

## びまん性汎細気管支炎の1例 —免疫学的所見を中心として—

本郷 実<sup>1)</sup> 望月 一郎<sup>1)</sup> 大久保喜雄<sup>1)</sup>  
小沢 克良<sup>1)</sup> 小林 俊夫<sup>1)</sup> 山田 博美<sup>1)</sup>  
大久保信一<sup>1)</sup> 草間 昌三<sup>1)</sup> 小野 謙三<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部第1内科学教室

2) 信州大学医学部第2病理学教室

### A Case of Diffuse Panbronchiolitis —With Special Reference to Immunological Findings—

Minoru HONGO<sup>1)</sup>, Ichiro MOCHIZUKI<sup>1)</sup>, Yoshio OKUBO<sup>1)</sup>, Katsura OZAWA<sup>1)</sup>  
Toshio KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Hiroyoshi YAMADA<sup>1)</sup>, Shinichi OKUBO<sup>1)</sup>  
Shozo KUSAMA<sup>1)</sup> and Kenzo ONO<sup>2)</sup>

1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

A 66-year-old man who had suffered from productive cough and dyspnea for about ten years was admitted to our hospital for further evaluation in August, 1980. On physical examination crepitant rales and dry rales were audible all over the chest. The laboratory data indicated immunological abnormalities in cellular immunity. Chest roentgenogram showed diffuse involvement of both lungs by small nodular shadows ranging from 2 to 5 mm in diameter. Pulmonary function test revealed a decrease in both vital capacity and forced expired volume over one second, and in particular, a significant reduction in the latter and a marked increase in resistance in small airways. Furthermore, a marked decrease in arterial oxygen tension was found. While repeated examination for tuberculous bacilli in the sputum, gastric juice, urine and feces proved negative, cultures of the sputum grew *Pseudomonas aeruginosa*. Despite therapy combining antibiotics, oxygen inhalation, mucolytic agents and intermittent positive pressure breathing, his dyspnea worsened and he died in July, 1981. Autopsy findings disclosed that prominent features such as thickening of the walls and marked infiltration of plasma cells and lymphocytes were present in the respiratory bronchioles, with slight changes in rather proximal bronchioles, alveolar ducts and alveolar sacs. These clinico-pathological findings were consistent with those of diffuse panbronchiolitis. We briefly discuss immunological abnormalities concerning cellular immunity. *Shinshu Med. J.*, 31: 128—136, 1983

(Received for publication November 8, 1982)

---

**Key words:** diffuse panbronchiolitis, respiratory bronchiole, cellular immunity

びまん性汎細気管支炎, 呼吸細気管支, 細胞性免疫

---

## I はじめに

呼吸細気管支は気道と肺実質との移行部に位置し、空気の導管としての気道の性格を失い、構造的にも機能的にも、次第にガス交換の場である呼吸部としての特徴を有するに至る。近年、慢性閉塞性肺疾患のうちに、病理組織学的に呼吸細気管支領域に病変の主座をおき、慢性気管支炎、気管支喘息および肺気腫とは一線を画する慢性炎症が注目され、びまん性汎細気管支炎<sup>1)2)</sup>と呼ばれている。

最近著者らも本症の1剖検例を経験し、免疫学的に興味ある所見を認めたので文献的考察を加えて報告する。

## II 症 例

症例：66才、男性。

主訴：呼吸困難、喀痰、咳嗽。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1937年結核性胸膜炎、1939年脊椎カリエスに罹患。1975年慢性副鼻腔炎を指摘された。喫煙歴は30～63才まで1日10本。

現病歴：1970年2月頃より高熱、喀痰、咳嗽が出現し、次第に息切れ、呼吸困難が増強した。1980年8月某医で胸部X線の異常陰影、白血球増多、赤沈促進を指摘されて当科へ入院した。

入院時現症：身長158cm、体重40kg。体温37.4°C。血圧130/74mmHg、脈拍88、整。呼吸数36。結膜に貧血、黄疸なく、表在リンパ節を触知しない。口唇に軽度のチアノーゼを認めるが、バチ状指はない。胸部は肺肝境界第6肋間、打診で鼓音を呈し、聴診ではIIpの亢進を認め、また全肺野にわたり乾性ラ音、捻髪音を聴取する。腹部、四肢、神経学的には異常を認めない。

入院時一般検査成績 (Table 1)：末梢血に貧血なく、白血球数9,100で核の左方移動を認める。尿、便には異常がみられない。血液化学では、TP 6.0g/dl, alb. 2.8g/dl,  $\gamma$ -glob. 17.39%。血清学的には、CRP 4(+), RA 1(+), 寒冷凝集素反応512倍、赤沈1時間値109mm。免疫学的には、IgG、IgMは正常範囲内であるが、IgAは正常上限で、ツベルクリン反応は疑陽性、末梢血リンパ球の subpopulation はE-RFC 22%, EAC-RFC 78%とT cellの著明な減少を示す。さらにT cellおよびB cellの機能を検討すると、PHA-P、Con A、PWM、PPDによ

るリンパ球増殖反応はいずれも低値を示す。喀痰、胃液、尿、便の結核菌は陰性で喀痰でCandida albicansを少量認める。

胸部X線所見：横隔膜低位を示し、両肺野にびまん性に径2～5mmの小粒状影を認め、下肺野では小粒状影は1部融合している。また、左右の肋骨横隔膜角に胸膜の肥厚を認める (Fig. 1a)。Fig. 1bに右肺野の拡大像を示す。

心電図所見 (Fig. 2)：正常洞調律で電気軸は+60°、P波はII誘導で3mmと増高し、 $Sv_1 + Rv_5 = 43mm$ である。

肺機能検査所見 (Table 2)：spirogramは混合性障害、特に1秒率の著明な低下を認め、肺気量分画では残気率の軽度の増加がみられる。気道抵抗は4.72 cmH<sub>2</sub>O/l/secと増加し、flow-volume曲線で $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ の著明な低下を示すが、DLco/ $V_A$ は6.75と正常範囲内である。Closing volumeは測定不能で、 $\Delta N_2$ は著しい高値で換気・血流の不均等分布を示す。血液ガスでは $PO_2$ の低値を認めるが、 $P_{CO_2}$ は正常である。

心カテーター所見：平均肺動脈圧27mmHgと軽度肺高血圧を示し、肺小動脈抵抗は378 dyn.sec.cm<sup>-5</sup>と増加しているが、平均肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧、右室拡張末期圧および心係数は正常範囲内である。また右室仕事量は11.2g.m/m<sup>2</sup>/beatと増加しているが、左室仕事量は33.6g.m/m<sup>2</sup>/beatと減少している。

入院後経過 (Fig. 3)：当初、喀痰は膿性で1日量20～40mlであったが、9月より緑膿菌が出現、11月中旬39°C台の発熱とともに喀痰量は1日80mlに達した。 $\gamma$ -globulinの投与で一時的解熱したが、種々の抗生剤の投与にもかかわらず、緑膿菌は消失しなかった。一方、呼吸困難は入院時よりHugh-Johns IV度で、O<sub>2</sub> 1～2lの吸入で $PO_2$  60～80 mmHg、 $P_{CO_2}$  30～40 mmHgを維持していた。また、IgAは正常上限で、RA test、寒冷凝集素反応は、病状の悪化とともに陽性、高値を示した。1981年3月中旬より $P_{CO_2}$ が増加し、IPPBの併用も試みたが、呼吸困難は増悪し6月呼吸不全で死亡した。

剖検所見：肉眼的には、両側胸膜は線維性に癒着し、両側の肺は表面および断面で粟粒大から米粒大の黄白色小結節がびまん性に分布し、断面では特に気管支内に灰白色の粘稠性分泌物が充満している (Fig. 4)。肉眼的に黄白色の小結節が存在する部分には組織学的

Table 1 Laboratory findings on admission

Hemogram		GOT	20KU
RBC	$452 \times 10^4/\text{cmm}$	GPT	21KU
Hb	13.6g/dl	LDH	194mIU
Ht	40.2%	BUN	18mg/dl
Platelet	$25.2 \times 10^4/\text{cmm}$	Creatinine	1.2mg/dl
WBC	9,100/cmm	Serologic test	
Neutro. band	42%	ASLO	(-)
seg.	35%	CRP	4(+)
Eosino.	2%	RA	1(+)
Baso.	1%	Cold HA	$\times 512$
Lymph.	12%	$\alpha_1$ -antitrypsin	178mg/dl
Mono.	8%	ACE	33U
Urinalysis		ESR	109mm/1hr
Protein	(-)	Immunological examination	
Sugar	(-)	Immunoglobulins	
Stool		IgG	1,180mg/dl
Parasites	(-)	IgA	357mg/dl
Occult blood	(-)	IgM	63mg/dl
Blood chemistry		C <sub>3</sub>	149mg/dl
TP	6.0g/dl	PPDs	$\frac{0 \times 0}{5 \times 3\text{mm}}$
alb.	2.8g/dl	Lymphocyte subpopulation	
glob. $\alpha_1$	5.86%	E-RFC	22%
$\alpha_2$	17.00%	EAC-RFC	78%
$\beta$	12.92%	Lymphocyte blast transformation	( $\Delta$ cpm)
$\gamma$	17.39%	PHA-P	78,411
Na	142mEq/l	Con-A	47,727
K	3.8mEq/l	PWM	33,395
Cl	105mEq/l	PPD	3,526
Ca	4.3mEq/l		

Table 2 Pulmonary function test

Spirogram		Flow-volume curve	
VC	2.07l	$\dot{V}_{50}$	0.30l/sec
% VC	64.7%	$\dot{V}_{25}$	0.15l/sec
FVC	1.94l	$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$	2.0
FEV 1.0%	38.0%	Diffusion	
Lung volumes		DLco	18.64ml/min/mmHg
TLC	4.16l	% DLco	79.0%
% TLC	64.5%	DLco/ $V_A$	6.75
FRC	3.00l	Closing volume	
RV	2.08l	CV	NA
RV/TLC	50.1%	$\Delta N_2$	10.1%
% RV	128.7%	Blood gas	
Mechanics		PH	7.470
Raw	4.72cmH <sub>2</sub> O/l/sec	Po <sub>2</sub>	56.6mmHg
Zrs	7.0cmH <sub>2</sub> O/l/sec	Pco <sub>2</sub>	34.2mmHg

NA = not available

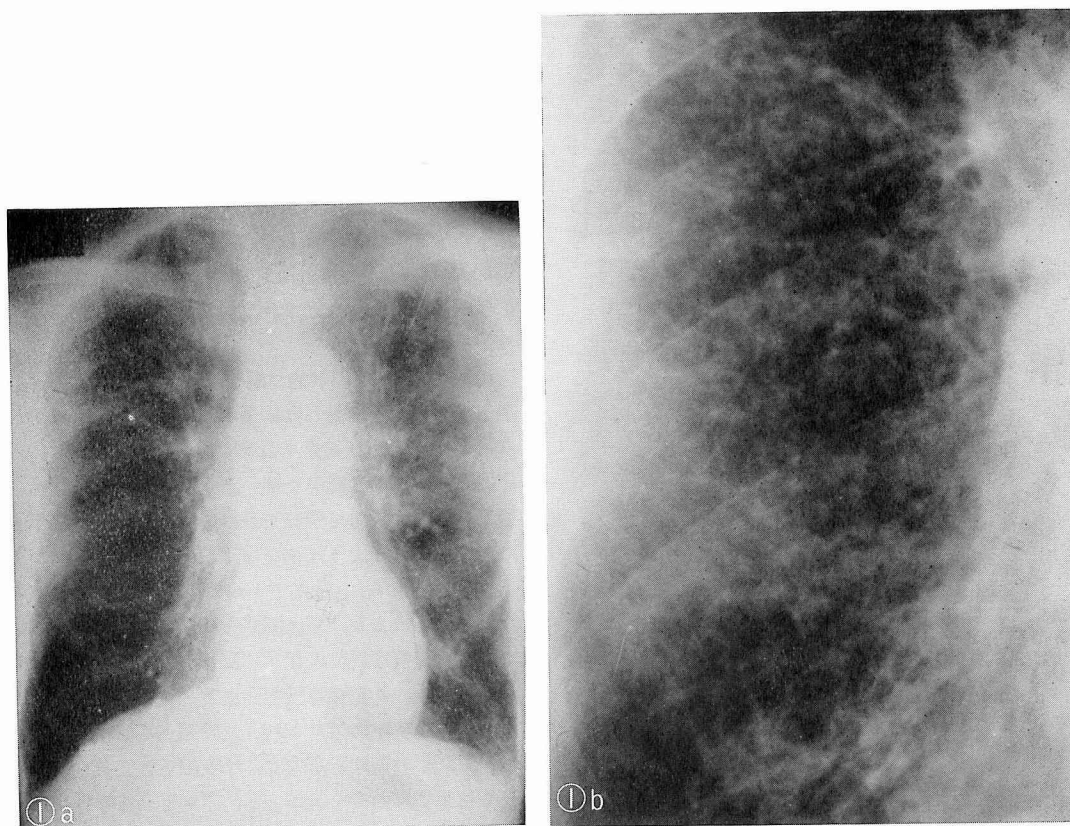


Fig. 1 Posteroanterior chest roentgenogram on admission.

- a. Diffuse involvement of both lungs by small nodular shadows ranging from 2 to 5 mm in diameter
- b. Magnified view of the right lung field

に呼吸細気管支を中心とした細気管支末端部周囲の形質細胞、リンパ球の浸潤がみられ、この変化はかなり太い細気管支にもおよんでいるが、病変の主座は呼吸細気管支のレベルであり、明らかな細気管支内腔の閉塞もみられない (Fig. 5a, b)。また、肺胞にも部分的に軽度の炎症を伴っており、さらに、肺胞腔内および細気管支周囲には泡沫細胞が集簇している像が認められる (Fig. 6) が、間質にはほとんど変化はみられない。肺以外の臓器では、右室自由壁の肥厚、右室腔の拡張、および肺小動脈中膜の肥厚がみられる以外に著しい変化はみられない。

### III 考 察

本例は、厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班によるびまん性細気管支炎の臨床的診断基準<sup>3)</sup>、すなわち①咳嗽、喀痰、息切れを中心とする臨床症状、②胸

部理学的所見で湿性、乾性ラ音聴取、③胸部X線所見で両肺野にびまん性散布性粒状陰影、肺の過膨張、④肺機能検査所見で1秒率、肺活量低下、血液ガス所見で低酸素血症の全項目を満足し、さらに病理組織学的に呼吸細気管支領域を中心として、内腔の閉塞性病変を伴わない円形細胞の浸潤を認め、右室自由壁の肥厚と右室腔の拡張がみられたことより、肺性心を来した、いわゆる壁内性繁殖性タイプのびまん性汎細気管支炎と考えられる。

従来、肺機能検査所見で閉塞性障害を示し、臨床上鑑別診断の困難であった一連の疾患群に対して、1963年 Williams と Seriff<sup>4)</sup>、次いで1964年 Burrows ら<sup>5)</sup>は chronic obstructive pulmonary disease あるいは chronic obstructive lung disease という名称を提唱した。以来、慢性閉塞性肺疾患という用語が広く用いられてきたが、1967年 Macklem と Mead<sup>6)</sup> は

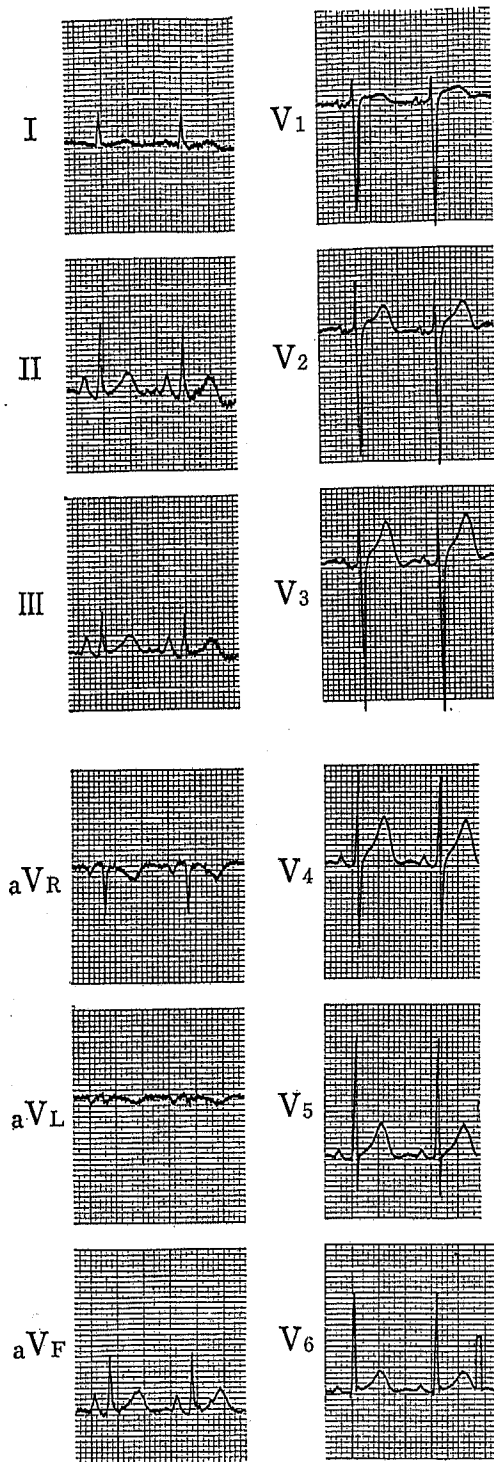


Fig. 2 Electrocardiogram on admission.

呼吸生理学的立場より、従来の肺機能検査法では閉塞性病変が高度にならない限り検出されにくい、直径2 mm以下の小気管支、終末細気管支、呼吸細気管支領域を small airway と呼び、この部位における病変は small airway disease<sup>7)</sup> と呼ばれている。しかし、慢性閉塞性肺疾患は慢性気管支炎、気管支喘息、肺気腫を包含する臨床的概念であり、small airway disease も様々な病態や上記の疾患が含まれ、病変を形態学的に理解しようとすれば混乱を招く場合が少なくなかった。

山中ら<sup>1)2)</sup>は病理学的立場より、慢性閉塞性肺疾患患者の剖検肺を検討した結果、前3者の疾患とは異なり、新たに呼吸細気管支領域に病変の主座を有し、臨床的に軽症時には喘鳴を伴い、進展例では難治性の緑膿菌感染を合併して予後不良の転帰をとる例を見出した。彼らはこのような例をびまん性汎細気管支炎（以下DPBと略す）と呼んで1つの clinical entity とみなしたことにより、慢性閉塞性肺疾患の形態学的分類に対する理解は以前に比べて深まってきた。本症は1980年度より、特発性間質性肺炎とともに厚生省特定疾患間質性肺疾患に指定され、全国調査も始まりつつある。DPBの病理組織像は、呼吸細気管支炎および呼吸細気管支周囲炎を主体とし、原則として呼吸細気管支領域より中枢の気道、ならびに末梢の肺泡道、肺胞嚢は侵されないとされている。その組織型は、①著明な円形細胞浸潤を呈する壁内性繁殖性、②肉芽組織による閉塞を示す閉塞性の2型であり、本例にみられたような壁内性繁殖性のタイプが多いといわれている。また、今世紀初頭より欧米で報告されている bronchiolitis obliterans<sup>8)</sup> は後者に属すると考えられている。

本症の背景因子として、高率に合併する慢性副鼻腔炎の存在<sup>9)10)</sup>、刺激性ガスや汚染大気吸入との関連性が論じられ、本例でも30年以上にわたる喫煙歴、慢性副鼻腔炎の存在がみられるが、病因との関係については不明といわざるを得ない。最近DPBにおいて免疫学的異常の関与が推測され、ツベルクリン反応（以下ツ反と略す）の陰性化、血清  $\gamma$ -globulin、特に IgA、IgG の増加、寒冷凝集素反応の高値<sup>11)</sup>、細気管支局所の組織免疫グロブリン<sup>12)</sup>等が注目されているが、細胞性免疫について検討した報告はほとんどみられない<sup>13)</sup>。

本例で注目される所見は、細胞性免疫能の低下、すなわち結核の既往が存在するにもかかわらずツ反疑陽

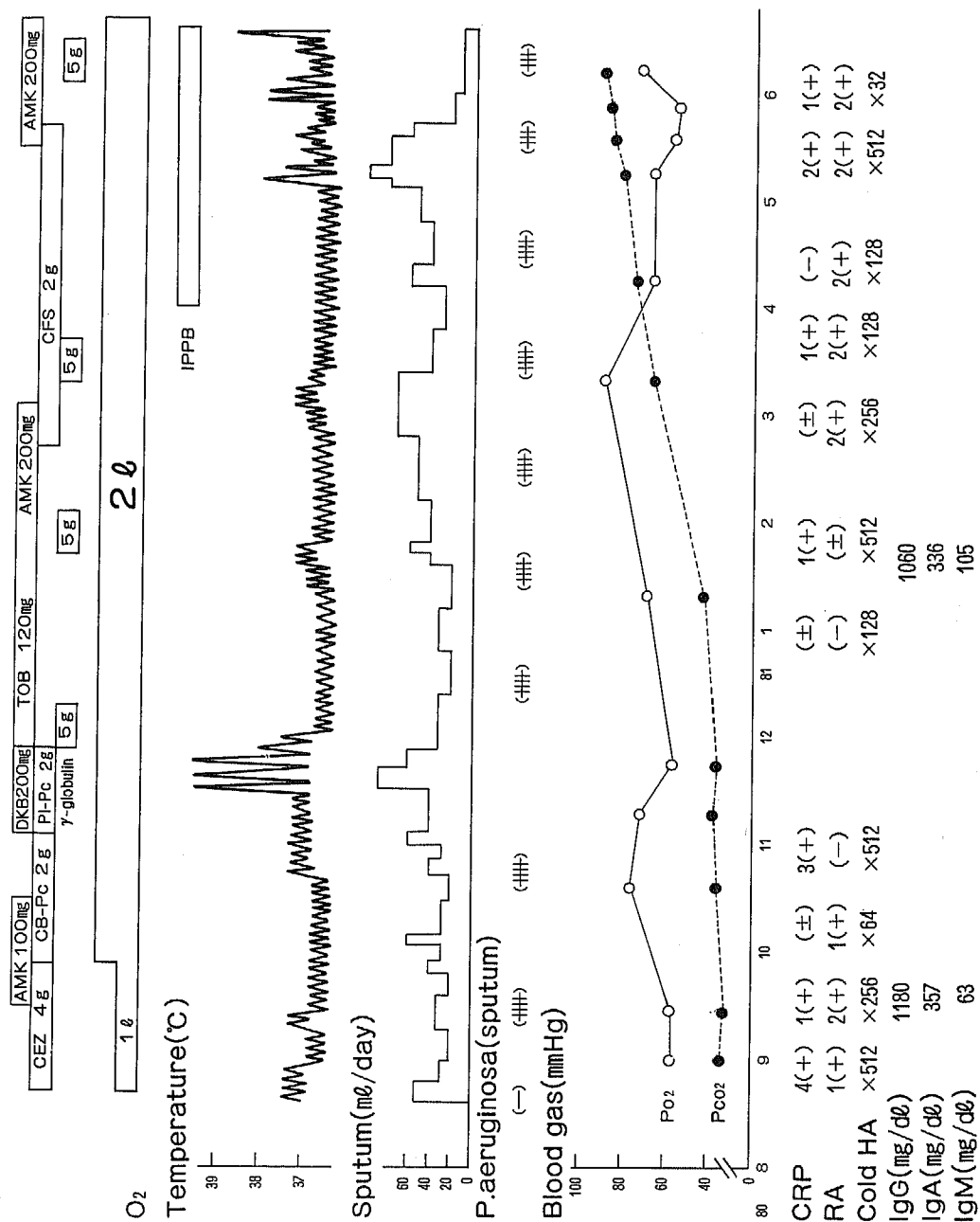


Fig. 3 Clinical course



Fig. 4 A cut surface of the right lung, showing small nodules

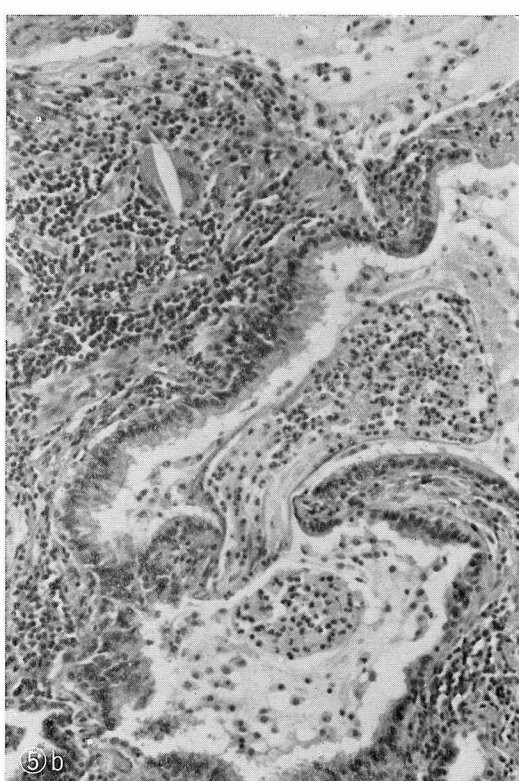
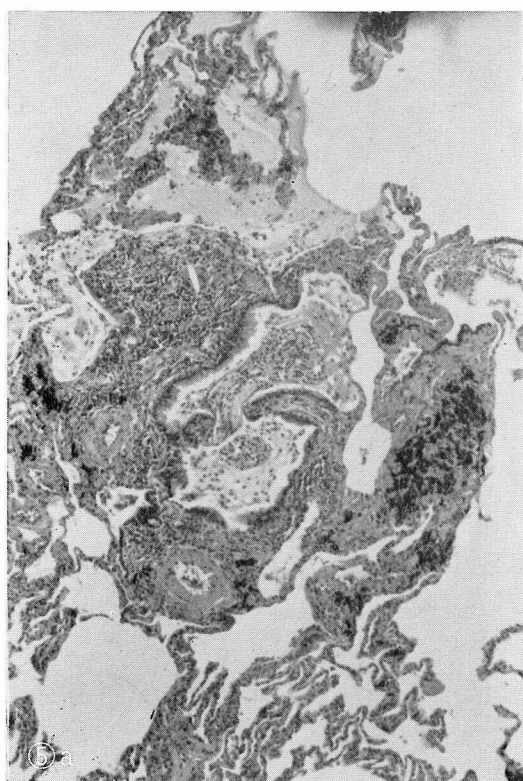


Fig. 5 Microscopic features of the respiratory bronchiole.

- a. Thickening of the walls and infiltration of plasma cells and lymphocytes are observed
- b. Higher magnification of Fig. 5a

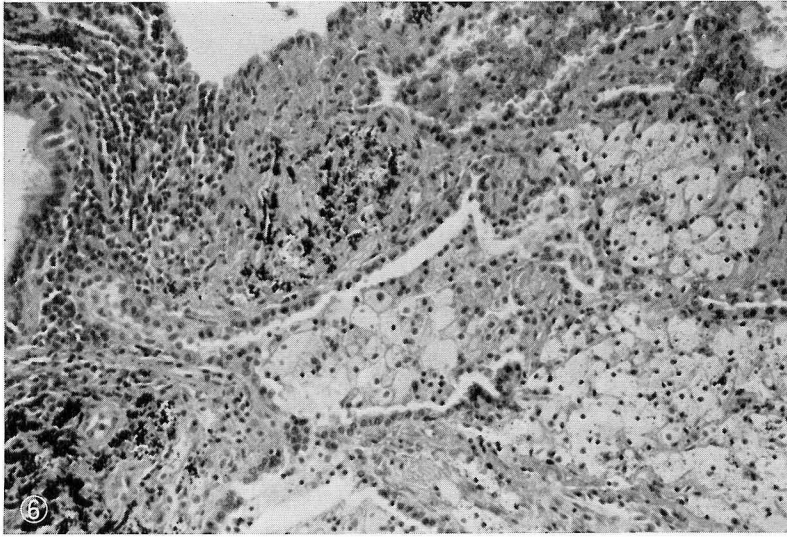


Fig. 6 Microscopic features of cluster of foaming cells

性、末梢血 T cell 数の著しい低値、および PHA, Con A, PWM, PPD によるリンパ球増殖反応の低下、特に antigen である PPD では著しい低値を認めた点である。Okubo ら<sup>14)</sup>は結核性胸膜炎患者および健常者において、ツ反と末梢血の PPD 特異的増殖反応との関係を検討した結果、T cell の比率はツ反陽性者と陰性者との間で有意差を認めなかったが、PPD 特異的増殖反応とツ反との間には良好な正相関を認めたと報告しており、本例でも彼らの成績に一致した所見を示した。一方、感染性心内膜炎、T cell 白血病ではツ反陽性者で PPD 特異的増殖反応が低値を示す場合があり、このような例ではツ反を誘導する細胞群と PPD 増殖反応を示す細胞群とは異なる可能性や、PPD 特異的増殖細胞減少等の量的変化が示唆される。以上より、PPD 特異的増殖反応には T cell の subset-helper/inducer T cell あるいは suppressor/cytotoxicity T cell, そのほかの T cell が関与している<sup>14)</sup>と考えられるが、種々の疾患では T cell subset の量的変化によりツ反と特異的増殖反応の態度が決定

するものと推測され興味深い。

一般に DPB は進行性の経過をとり、緑膿菌感染を併発した場合には本例のように予後不良で対症療法にとどまらざるを得ない。しかし、早期発見例ではステロイドホルモンや緑膿菌ワクチンによる治療が有効であるといわれている。したがって、前述の非特異的な臨床症状、胸部理学的所見に加えて、びまん性散布性粒状影を呈する胸部X線、および肺機能検査で末梢の閉塞性病変を認めた場合には、DPB を念頭において積極的な検索を進め、早期に治療を試みるべきである。

#### IV 結 語

びまん性汎細気管支炎の1剖検例を報告し、T cell を中心とした免疫学的異常の関与について検討を加えた。

本論文の要旨は1982年2月、第53回日本胸部疾患学会関東地方会（東京）で発表した。なお、本例の詳細な病理学的検索は別に報告する予定である。

#### 文 献

- 1) 山中 晃：慢性気管支炎の組織像。最新医学，15：2035-2044，1960
- 2) 山中 晃，斎木茂樹，田村静夫，斎藤 建：慢性気管支閉塞性疾患の問題点—とくにびまん性汎細気管支炎について—。内科，23：442-451，1969
- 3) 泉 孝英：びまん性細気管支炎全国症例調査報告—第一次（昭和55年度）調査報告—。厚生省特定疾患間質性肺炎疾患調査研究班，昭和55年度研究報告書，pp.11-22，1981

- 4) Williams, M.H. Jr. and Seriff, N.S. : Chronic obstructive pulmonary disease : An analysis of clinical, physiologic and roentgenologic features. *Am J Med*, 35 : 20-30, 1963
- 5) Burrows, B., Niden, A.H., Fletcher, C.M. and Jones, N.L. : Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago—A study of one hundred patients—. *Am Rev Respir Dis*, 90 : 14-27, 1964
- 6) Macklem, P.T. and Mead, J. : Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*, 22 : 395-401, 1967
- 7) Woolcock, A.J., Vincent, N.J. and Macklem, P.T. : Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest*, 48 : 1097-1106, 1969
- 8) Lange, W. : Ueber eine eigenthümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen. (*Bronchitis et Bronchiditis obliterans.*) *Dtsch Arch Klin Med*, 70 : 342-364, 1901
- 9) 本間日臣 : びまん性汎細気管支炎 (びまん性呼吸細気管支炎). *日内会誌*, 65 : 645-659, 1976
- 10) 稲富恵子, 荒木高明, 饗庭三代治, 富永 滋, 桑原博一, 千治松洋一, 鷲崎 誠, 本間日臣, 杉田麟也 : びまん性汎細気管支炎と副鼻腔炎について—予報—. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書, pp. 68-72, 1981
- 11) 泉 孝英, 平田健雄 : びまん性汎細気管支炎における寒冷凝集素価の動態に関する研究. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書, pp. 80-82, 1981
- 12) 草間昌三, 望月一郎, 小沢克良, 本郷 実 : びまん性汎細気管支炎—1 剖検例の組織免疫グロブリン—. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和56年度研究報告書, pp. 93-95, 1982
- 13) 山本正彦, 杉浦孝彦, 高田勝利, 森下宗彦, 市村貴美子, 鳥井義夫, 青木 一, 伊奈康孝 : DPB 患者の肺洗浄所見及び免疫学的検討. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書, pp. 83-85, 1981
- 14) Okubo, Y., Kusama, S. and Yano, A. : PPD-specific proliferative response in humans. I. Analysis of PPD-specific proliferative cells from tuberculous pleurisy patients and healthy controls with monoclonal antibodies specific for human T subsets. *Microbiol Immunol*, 26 : 511-521, 1982

(57. 11. 8 受稿)