サルコイドーシスにおける気管支肺胞洗浄検査の意義について

新潟大学医学部第二内科学教室（主任：荒川正昭教授）
桶 谷 典 弘

Clinical Significance of Bronchoalveolar Lavage Fluid Findings in Patients with Sarcoidosis

Norihiro OKETANI

Department of Medicine (Ⅱ),
Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan
(*Director: Prof. Masaaki ARAKAWA*)

To evaluate the usefulness of bronchoalveolar lavage (BAL) test, the cellular components of BAL fluid (BALF) was studied in 97 patients with untreated sarcoidosis. Total cell counts and number and percentage of alveolar macrophages (AM) in 48 smokers were significantly increased than those in 49 nonsmokers. However, there was no significant difference in number, percentage and $CD4^+/CD8^+$ of lymphocytes between two groups.

Concerning the relationship between BALF lymphocyte and chest X-ray findings, the number and percentage of lymphocytes in BALF of stage Ⅰ and stage Ⅱ were significantly higher than those of stage 0.

The lymphocyte numbers in BALF were correlated with the serum levels of angiotensin converting enzyme.

The number and percentage of lymphocytes in BALF in patients with epithelioid cell granuloma were higher than those in the patients without granuloma.

In addition, there was a positive correlation between the mean channel of HLA-DR antigen expression on AM and number, percentage or $CD4^+/CD8^+$ of lymphocytes in BALF, suggesting that the interaction of AM and lymphocytes may contribute to the occurrence of sarcoidosis.

Moreover, the number and percentage of lymphocytes in BALF were significantly lower in patients with normal chest X-ray findings confirmed within one year after the initial

Reprint requests to: Norihiro OKETANI,
Department of Medicine (Ⅱ), Niigata
University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先： 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二内科学教室
桶谷典弘

diagnosis than those of patients with abnormal chest X-ray findings.

These results indicate that the analysis of BALF is surely useful for evaluating the activity and prognosis of pulmonary sarcoidosis.

Key words: Sarcoidosis, Bronchoalveolar lavage (BAL), Alveolar macrophage, Surface marker
サルコイドーシス，気管支肺胞洗浄，肺胞マクロファージ，表面マーカー

緒　　言

サルコイドーシス（サ症）は，原因不明の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を主徴とする全身性肉芽腫性疾患で，これまでツベルクリン反応陰転化，末梢血白血球減少，血清γグロブリン増加など，多彩な免疫学的異常所見が報告され，病変成立の過程に免疫機序の関与が想定されている疾患である．一方，1974年に Reynolds ら[1]によって開発された気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage (BAL) は，肺サ症にも応用され，BAL 液；BAL fluid (BALF) の所見は，診断のみでなく，病状や活動度の評価，病態の解明に用いられ，これまでいくつかの報告がある[2)-6)]．

今回著者は，サ症患者に BAL 検査を行い，BALF 所見と胸部X線写真所見，活動性の指標と言われる angiotensin converting enzyme (ACE) 値，肉芽腫の有無との関係，表面マーカーからみた肺胞マクロファージ（肺胞 Mφ）と BALF リンパ球との関係，サ症の予後判定における BAL 検査の有用性などを検討して，若干の知見を得たので報告する．

対 象 と 方 法

1. 対　　象

対象は，新潟大学医学部附属病院第二内科に入院して，BAL 検査を行ったサ症120例のうち，副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）未使用の97例である．その内訳は，男性47名，女性50名，非喫煙者49名，喫煙者48名で，年齢は15～69才，平均33.9±13.9才であった．

2. BAL の方法，BALF 細胞の解析

4％キシロカインによる喉頭麻酔後，ペンタックス気管支ファイバースコープ FB-17 を気管支内に挿入した．ファイバースコープの先端を左右いずれかの B^4 または B^5 の入口部に喫入し，生理食塩水を1回 30～50 ml で3～4回洗浄し，用手吸引で洗浄液を収した．回収液は，単層ガーゼで濾過し，粘液などの浮遊物を除去した後，回収量を計量した．回収液を遠心後，沈渣を Hanks balanced salt solution 液中に再浮遊し，細胞数と細胞分画を測定した．細胞分画は，sedimentation 法により標本をつくり，May Giemsa 染色，Esterase 染色後に測定を行った．さらに，BALF リンパ球について，OKT3 (mature T cell；CD3)，OKT4 (helper/inducer T cell；CD4)，OKT8 (suppressor/cytotoxic T cell；CD8)，HLA-DR の FITC 標識モノクローナル抗体を用いて，フローサイトメトリー（オーソ社スペクトラムⅢ）によりリンパ球サブセットの解析を行った．

3. BALF 所見と胸部 X 線写真所見との検討

BAL 施行時とほぼ同時期の胸部X線写真の所見を検討した．胸部X線写真の病期分類によると，0期（所見なし）16例，Ⅰ期（肺門縦隔リンパ節腫大のみ）59例，Ⅱ期（リンパ節腫大と肺野病変）19例，Ⅲ期（肺野病変のみ）3例であった．

4. BALF 所見と血清 ACE 値との検討

サ症の活動性の指標に有用であると考えられている血清 ACE 値[7)]を測定した．血清 ACE 値の測定は，1977年から1983年10月までは，Cushman and Cheung 法の Lieberman 変法により行い，1983年11月以後は，笠原法で行った．年代により測定法が異なり，正常値に変動があったため，正常値は平均値±2×標準偏差 (mean±2SD) と判断し，測定した値を mean 値からの standard deviation (SD) 値で示した．すなわち，+2SD 以下を正常値とし，各値を SD 値として比較した．

5. 肉芽腫と胞隔炎の評価

BAL と経気管支肺生検 transbronchial lung biopsy (TBLB) を3週間以内に行った53症例について，生検組織の標本に Hematoxylin-Eosin 染色と elastica van Gieson 染色を行い，肉芽腫と胞隔炎の有無を検討した．

6. 肺胞 Mφ の表面マーカーと BALF リンパ球の検討

対象は22例（非喫煙者10例，喫煙者12例）であった．肺胞 Mφ の表面マーカーの測定は，肺胞 Mφ 浮遊液に FITC 標識モノクローナル抗体を反応させ，直接蛍光抗体法を用いて，フローサイトメトリー（オーソ社スペクトラムⅢ）により解析した．使用した肺胞 Mφ の

表面マーカーに対するモノクローナル抗体は，抗 HLA-DR 抗体と抗 Leu-10（HLA-DQ）抗体の2種類である．肺胞 Mφ の表面マーカーの陽性率と共に，平均蛍光強度を示すと考えられる mean-channel 値（MC 値）も測定した．

7. BALF 所見と肺サ症の経過の検討

BALF 所見が肺サ症の予後を予測しうるか否かについて，サ症の推定発症後1年以内に BAL を行い，半年以上経過を観察したステロイド未使用の47例（非喫煙者23例，喫煙者24例）を検討した．BAL 施行時の胸部X線写真の所見は，Ⅰ期38例，Ⅱ期9例であった．BAL 施行時，施行後半年から1年以内，2年後，5年以上の時点で，経過の指標として胸部X線写真の所見を比較した．また，対象を胸郭内病変の消失群と残存群とに分け，初診時の BALF 所見と比較した．

統計学的解析は，student's t test を用い，相関については，Pearson の積率相関係数によって検討した．

結　　果

1. BALF 細胞所見

喫煙の有無は，BALF 所見に影響を及ぼすといわれていることから[1]，まずサ症患者を非喫煙者群と喫煙者群にわけて，BALF 所見を比較した（図 1）．BALF 中の総細胞数（$\times 10^5$/ml）は，非喫煙者群が 2.20±1.31，喫煙者群が 3.16±1.56 と，喫煙者群に有意に高値であった（$p<0.01$）．肺胞 Mφ 比率（%）は，非喫煙者群が 76.1±16.1，喫煙者群が 83.1±15.4，肺胞 Mφ 数（$\times 10^3$/ml）も，それぞれ 159.0±82.9，254.4±130.2 で，喫煙者群に有意に高値であった（$p<0.05$，$p<0.01$）．リンパ球比率（%）は，非喫煙者群が 21.5±14.7，喫煙者群が 15.7±15.5 で，非喫煙者群が高い傾向であったが有意差はなく，リンパ球数（$\times 10^3$/ml）も，それぞれ 50.0±52.1，57.8±80.5 で，有意差を認めなかった．$CD4^+/8^+$ 比は，非喫煙者群が 7.18±4.00，喫煙者群が

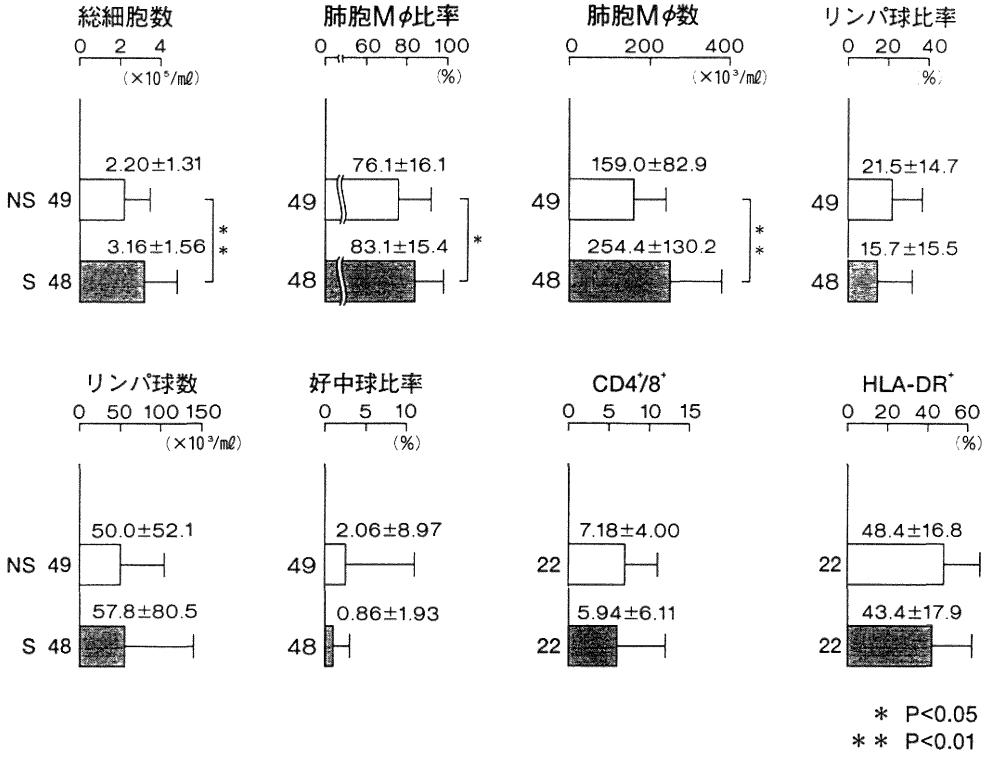

図 1　サ症患者の非喫煙者と喫煙者の BALF 所見の比較
NS：Non Smoker
S：Smoker
肺胞 Mφ：肺胞マクロファージ

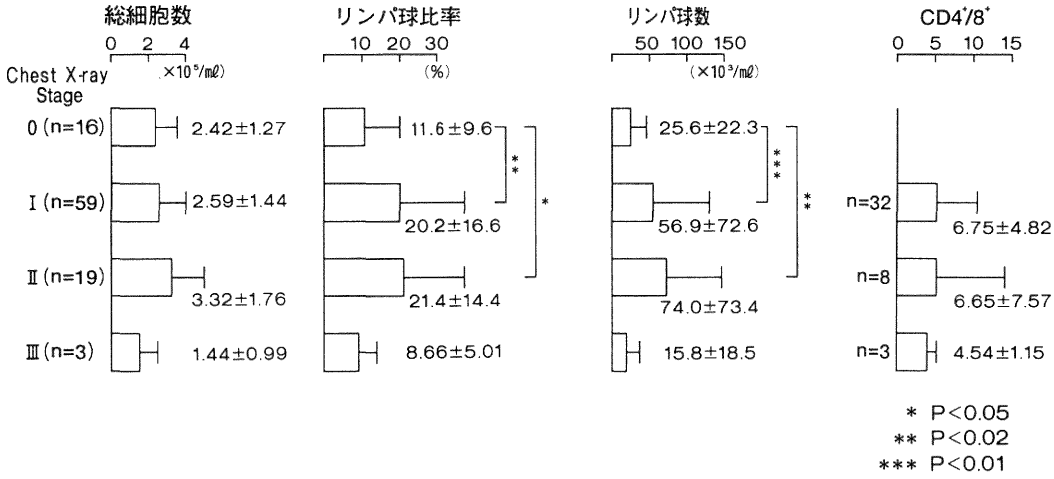

図 2　胸部X線写真病期分類と BALF 細胞所見

5.94±6.11 で，非喫煙者群がやや高かったが，有意差はみられなかった．びまん性肺疾患調査研究班[8)9)]および泉[10)]らの正常対象者に比較して，非喫煙者群，喫煙者群とも，総細胞数，リンパ球比率，リンパ球数，$CD4^+/8^+$ 比の増加がみられた．

2．胸部X線写真の病型分類と BALF 所見（図 2）

総細胞数（$\times 10^5$/ml）は，0期 2.42±1.27，I期 2.59±1.44，II期 3.32±1.76，III期 1.44±0.99 で，II期が最も多かったが，有意差はみられなかった．リンパ球比率（%）は，0期 11.6±9.6，I期 20.2±16.6，II期 21.4±14.4，III期 8.66±5.01 で，I期，II期が0期に比し有意に高かった（$p<0.02$，$p<0.05$）．リンパ球数（$\times 10^3$/ml）は，0期 25.6±22.3，I期 56.9±72.6，II期 74.0±73.4，III期 15.8±18.5 と，I期，II期が共に0期に比し有意に増加していた（$p<0.01$，$p<0.02$）．$CD4^+/8^+$ 比と胸部X線写真の病期分類との比較では，検討できた対象症例に0期はなく，I期 6.75±4.82，II期 6.65±7.57，III期 4.54±1.15 で，有意差は認めなかった．

3．血清 ACE 値と BALF 所見（図 3）

ACE 活性は，BALF 中のリンパ球数との間に，相関係数が 0.335 と低かったが，正の相関が認められた．

4．肉芽腫，胞隔炎の有無と BALF 所見（図 4）

肉芽腫の有無と BALF 細胞所見との関連をみると，総細胞数（$\times 10^5$/ml）は，肉芽腫陰性例 2.10±1.30，陽性例 2.60±1.38，リンパ球比率（%）は，それぞれ 8.64±7.30，22.8±15.0，リンパ球数（$\times 10^3$/ml）は，それぞれ 18.8±24.4，62.9±58.7，$CD4^+/8^+$ 比は，それぞれ 5.86±4.08，6.81±5.28 で，総細胞数と $CD4^+/8^+$ 比では有意差がなかったが，リンパ球比率とリンパ球数は，陽性例で共に有意に高値であった（$p<0.01$）．一方，胞隔炎の検討では，胞隔炎が標本全体にびまん性に認められた例は1例のみで，大部分は胞隔炎の所見が局所的かつ軽度であり，胞隔炎の程度と BALF 所見との関連は指摘できなかった．また，非喫煙者群に限っても検討したが，同様の結果であった．

5．表面マーカーからみた肺胞 Mφ の活性化所見とリンパ球所見（図 5～6）

肺胞 Mφ の表面マーカーの陽性率については，HLA-DR 抗原，Leu-10 抗原の陽性率は，リンパ球所見との間には相関が認められなかった．（図 5）．肺胞 Mφ の HLA-DR 抗原の MC 値は，BALF リンパ球比率（$r=0.615$，$p<0.002$），リンパ球数（$r=0.554$，$p<0.01$），$CD4^+/8^+$ 比（$r=0.468$，$p<0.05$）との間に正の相関を認めた（図 6）．なお，Leu 10 抗原の MC 値と，リンパ球所見との間には相関は認められなかった．さらに，非喫煙者に限って検討しても，同様な結果であった．

6．胸部X線写真の所見の経過と BALF 所見（図 7～9）

初診時の BALF リンパ球比率（%）は，半年から1年以内に胸部X線写真の所見が消失していた群が 12.2±8.8%，残存群が 21.1±16.9%で，残存群が有意に高値であった（$p<0.05$）（図 7）．しかし，2年後には，それぞれ 14.0±13.6，23.8±18.0，5年以後は，それ

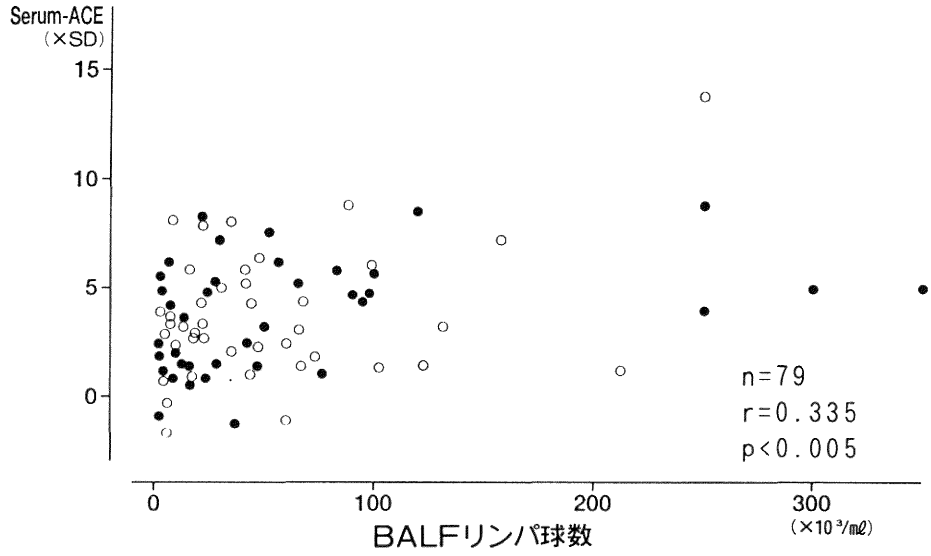

図 3　血清 ACE 活性と BALF 中のリンパ球数との関係
○：Non Smoker
●：Smoker
×SD：Standard deviation＝$\frac{\text{level of ACE} - \text{mean level of ACE}}{\text{Standard deviation of normal ACE}}$

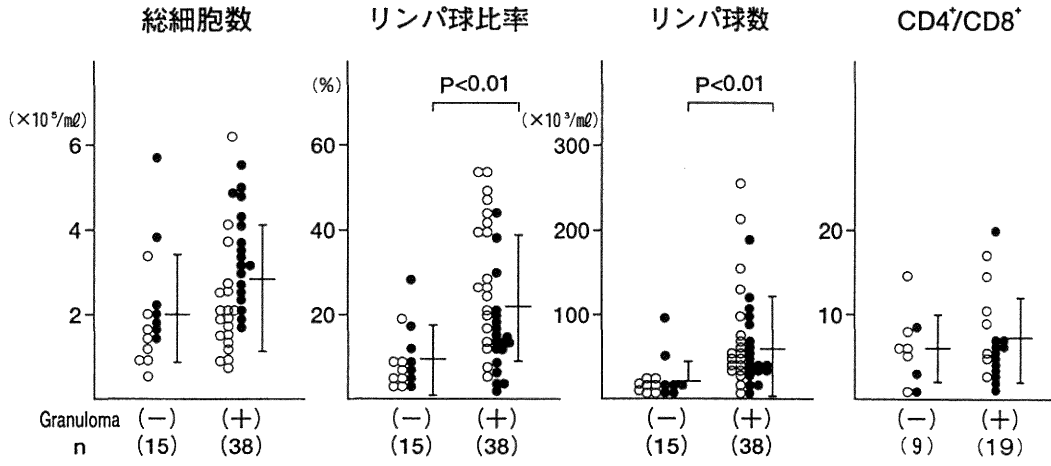

図 4　肉芽腫の有無と BALF 所見
○：Non Smoker
●：Smoker

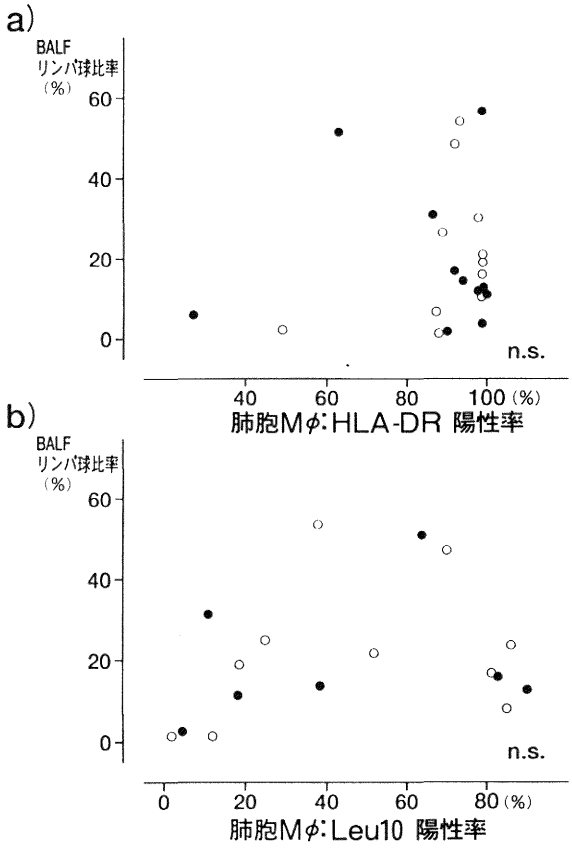

図 5　肺胞マクロファージの表面マーカーの陽性率と BALF 中のリンパ球比率との関係（a）HLA-DR 抗原，b）Leu 10（HLA-DQ）抗原）
○：Non Smoker
●：Smoker
肺胞 Mφ：肺胞マクロファージ

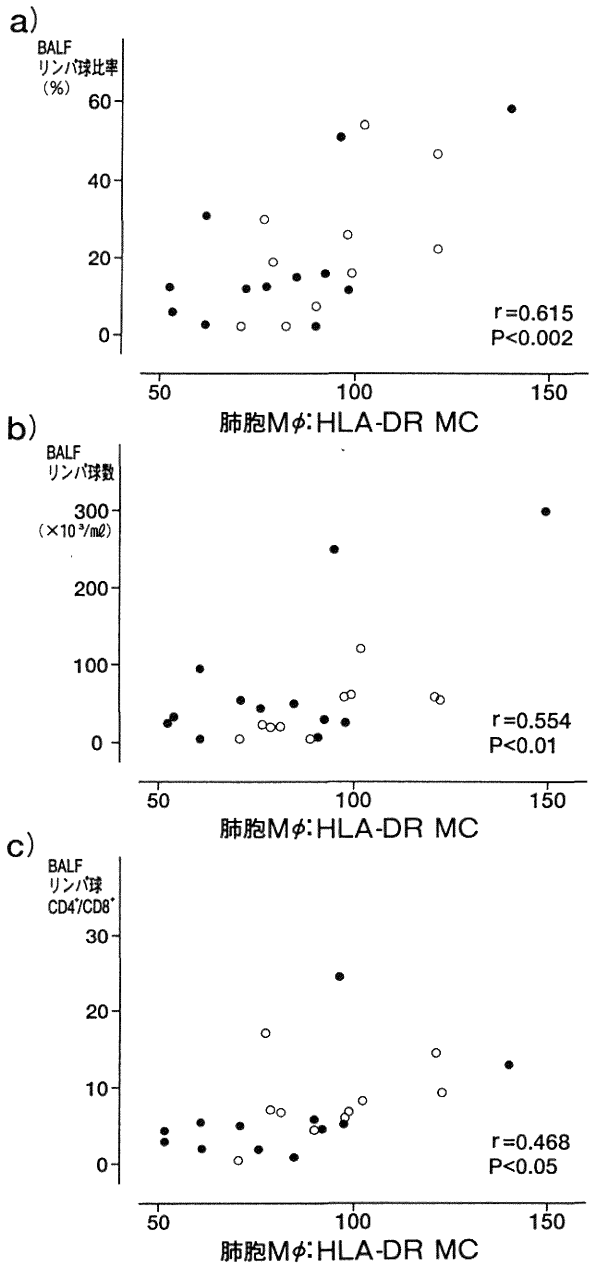

図 6　肺胞マクロファージの HLA-DR 抗原の mean-channel 値と BALF リンパ球所見：(a) リンパ球比率，b）リンパ球数，c）$CD4^+/8^+$ 比）との関係
○：Non Smoker
●：Smoker
肺胞 Mφ：肺胞マクロファージ
MC：Mean Channel

ぞれ 19.8±17.2，22.6±15.1 で，両群に有意差を認めなかった．初診時のリンパ球数（$\times 10^3$/ml）は，1 年以内に胸部X線写真所見が消失していた群が 26.5±23.5，残存群が 62.5±67.6，2 年後は，それぞれ 26.6±30.0，77.0±81.5，5 年以後はそれぞれ 55.8±68.9，58.5±38.5 で，1 年以内と 2 年後で，残存群が有意に高値であった（$p<0.02$，$p<0.05$）が，5 年以後では有意差を認めなかった（図 8）．

活動性の指標と言われる $CD4^+/8^+$ 比は，1 年以内は，消失群が 5.0±2.4，残存群が 7.2±6.5，2 年後は，それぞれ 6.3±4.5，8.0±7.6，5 年以後は，それぞれ 9.8±7.0，6.4±5.7 で，いづれも有意差を認めなかった（図

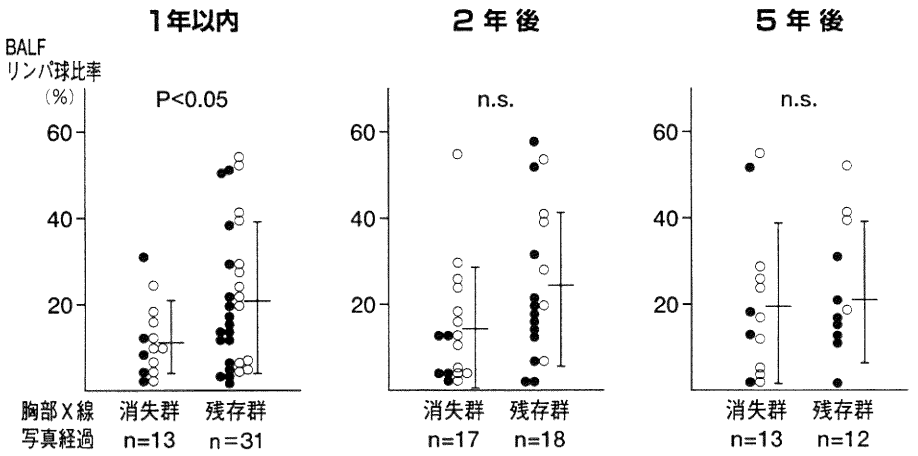

図 7　胸部X線写真所見の経過と初診時のBALF所見（リンパ球比率）との関係
○：Non Smoker
●：Smoker

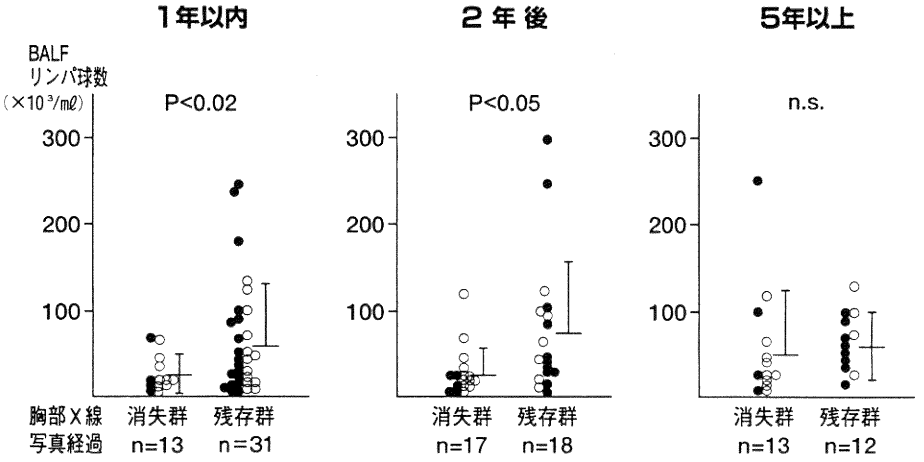

図 8　胸部X線写真所見の経過と初診時のBALF所見（リンパ球数）との関係
○：Non Smoker
●：Smoker

9).

以上の如く，1年以内と2年後に胸部X線写真の所見が残存している群は，消失群に比して，BALF のリンパ球比率とリンパ球数が多かったが，5年以上の観察では，有意差がみられず，胸部X線写真の所見の経過と，初診時の BALF 所見との関連はみられなかった．

なお，この対象例では，非喫煙群と喫煙群で，総細胞数，リンパ球比率，リンパ球数，$CD4^+/8^+$ 比に有意差を認めなかったので，非喫煙者と喫煙者を一括して検討したが，非喫煙群に限って検討しても同様の結果であった．

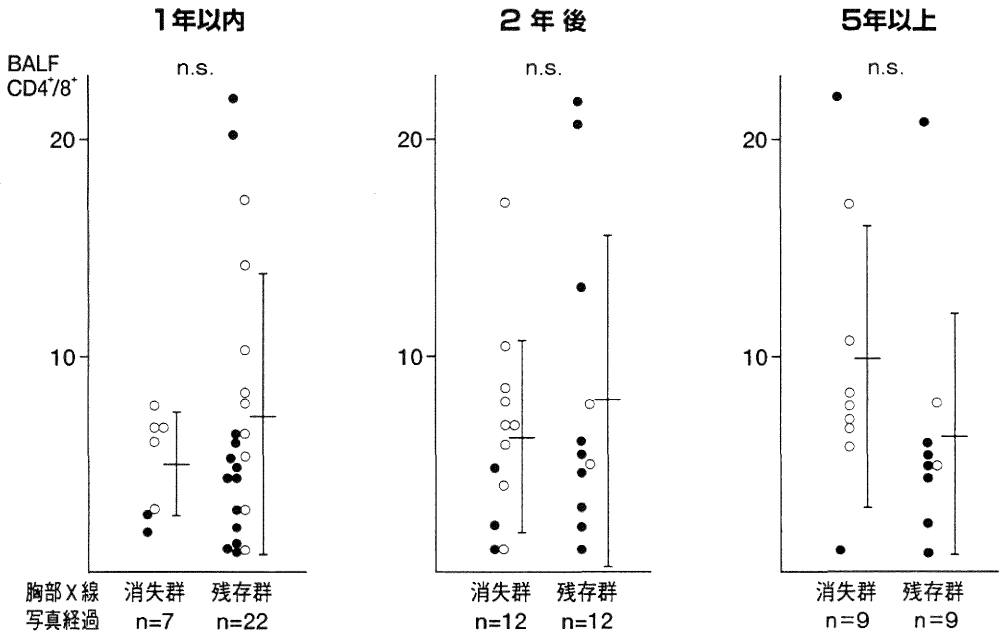

図 9　胸部X線写真所見の経過と初診時の BALF 所見（$CD4^+/8^+$ 比）との関係
○：Non Smoker
●：Smoker

考　　案

サ症の BALF 所見では，総細胞数の増加，活性化T細胞を伴ったリンパ球数の増加，$CA4^+/8^+$ 比の増加が特徴的な所見であると報告されている[2)10)]．今回の成績でも，本邦の正常健康人の BALF 所見[8)-10)]と比較すると，非喫煙者，喫煙者ともに総細胞数の増加，リンパ球数の増加，$CD4^+/8^+$ 比の上昇を認め，これまでの報告と一致していた[2)10)]．喫煙は BALF 所見に影響を与え，肺胞 Mφ の増加に伴う総細胞数の増加，リンパ球比率の相対的な低下，$CD4^+/8^+$ 比の低下がみられると報告されている[10)]．今回，サ症について非喫煙者と喫煙者の BALF 所見を比較したところ，同様に，喫煙者では，肺胞 Mφ の比率，数の増加に伴う総細胞数の有意な増加，相対的なリンパ球比率の低下傾向がみられたが，$CD4^+/8^+$ 比に関しては，両者で差がみられなかった．$CD4^+/8^+$ 比の差がみられなかったのは，サ症の肺病変の活動性の影響が，喫煙の影響より BALF 所見に強く反映している可能性が考えられた[11)]．

胸部X線写真所見の病型分類と BALF 所見との関連については，Rossman ら[12)]は，Ⅱ期において，肺病変の活動性の所見を反映して，リンパ球がⅠ期よりも有意に多かったと報告している．今回の検討では，リンパ球比率とリンパ球数が，Ⅰ期，Ⅱ期で，0期に比較して有意に増加していた．$CD4^+/8^+$ 比は，5以上に上昇した症例が，Ⅰ期，Ⅱ期の半数以上の症例（Ⅰ期59.5％，Ⅱ期62.5％）にみられた．高田ら[13)]は，全国集計で，Ⅰ期，Ⅱ期では，0期，Ⅲ期に比較して，リンパ球の増加を伴った細胞数の増加，$CD4^+/8^+$ 比の上昇を報告している．Ⅰ期は，胸部X線写真上，肺野病変を伴わないが，自験例で血清 ACE 値が高値を示したこと（**図 10**）や，TBLB で63～76％の症例に肉芽腫が認められる[14)15)]ことを考えると，Ⅰ期でも，肺にサ症の炎症性変化が出現し，それが BALF 所見に強く反映していると思われた．症例数は少ないが，Ⅲ期では，経過が長く比較的安定した非活動期病態を示すものが含まれているため，総細胞数，リンパ球数，$CD4^+/8^+$ 比が，Ⅰ期，Ⅱ期に比し低下傾向を示したと推察された．

血清 ACE 値と BALF 所見との関連に関するこれまでの報告は，その結果が異なっている[12)16)]．血清 ACE 活性は，全身の肉芽腫病変の広がりを反映していると考えられ[7)12)]，BALF 中のリンパ球は肺の病変を反映し

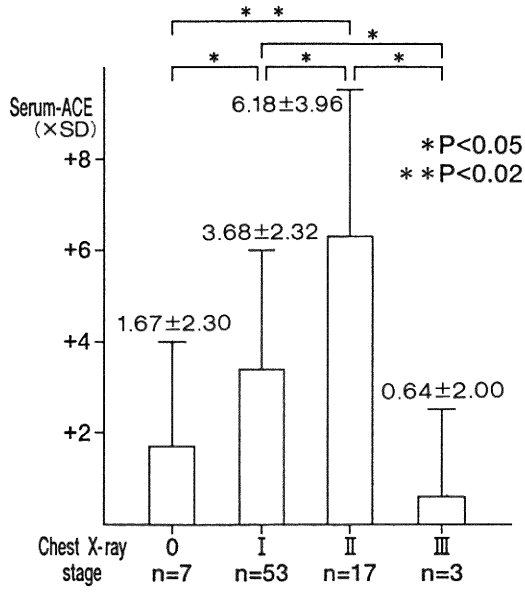

図 10　胸部X線写真病期分類と血清 ACE 活性
×SD：Standard deviation
$= \frac{\text{level of ACE} - \text{mean level of ACE}}{\text{Standard deviation of normal ACE}}$

ているとすると，両者の間に相関が認められる可能性は少ない．しかし，長井ら[17]は，サ症の肺外病変の存在も，肺におけるリンパ球の蓄積，活性化に関係しており，BALF リンパ球所見は，必ずしも肺内病変の活動性だけでなく，全身の病変を反映している可能性があることを報告している．Rossman[12]らは，血清 ACE 活性と BALF リンパ球所見が相関したことを報告しているが，ACE 活性はサルコイド肉芽腫内のマクロファージ（Mφ）と関連し，肺内のT細胞は肉芽腫内の Mφ の調整に重要な役割を果たしているため，血清 ACE 活性と BALF リンパ球所見が相関すると推測している．今回の検討では，血清 ACE 値とリンパ球数との間に，弱いながら正の相関を認めたが，血清 ACE 活性と BALF リンパ球が，ともにサ症の肉芽腫病変に関連しているため，両者が相関したと思われた．

サ症における肉芽腫の有無と BALF 所見との関連については，Valenti ら[18]が，活動期のサ症において肉芽腫陽性群でリンパ球比率の高いことを報告し，リンパ球の肉芽腫形成への関与を推定している．また，Rossi ら[19]は，肉芽腫形成の初期においては，helper T 細胞がサ症の肉芽腫形成に関与していると推定している．今回の検討では，肉芽腫陽性群で，リンパ球比率とリンパ球数が増加しており，Valenti らの結果と同様に，リンパ球の肉芽腫形成への関与が推定された．一方，胞隔炎との関係については，欧米では，BALF 中のTリンパ球の増加は，肉芽腫病変に先行する胞隔炎を反映していると報告[3)20)]されているが，今回の検討では，胞隔炎がびまん性に認められた症例は1例のみで，大部分が局所的かつ軽度であったので，本邦のこれまでの報告[21)]と同様に，胞隔炎と BALF 所見との関連は指摘できなかった．

従来からヒト肺胞 Mφ も含めて，Mφ は Ia 抗原を有し，抗原提示細胞として機能することが知られている．活動期のサ症では，肺胞 Mφ の HLA-DR 抗原の発現増強[22)]や，肺内Tリンパ球の増加と関連して，肺胞 Mφ の抗原提示能の亢進が報告[6)23)]されており，肺胞 Mφ の活性化所見がサ症の病変の形成に一因を担っていることが推測される．このような肺胞 Mφ の活性化を検討する目的で，Ia 様抗原に対するモノクローナル抗体を用いて，フローサイトメトリーにより肺胞 Mφ の表面形質について検討した．今回の成績では，HLA-D 領域の HLA-DR，DQ 抗原の陽性率でみる限り，Venet ら[6)]の報告と同様に，リンパ球所見との関連は得られなかったが，HLA-DR の抗原強度を示すと思われる MC 値を検討すると，リンパ球比率，リンパ球数，$CD4^+/8^+$ 比との間に相関が認められた．

Haslam ら[23)]も，BALF 中の肺胞 Mφ の Class II 抗原（HLA-DR，DQ，DP 抗原），Tf-R の陽性率と抗原強度をフローサイトメトリーを用いて測定し，サ症では，間質性肺炎に比較して，抗原強度が増強するとともに，抗原強度がリンパ球比率，リンパ球数，T細胞サブセットと相関することを報告している．これらの結果からは，サ症の肺内病変の成立に肺胞 Mφ の活性化が関与している可能性が推測された．

今回，BALF 中の肺胞 Mφ とリンパ球の活性化が認められたが，活性化をおこす最初の trigger は不明であり，肺胞 Mφ とリンパ球のどちらが先に活性化されたのか，病変の形成にどのように関係しているかについては，今後の検討が必要である．

肺サ症の予後に関しては，眼病変を有する例，高齢発症者，中年発症女性例に，肺病変の残存率が高いという報告[24)25)]があるが，必ずしも良い指標がないのが現状である．BAL は，肺の病変局所の細胞を直接採取することから，BALF は肺内病変をよく反映している可能性があり，初診時の BALF 所見が予後の指標になりう

るか否かについて，検討されている．しかし，予後の指標として肯定する報告[26)-29)]と，否定的な報告[17)30)31)]があり，一定の結論はない．間質性肺疾患研究班の共同研究では[28)]，初診時の BALF のリンパ球比率が20%以下の群は，20%以上の群に比較して，胸部X線写真所見の2年以内の消失率が高かった．今回の検討では，リンパ球比率とリンパ球数が，胸部X線写真所見が1年以内あるいは2年後に残存している群で，消失群に比較して有意に高値で，同様の結果であった．一方，$CD4^+/8^+$ 比は，残存群と消失群の間で，有意差を認めなかったが，Ward ら[31)]は，結節性紅斑を伴った急性発症例は，$CD4^+/8^+$ 比が高値であっても，予後良好な例もあり，必ずしも予後の指標にならないことを報告している．5年以上の観察した例では，症例数は少ないが，リンパ球所見との関連はみられず，初診時の BALF のリンパ球の増加所見が病変の持続因子であるか否かは，今後さらに検討する必要がある．なお，今回の検討では，BAL は推定発症1年以内の症例について，診断時にのみ行ったが，Israel-Biet ら[32)]は，1年後の時点でも BALF 中のリンパ球増加が持続している症例では，その後も長期に肺サ症が存続することを指摘している．BAL を経時的に行うことは，予後の推定の上でさらに有用であると思われる．

結　　論

(1)　サ症の BALF を喫煙者と非喫煙者にわけて検討した結果，喫煙者群では，非喫煙者群に比較して，肺胞 Mφ の増加に伴う総細胞数の増加がみられたが，リンパ球比率，リンパ球数，$CD4^+/8^+$ 比については，有意差がみられなかった．正常コントロールと比較すると，総細胞数，リンパ球比率，リンパ球数，$CD4^+/8^+$ 比の増加がみられた．

(2)　胸部X線写真所見の病型分類との関係をみると，0期に比較して，I期，II期で BALF 中のリンパ球比率とリンパ球数が増加していた．

(3)　血清 ACE 活性と BALF 中のリンパ球数との間に正の相関が認められた．

(4)　肉芽腫陽性群は，陰性群に比較して，BALF 中のリンパ球比率とリンパ球数が増加しており，リンパ球が肉芽腫の形成に関係している可能性が推測された．

(5)　BALF 中の肺胞 Mφ の活性化所見とリンパ球所見との間に，有意の相関がみられ，肺胞 Mφ の活性化がサ症の肺内病変の成立に関係している可能性が推測された．

(6)　BALF 所見は，短期における予後因子となりうるが，長期の予後を示唆することは出来なかった．

御指導をいただいた荒川正昭教授，御協力いただいた教室の呼吸器班に深謝致します．

本論文の要旨は，第28回胸部疾患学会総会，第9回日本サルコイドーシス学会，第13回気管支学会総会で発表した．

参　考　文　献

1) **Reynolds, H.Y. and Newball, H.H.**: Analysis of proteins and respiratory cells obtained human lungs by bronchial lavage. J. Lab. Clin. Med., **84**: 559～573, 1974.

2) **Thomas, P.D. and Hunninghake, G.W.**: Current concepts the pathogenesis of sarcoidosis. Am. Rev. Respir. Dis., **135**: 747～760, 1987.

3) **Crystal, R.G., Roberts, W.C. and Hunninghake, G.W.**: Pulmonary sarcoidosis: A disease characterized perpetated by activated lung T lymphocytes. Ann. Intern. Med., **94**: 73～94, 1981.

4) **Baughman, R.P., Strohofer, S.A., Buchsbaum, J. and Lower, E.E.**: Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. J. Lab. Clin. Med., **115**: 36, 1990.

5) **Moseley, P.L., Hemken, C., Monick, M., Nugent, K. and Hunninghake, G.W.**: Interferon & growth factor activity for human lung fibroblasts: Release from broncoalveolar cells from patients with active sarcoidosis. Chest, **89**: 657～662, 1986.

6) **Venet, A., Hance, A.J., Saltini, C., Robinson, B.W. and Crystal, R.G.**: Enhanced Alveolar macrophage-mediated antigen-induced T lymphocyte proliferation in sarcoidosis. J. Clin. Invest., **75**: 293～301, 1985.

7) **俵谷幸蔵**: サルコイドーシスにおける ACE 活性に関する研究．新潟医学会雑誌，**99**: 777～800, 1985.

8) **米田良蔵**: 気管支肺胞洗浄法（BAL）の手技と応用に関する指針案．厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班，平成元年度研究報告書: 11～17, 1990.

9) **米田良蔵**: 気管支肺胞洗浄法（BAL）の手技と応用に関する指針案．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：11～12，1991.
10) **泉 孝英**：BAL，気管支肺胞洗浄の臨床的，病態生理学的意義．最新医学，**41**：1292～1302，1986.
11) **Lawrence, E.C., Fox, R.B., Teague, R.B., Bloon, K. and Wilson, R.K.**：Cigarette smoking and bronchoalveolar T cell population in sarcoidosis Ann. N.Y. Acad. Sci., **465**：657～664，1986.
12) **Rossman, M.D., Dauber, J.H., Cardillo, M.E. and Daniele, R.P.**：Pulmonary sarcoidosis：correlation of serum angiotensin-converting enzyme with blood and bronchoalveolar lymphocytes. Am. Rev. Respir. Dis., **125**：366～369，1982.
13) **高田勝利，山本正彦，森下宗彦**：BALF 細胞の動態：リンパ球．最新医学，**41**：1322～1333，1986.
14) **鈴木栄一**：経気管支肺生検によるサルコイドーシス類上皮細胞肉芽腫の評価―とくに活動性と予後との関連について―．日胸疾会誌，**30**：627～637，1992.
15) **松岡緑郎，倉富雄四郎，岡田光子，小林英史，高橋英気，石原照夫，北村 諭，吉良枝郎**：経気管支肺生検によるサルコイドーシスの肺内病変分布の検討．日胸疾会誌，**24**：1334～1338，1986.
16) **Radermecker, M., Gustin, M. and Saint-Remy, P.**：Lack of correlation between serum angiotensin converting enzyme activity and bronchoalveolar lymphocytosis in lung sarcoidosis. Eur. J. Respir. Dis., **65**：189～195，1984.
17) **長井苑子**：肺サルコイドーシスの診断，活動度．日胸疾会誌，**28**：86～91，1990.
18) **Valenti, S., Scordamaglia, A., Crimi, P. and Mereu, C.**：Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in sarcoidosis and extrintic allergic alveolitis. Eur. J. Respir. Dis., **63**：564～569，1982.
19) **Rossi, G.A., Sacco, O., Cusulic, H.E., Risso, A., Balbi, B. and Ravazzoni, C.**：Helper T lymphocytes in pulmonary sarcoidosis：Functional analysis of lung T cell subpopulation in patients with active disease. Am. Rev. Respir. Dis., **133**：1086～1090，1986.
20) **Semenzato, G., Chilosi, M., Ossi, E., Tremtin, L., Pizzolo, G., Ciprani, A., Agostini, C., Zambello, R., Marcer, G. and Gasparroto, G.**：Bronchoalveolar lavage and lung history. Comperative analysis of inflammatory and immunocompetent cells in patients with sarcoidosis and hypersensivity pnumonitis. Am. Rev. Respir. Dis., **132**：400～404，1985.
21) **山口隆子，横山 武，小池盛雄**：経気管支肺生検（TBLB）によるサルコイドーシスの臨床病理学的研究．日胸疾会誌，**24**：264～271，1986.
22) **Campbell, D.A., Bois, R.M., Butcher, R.G. and Poulter, L.W.**：The density of HLA-DR antigen expression on alveolar macrophages is increased in pulmonary sarcoidosis. Clin. Exp. Immunol., **65**：165～171，1986.
23) **Haslam, P.L., Parker, D.J. and Townsend. P.J.**：Increased in HLA-DQ, DP, DR, and Transferrin receptors on alveolar macrophages in sarcoidosis and allergic alveolitis compared with fibrosing alveolitis. Chest, **97**：651～661，1990.
24) **細田 裕，小高 稔，山口百子，原澤道美**：1987年度サルコイドーシス全国予後調査報告．厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班，昭和62年度報告書：153～155，1988.
25) **泉 孝英，長井苑子，大島駿作**：サルコイドーシス中年発症例の予後について．サルコイドーシス研究会誌，**5**：102～103，1985.
26) **Keogh, B.A., Hunninghake, G.W., Line, B.R. and Crystal, R.G.**：The alveolitis of pulmonary sarcoidosis：Evaluation of natural history and alveolitis-dependent changes in lung function. Am. Rev. Respir. Dis., **128**：256～265，1983.
27) **Rust, M., Bergmann, L., Kühn, T., Tuengerthal, S., Bartmann, K., Mitrou, P.S. and Meier-Sydow, J.**：Prognostic value of chest radiograph, serum-angiotensin-converting enzyme and T helper cell count in blood and in bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary sarcoidosis. Respiration, **48**：231～236，1985.
28) **細田 裕，山本正彦，野田正治，平賀洋明，本間行彦，鈴木 明，田村昌士，荒川正昭，滝沢敬夫，安岡大仁，吉村正治，北村 諭，森成 元，宮地純樹，佐藤篤彦，梅田博道，大島駿作，泉 孝英，立花暉夫，岩田猛邦，越智規夫，中井 準，副島林造，木村郁郎，山木戸道郎，安岡 劭，安藤正幸，志摩清**：BAL および Ga 所見とサルコイドーシスの経過．厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班．昭和61年度報告書．：155～157，1987.

29) **Constabel, U., Bross, K.J. and Guzman, J.**: Predictive value of bronchoalveolar lavage T cell subsets for the course of sarcoidosis. Ann. N. Y. Acad. Sci., **465**: 418～426, 1986.

30) **Baughman, R.P., Shipley, R. and Eisentrout, C.E.**: Predictive value of gallium scan, angiotens in-converting enzyme level and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. Lung. **165**: 371～377, 1987.

31) **Ward, K., O'connor, C., Odlum, C. and Fitzgerald, M.X.**: Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. Thorax, **44**: 6～12, 1989.

32) **Israel-Biet, D., Venet, A. and Chretien, J.**: Persistent high alveolar lymphocytosis as a predictiye criterion of chronic pulmonary sarcoidosis. Ann. N. Y. Acad. Sci., **465**: 395～406, 1986.

（平成８年３月27日受付）