えられる。本症では末梢血Tリンパ球減少例が少なくないところから recruitmentがある程度関与していることは確かであろう。しかし、個々の症例についてみると、必ずしもBALFリンパ球の増加と末梢血リンパ球の減少が対応していないサルコイドーシスのBALFリンパ球の増加は、健康人の10倍以上にもなることがある。BALFでCD4⁺が著増しても末梢血でCD8⁺>CD4⁺になることはない。など recruitment だけでは説明できない点が少ない。Hunninghake (1983¹²⁾, 1984¹³⁾), Pinkston, Crys-

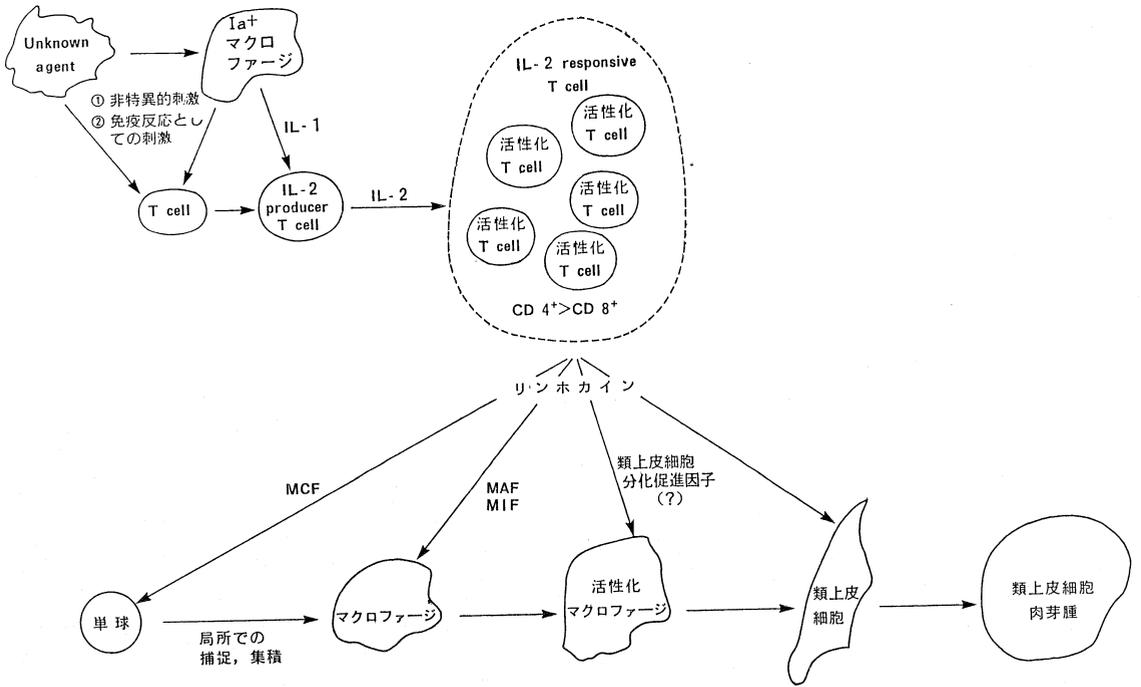


図1 サルコイドーシスにおける類上皮細胞肉芽腫病変の形成機序

tal (1983¹⁴) は、サルコイドーシスの BALF マクロファージ、Tリンパ球が in vitro で spontaneous に IL-1, IL-2 産生を行なうとの成績から、replication の重要性を強調している。しかし、著者らの検討成績¹⁵ を含めて、この spontaneous IL-1, IL-2 産生を疑問視する報告が少なくない。しかし、この差異は、サルコイドーシスが病変の激しさにおいて人種差の大きい疾患であることを考えると、検索対象の違いということになるのかもしれない。いずれにせよ、サルコイドーシスの病変部位における活性化Tリンパ球の増加集積は、基本的病態であるだけに、何らかの説明が与えられねばならない課題である。

第2にリンホカイン産生細胞の問題がある。サルコイドーシスでは CD4⁺ リンパ球の増加が主徴である。このTリンパ球サブセットは、従来より各種リンホカイン産生細胞と考えられているだけに問題はなさそうであるが¹⁶、サルコイドーシスと同様の類上皮細胞肉芽腫形成性疾患である過敏性肺臓炎では、多くの症例で CD8⁺ の著増が認められる¹⁷。この discrepancy をどう説明するかは1つの課題である。

第3にマクロファージの機能面での多様性の問題があ

る。マクロファージの機能として大きくは、貧食能、抗原情報伝達能 (antigen presenting capacity)、免疫機能、特にリンパ球の機能調節作用が挙げられるが、ここで問題になるのは、どのようなマクロファージが類上皮細胞への precursor cell に相当するかとのことである。サルコイドーシスの BALF では、OKM1⁺ マクロファージの有意の増加がみられるが、特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎においても、同様な OKM1⁺ マクロファージの増加が認められており、サルコイドーシスにおける OKM1⁺ の増加をそのまま類上皮細胞の precursor cell の増加として説明することはできない⁵。

2. 慢性ベリリウム肺¹⁸⁾

慢性 Be 肺は、主として酸化ベリリウム (BeO) の吸入によって惹起される職業性の類上皮細胞肉芽腫形成性疾患である。

慢性 Be 肺の BALF 細胞所見は基本的にはサルコイドーシスにおけると同様であるが、CD4⁺ リンパ球の激増が注目される所見である。CD4⁺/CD8⁺ 比は10~40以上の高値を示す。この理由としては、Be は体外に排泄されず、体内、特に免疫臓器に貯留されることによる所見であろうと思われる。

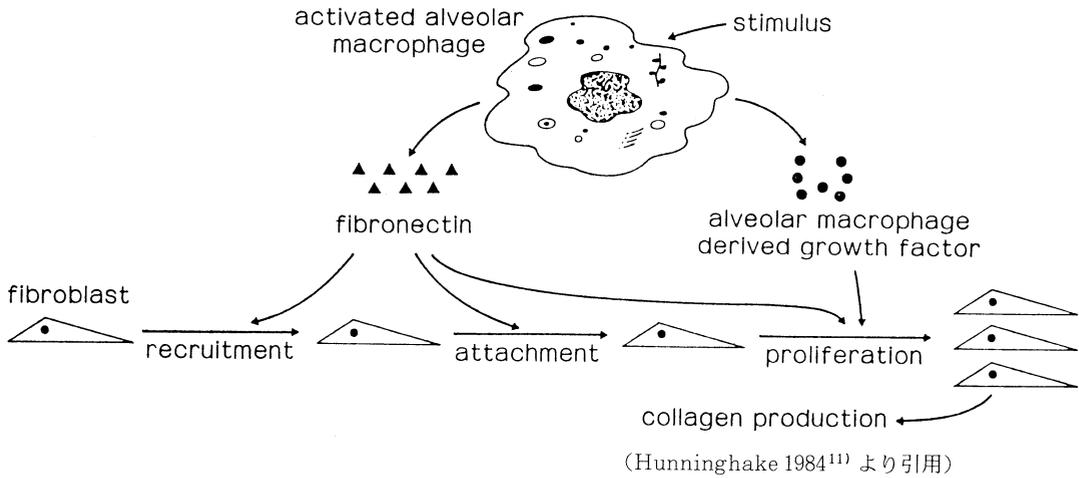


図2 肺線維化病変の形成機序

慢性 Be 肺における病変形成機序は、サルコイドーシスにおけるとはほぼ同様であると考えられるが、問題は発症、進展機序における制御機構である。Be 暴露者においては、Be パッチテスト陽性になったり、リンパ球刺激テスト陽性となっても、実際に慢性 Be 肺としての症状を呈するものは少ない。何らかのレベルで発症に対する折制機構の作用していることが想定される。

この病変形成抑制は all or nothing ではなく、症例によってある程度までの病変形成でストップしているのではないかということが以下のような理由から推察される。

第1には、胸部X線写真上異常所見が出現しても、呼吸器症状を呈することなく陰影の消失する症例 (reversible berylliosis) が自験例をも含めて認められることである。

第2に Be 暴露者では発病、発症、胸部X線の上の所見を呈するに至らずともある程度の病変、変化の起こっていることを示す成績のあることである。慢性 Be 肺の発生した工場においてツベルクリン反応を実施し、追跡調査を行なったところ、昭和50年4月には Be に暴露の可能性のあるもののうちツベルクリン反応陰性者は23.8% (81 / 339) であったが、51年には15%、52年には9%と減少した成績が得られている。慢性 Be 肺のような広汎な類上皮細胞肉芽腫形成性疾患において、ツベルクリン反応陰性化がもたらされる理由としては様々の機序が考えられるが、1つには病変部において大量に産生される種々の chemotactic factor が血中に高濃度に移行するために、PPD の注射された皮膚局所において chemotactic factor が少々産生されても、単球、リンパ球を局所に集積しうるに十分な chemotactic factor

の濃度勾配が成立しないためもあろうと考えられる。従って、上述の Be 暴露者群においてある時期ツベルクリン反応陰性者の多かったことはある程度の病変形成が起こっていたことを示す間接的証拠だとみなしてもよいであろう。

このような所見から、BeO に暴露し感作され、感作T細胞の用意されたごく一部の人に、感染あるいは妊娠など個体の免疫機能に著変を及ぼすような変化の起こったときに折制機構の乱れが起こり、発症に至るのであろうと考えられる。しかし、その後もすべての発症者において急激に病変が進展するわけではない。本来、肉芽腫形成反応は生体の示す有効な異物排除機構の1つと考えられるが、BeO が肺内から完全に除去されることはまず予想されえない。体内に BeO の残留している限り感作T細胞が産生され続けられ、徐々に類上皮細胞肉芽腫病変が形成され、線維化病変への進展が越え、予後不良の経過をたどるのであろう。そして、種々の制御機構が様々なレベルで作用して病変の進展と折制が反復されるのであろうと想像される。

3. 過敏性肺臓炎¹⁷⁾

HP は有機塵埃の肺への反復吸入によって惹起される類上皮細胞肉芽腫病変形成を伴う bronchioloalveolitis を主徴とする1群の疾患であり、農夫肺、鳥飼病、空調病、加湿器肺、夏型過敏性肺臓炎などの疾患が含まれる。

HP の病態生理解明に当たって、BAL は極めて有力な手段であることは確かであるが、HP ではサルコイドーシスや特発性間質性肺炎ほどにはBAL による病態生理の解明は進んでいない。この理由の1つは、HP はサルコイドーシスや特発性間質性肺炎とは異なり、比較的急性

表3 サルコイドーシス、慢性ペリリウム肺、過敏性肺臓炎症例における気管支肺胞洗浄液細胞所見

	サルコイドーシス	慢性ペリリウム肺	過敏性肺臓炎
回収細胞数	↑ ~ ↑↑	↑↑	↑↑↑
マクロファージ (数)	↑	↑	↑
Foamy マクロファージ %	↑	↑↑	↑↑↑
OKM1+ マクロファージ %	↑	↑	↑
Spontaneous IL-1産生	(+) (?)	(+) (?)	?
Ig G. Fc レセプター機能	↑↑	↑↑	↑↑↑
リンパ球 (数)	↑ ~ ↑↑	↑↑	↑↑↑
活性化Tリンパ球 % (E37°C)	↑↑	↑↑	↑↑↑
活性化Bリンパ球 (Ig S C)	→	→	→
Tリンパ球サブセット { CD4+	↑↑	↑↑ ~ ↑↑↑	→ ~ ↑
{ CD8+	↑	↑	↑↑ ~ ↑↑↑
{ CD4+/CD8+	4 > 8	4 > 8	8 > 4
	↑ ~ ↑↑	↑↑ ~ ↑↑↑	(4 > 8 もあり)
活性化Tリンパ球サブセット { Tac+	↑ (?)	→	→
{ Ia+	↑↑	↑↑	↑↑
抗原に対する反応性	?	(+)	(+)
PHAに対する反応性	↓	↓	↓
Spontaneous IL-2産生	(+) (?)	(+) ?	?

に経過する疾患であり、BALを動脈血酸素分圧の低下している発症期に行なうのは困難である。従って、BALはどちらかと言えば急性期を経過した比較的安定期、あるいは慢性期に行なわれる傾向があり、得られたBALF所見を説明するのに制約があることである。

HPにおける類上皮細胞肉芽腫形成機序は基本的には、サルコイドーシス、慢性Be肺と同様であろうと考えられるが、HPをめぐっては2つの問題点が指摘されている。

第1は、前述したように、多くの症例でBALF・Tリンパ球サブセットにおいてCD8⁺ > CD4⁺の傾向の認められることである。農夫肺、慢性に経過しているインコ肺ではCD4⁺ > CD8⁺の症例もある。各種のリンホカインを産生し、肉芽腫病変形成に関与するのはCD4⁺であろう。HPにおいてはリンパ球全体として著増を示すので、CD8⁺ > CD4⁺とはいえ、CD4⁺が増加していることは確かである。著増したCD8⁺の果たす機能が問題である。CD8⁺は suppressor, cytotoxic細胞を含むサブセットである。末梢血リンパ球のPWMによる免疫グロブリン産生反応を指標としてHPのBALF・CD8⁺の影響を検討した自験成績では suppressor 機能は認められていない。最近、two-color analysisの技法を用いてBALF中のCD8⁺は大部分 cytotoxic細胞であり、suppressor細胞は少数であることが報告されている。HPにおける増加したCD8⁺は cytotoxic

細胞として肉芽腫病変以外の病変形成に関与しているのかもしれない。更に、想像を巧ましくすれば、このCD8⁺は自己のCD4⁺に cytotoxicに作用し、HPの self-limiting diseaseたるゆえんに積極的な役割を果たしているのではないかと考えられる。

第2の問題点は、HPの発症機序はIV型アレルギー説だけでは説明できないことである。類上皮細胞肉芽腫形成を伴う病理組織学的所見とBALF所見だけからみれば、HPはIV型アレルギー「細胞性免疫反応」を基盤として惹起されたアレルギー性肺疾患としての説明が可能である。しかし、特異血清抗体の証明されること、発症の時間的経過の面からみれば、III型アレルギー、immune complexの関与した疾患である可能性も少なくはない。ただ、III型アレルギー反応関与の可能性があっても、類上皮細胞肉芽腫形成反応そのものに直接関与しているのか、あるいは別の病像形成に関与しているのか、更に1つの問題である。

III. 肺結核症例におけるBALF細胞所見¹⁹⁾

結核症における病変、結核菌の生体内への侵入に対応する反応、の特徴的所見は類上皮細胞肉芽腫である。ただ、結核症における類上皮細胞肉芽腫病変がサルコイドーシス、慢性Be肺、HPなどと異なる点は、乾酪壊死に陥ることである。

結核菌検出を目的として行なったBALの際に得られたBALF細胞成分を健側肺、末梢血単核細胞と比較検

表4 肺結核症例における気管支肺胞洗浄液細胞所見

	BALF	末梢血
細胞数 細胞分画	病変部>健側肺 リンパ球 % 病変部>健側肺	
OKM1 ⁺ OKIa1 ⁺	マクロファージ/単球サブセット 病変部では増加傾向 不変	不変 増加傾向
E37°C Ig-S C CD ⁺ /CD8 ⁺ 比 Tac ⁺ OKIa1 ⁺ }	リンパ球サブセット 病変部, 健側肺ともに増加 健側肺では増加 病変部, 健側肺ともに増加傾向 病変部, 健側肺ともに増加傾向(?)	一定の所見なし 不変 一定の所見なし 増加傾向(?)

討した成績を表4に示した。病変部では、確かにBALF細胞、リンパ球が増加し、OKM1⁺マクロファージも増加していた。しかし、より興味のある事実は活性化T細胞(E37°C)が病変部、健側肺ともに増加している事実であった。また、CD4⁺/CD8⁺をみても、病変部、健側肺ともに増加していた。同様の成績はOKIa1⁺リンパ球についても認められた。即ち、肺結核症例においては、病変肺のみならず、健側肺においてもTリンパ球活性化所見が存在することになる。結核病巣の形成に当たって、病巣が形成されてから健側肺を含めて、全肺に活性化Tリンパ球の分布が起るのか、活性化Tリンパ球の全肺にわたる分布の後に病変形成がみられるかは、肺結核症における病変形成機序を考える上での1つの課題であると考えられる。

おわりに

サルコイドーシス、慢性Be肺、HP、更に肺結核症の自験症例におけるBALF細胞所見を中心に、類上皮細胞肉芽腫の病態生理、病変の発症機序に関する考察を試みた。今後に残された問題点のいくつかについては、個々の疾患の項において述べたが、類上皮細胞肉芽腫形成性肺疾患全般に共通した2つの課題の残されていることを指摘しておきたい。

第1の課題は、類上皮細胞そのものの明確なマーカーが未だ確立していないことである。はじめに述べたように類上皮細胞は、あくまで古い時代の光顕レベルでの名称であり、その後多くの定義付けが与えられてはいるが、形態学的記載に終始しており、何が認められれば類上皮細胞と言えるかのマーカーは見出されていない²⁰⁾。in

vitroで細胞を培養し、このマーカーが(+)になったので類上皮細胞に分化したと言えるマーカーが必要である。

第2の課題は、線維化病変への進展の問題である。肉芽腫性肺疾患に限らず、全ての肺疾患において共通した臨床上の課題は、線維化病変に進展するか否かの問題である。BALFマクロファージを用いた近年の研究によって、線維芽細胞の分化、増殖に当たって、マクロファージの産生するフィブロネクチンがcompetence factorとして、またalveolar macrophage derived growth factor (AMDGF)がprogression factorとして作用することが明らかにされている¹¹⁾(図2)。更に、詳細な機序の検討と個々の疾患レベルでの検討が要請される課題である。

共同研究者

藤村直樹、平田健雄、長井苑子、田村久、沢野哲重、橋本圭司、竹内実、北市正則、三尾直士、黒住真史

謝辞

第60回日本結核病学会総会特別講演の機会を与えられた名古屋市立大学山本正彦教授、座長の労を頂いた恩師京都大学辻周介名誉教授に深謝する。

文献

- 1) Warren, K. S. : A functional classification of granulomatous inflammation, Ann N Y Acad Sci, 278 : 7, 1976.
- 2) 泉孝英 : 肉芽腫性肺疾患, 呼吸, 3 : 2, 1984.
- 3) Daniele, R. P., et al. : Bronchoalveolar

- lavage : Role in the pathogenesis, diagnosis and management of interstitial lung disease, *Ann Intern Med*, 102 : 93, 1985.
- 4) 泉 孝英他 : 気管支肺胞洗浄 (BAL) の臨床的意義, *臨床成人病*, 14 : 1117, 1984.
 - 5) Izumi, T., et al. : Clinical value of the measurement of BALF cell subsets in interstitial lung diseases, *Chest*, (in press).
 - 6) Izumi, T., et al. : Effects of smoking on the BALF cell findings in healthy and sarcoidosis patients. (発表予定)
 - 7) Izumi, T., Fujimura, N. and S. Oshima : T-lymphocyte alveolitis and B-lymphocyte alveolitis : A new classification of interstitial pneumonitis based on bronchoalveolar lavage findings, *Asian Pacific J Allergy Immunol*, 1 : 131, 1983.
 - 8) Hunninghake, G. W., et al. : Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease : Evaluation by bronchoalveolar lavage, *Am J Pathol*, 97 : 149, 1979.
 - 9) Crystal, R. G., et al. : Pulmonary sarcoidosis : A disease characterized and perpetuated by active lung T-lymphocytes, *Ann Int Med*, 94 : 73, 1981.
 - 10) 泉 孝英 : サルコイドーシス—10年の進歩—, *medicina*, 20 : 1366, 1983.
 - 11) Hunninghake, G. W., et al. : Pathogenesis of the granulomatous lung diseases, *Am Rev Respir Dis*, 130 : 476, 1984.
 - 12) Hunninghake, G.W., et al. : Role of interleukin-2 release by lung T-cells in active pulmonary sarcoidosis, *Am Rev Respir Dis*, 128 : 634, 1983.
 - 13) Hunninghake, G. W. : Correlation of interleukin-1 release by alveolar macrophages with disease activity in pulmonary sarcoidosis, *Am Rev Respir Dis*, 129 : 569, 1984.
 - 14) Pinkston, P., Bitterman, P. B., and Crystal, R. G. : Spontaneous release of interleukin-2 by lung T-lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis, *N Engl J Med*, 308 : 793, 1983.
 - 15) Nagai, S., and Izumi, T. : Lung T cell responses to IL-2 in sarcoidosis, *Am Rev Respir Dis*, 131 (4-2) : A 16, 1985 (abstract).
 - 16) Ballieux, R. E., and Heijnen, C. J. : Immunoregulatory T cell subpopulations in man : Dessection by monoclonal antibodies and Fc receptors, *Immunol Rev*, 745, 1983.
 - 17) 泉 孝英, 長井苑子 : 過敏性肺臓炎における気管支肺胞洗浄液所見, *Med Immunol*, 10 : 489, 1985.
 - 18) 泉 孝英他 : 慢性ベリリウム肺, *肺と心*, 32 : 203, 1985.
 - 19) 沢野哲重 : 肺結核およびサルコイドーシス症例における気管支肺胞洗浄液所見 (発表予定).
 - 20) Appendix : Discussion on defining the characteristic of the epithelioid cell, Boros, D. L., and Yoshida, T. ed. *Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases*, P. 341, Elsevier / North-Holland, New York, 1980.