

第83回日本内科学会講演会（1986年）

宿題報告

びまん性汎細気管支炎*

放送大学 本間日臣

1. はじめに

呼吸生理に関するわれわれの知識が急速な進歩を遂げ、その結果呼吸機能検査が一般に普及していった1950年代の終りから1960年代にかけて、閉塞性換気障害を示す呼吸器疾患のうちの主なる3疾患、すなわち気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫症を慢性閉塞性肺疾患と一括して呼称することが広く行なわれた。その理由は、この3疾患の鑑別診断が必ずしも容易でないことであつた。現在もなおこの呼称は一部で用いられているが、当時われわれは、症例毎に詳細な観察と検討を行なつていく過程で、慢性炎症である主病変の主座を呼吸細気管支に特定しうる一連の疾患が存在することに気付いた。呼吸器病理の山中晃教授はこれをびまん性汎細気管支炎と名付けた¹⁾。爾来症例の集積がすすむにつれ、本症の病像は次第に明らかとなり、その都度著者らは報告を行なつてきたが^{2)~6)}、漸次呼吸専門医の注目を集めるようになった。1980年から1982年までの3年間、厚生省特定疾患調査研究班（班長本間日臣）により、全国実態調査が行なわれ、北海道から沖縄に至る全国各地からの症例を集めて検討した結果、わが国における実態はほぼ明らかになった⁷⁾。病理形態像の輪郭も定まり、本症の定型像、非定型像のほか、呼吸細気管支に隣接する、すなわちやや高位の気道系の閉塞を生ずる気管支・細気管支炎の存在も示された⁸⁾。

以下びまん性汎気管支炎 diffuse panbrmchiolitis (DPBと略す)の臨床像、形態像の特徴、

治療、成因について実態調査成績および多数の研究協力者の研究成果をふまえて報告する。

2. びまん性汎細気管支炎の概念成立までの経緯

DPBの概念がわれわれの頭の中でまとまるまでの経過については筆者が既にまとめて記している⁹⁾が、その発端は昭和31年(1956)までさかのぼることが出来る。本間、三上・山中は心肺感染症が肺性心をひきおこした3症例を報告した¹⁰⁾が、そのうちの1例は慢性副鼻腔炎を持ち、12年の肺感染症反復の経過をとつた36才、男性の剖検例で当時の成書に記載された慢性気管支炎、気管支喘息、慢性肺気腫、肺線維症のいずれにも該当せず、苦心の末の臨床診断は、慢性気管支炎+肺線維症であつた。当時慢性気管支炎は肺線維症および肺気腫症の主因となるという国外の論調がわれわれを惑わせた時代である。この剖検肺について山中は潰瘍性細気管支炎とこれに続発した細気管支拡張とを観察し、細気管支炎を特殊な位置を占める特殊炎として注目すべきことを指摘している¹¹⁾。昭和36年黒川らは、開胸生検を行なつた3例の細気管支炎を報告している¹²⁾が、その第1例はDPBと考えられる。昭和37年沢崎らは、肉芽腫による呼吸細気管支の閉塞を開胸生検で確認した2症例を報告し、詳細な考察を行なつた¹³⁾。この病理所見は山中の記載である。一方われわれは臨床的には気管支挛縮症状を随伴する呼吸器疾患の中に閉塞性細気管支炎の存在することをみていた¹⁴⁾。そしてOswald (Oswald NC: Recent trends in chronic bronchitis Lloyd-Luke, 1958) やStuart-

*本講演は1986年4月5日、東京都千代田区紀尾井町4-1、ホテルニューオータニにて行なわれた。
Special Article: Diffuse Panbronchiolitis. Hiomi HOMMA Prof., University of the Air, Chiba

Harris (Strart-Harris CH & Hanley T: Chronic bronchitis, emphysema and cor pulmonale, John Wright & Sons, 1957) の見解や Reid (Reid L: Pathological findings in chronic bronchitis. Brit J Rad 32377: 291, 1959) の所論について疑義を呈出した¹⁵⁾。指摘した問題点は、慢性気管支炎に通常気管支牽縮がみられ、持続すると肺気腫の発生は避け難いとか、慢性気管支炎に、気管支炎および細気管支炎および随伴する肺感染症、肺気腫、細気管支拡張、肺線維症、うつ血性心不全に至るまですべての症状所見を含めている点等である。

昭和38年(1963)中村¹⁶⁾および滝沢¹⁷⁾は、臨床的に慢性肺気腫と診断した8剖検例中3例が慢性または亜急性気管支梢炎であったことを報告した。気管支梢炎は呼吸細気管支炎であり、われわれと同じ病態のものを観察していたと考えられる。5年後の昭和43年(1968)中村・金野は、選択的肺胞—気管支造影で慢性閉塞性細気管支炎と診断した1例の造影所見を述べており、ここでは上記の呼称を用いた¹⁸⁾。

この間病理所見の蓄積と共に次第に整理され、昭和46年山中らは初めて汎細気管支なる病名を用い¹⁹⁾、呼吸細気管支の形態学的な特異な構造と位置とから特殊の炎症様式をとりうること、死因となりうることなどを述べた。続いて三上・山中は比較的定型像を示した慢性汎細気管支炎を呈示したが²⁰⁾、この時点ではなお慢性気管支炎の一特殊型として扱っている。

以後更に形態像は詳細にわたって検討が続けられ、昭和44年(1969)山中を中心とする病理学者によつてびまん性汎細気管支炎という呼称と共に形態像はほぼ明確にされ、DPBは形態学的にも臨床的にも一つの疾患単位として扱うべきことが強調された¹⁾。この中でDPBは、Langeの症例(後述、海外の状況)のような急性かつ若年者におこるものとは異なること、NO₂などの刺激性ガスや毒ガス吸入とも関連がないことなども指摘されている。われわれは翌年病理所見で裏付けられた10剖検例の臨床像について第20回肺気腫研究会で報告

し²¹⁾、7症例の臨床像を誌上で報告した⁶⁾。また同年三上は細気管支炎として4例の記録を残している⁷⁾。このようにしてDPBなる疾患概念がまとまったところで、われわれは慢性閉塞性疾患なる概念と既存の分類、診断名の再吟味を試みた。それが昭和40年(1975)の慢性閉塞性肺疾患なる著書となつた²⁾。以後自験例の蓄積につれ知見は増加し一般にも注目されるようになった^{23)~30)}。昭和40年の京都での第15回日本胸部疾患学会総会で、筆者は辻周介会長の指名によりDPBを主題とした特別講演を行ない、形態像・臨床像の特徴を報告した^{3)~5)}。

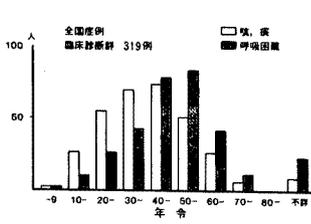
以後一層広く一般の関心を集めるようになり、過去5年間に50を超える多数の報告がみられる。始めに述べたように、昭和55年(1980)から昭和57年に至る3年間厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班によつて行なわれた全国実態調査は、わが国におけるDPBの実態を明らかにしたのみでなく、班員はもとよりその周辺の協力者を含めて多数の呼吸器専門医の本症についての認識を飛躍的に向上させた。本症の概念、形態学的所見、診断基準、X線所見、諸検査所見、治療対策などが整理されその特徴が明確にされた³¹⁾。免疫機能の特徴と問題点もほぼ明らかになった。成因については不明という他ないが、HLA抗原の検索からDPBが人種特異性を持つ疾患であり、日本人、中国人、韓国人にはみられるが、白人には殆どない疾患であるらしいこともわかりかけてきた。これらについては後述する。

以上が本症概念が生れてから現在までの研究の足跡の概要である。

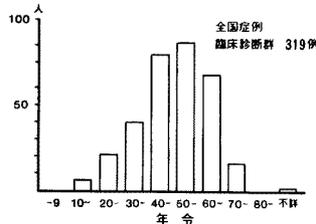
3. びまん性汎細気管支炎の概念

びまん性汎細気管支炎とは、呼吸細気管支に病変の主座をおく慢性炎症が、両肺びまん性に存在し、強い呼吸障害をきたす疾患である。形態像は、呼吸細気管支を中心とした細気管支炎および細気管支周囲炎からなる。

ここで用いた汎という字は、汎血管炎の汎と同義であつて、呼吸細気管支壁はうすく、炎症は容易に壁の全層に及ぶのみでなく、その周辺にも波



a. 発症年齢分布



b. 受診年齢分布

図1. 発症年齢と受診年齢

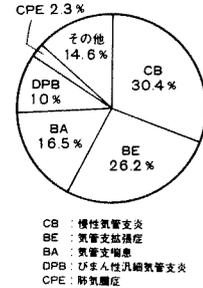


図2. 発症当初の病名

及することに由来する。細気管支には気道系の非呼吸細気管支と実質領域の呼吸細気管支とがあるから、呼吸細気管支炎と呼ぶ方がよいという意見もあり山中らも一時併用したことがあるが、現在では汎細気管支炎に慣熟した感がある。

組織像では、リンパ球、形質細胞など円形細胞浸潤がみられる。しばしばリンパ滲胞形成を伴うが、ときには肉芽腫による閉塞の形をとることもある。性差はほとんどなく、発症年齢は10才台から高年齢に至るまでの各年代層にわたり、高率(85%)に慢性副鼻腔炎を合併または既往にもつ。慢性の労作時息切れ、咳、痰を主症状とし、頑固な肺感染症の反復の結果呼吸不全のため不良の転帰をとることが多い。

4. DPBの疫学

前述の厚生省特定疾患間質性肺炎患調査研究班の全国実態調査(1980~1982)では43都道府県207施設から905例の症例が集まり、このうち診断確実とされたものは319例、その15%48例は病理組織学的に裏付けされた。症例は、北海道から沖縄までの全国各地に及び、地域的な偏りは認められなかった。

1) 発症年齢： 労作時息切れ、咳、痰などの出現年齢は10才台から70才台の各年代層にわたっている³²⁾。受診年齢は40才台、50才台、60才台が多く30才台がこれに次ぐ(図1a, b)。

2) 頻度の性差： 男女比は1.4:1で男性がやや多くなっているが、受診率の差を考慮すると本質的に性差はないと考えられる。

3) 刺激性ガス吸入歴・喫煙歴： 発症時の刺激

性ガス吸入歴には特別なものは認められない。また喫煙歴では、喫煙者は総数の31.3%で、その喫煙者の喫煙本数はブリンクマン指数が低く、本症との関連はないと考えられる。

4) 慢性副鼻腔炎の合併： 慢性副鼻腔炎を合併するかまたは既往に持つものは実に84.8%と極めて高率で、本症の特徴の一つであることを強調したい。副鼻腔炎の家族有症率は20.0%であった。しかし慢性副鼻腔炎の発症時期あるいは手術を受けた時期と、DPBの症状発現の時期との間には一定の関連は認められない。

5) 発症当初の病名： 記載のある症例260例についてみると、図2の如く慢性気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息の順となつている³²⁾³³⁾。

5. DPBの形態学

DPBが一つの疾患単位と考えられるに至つた最大の根拠は、その特徴的な病理形態像である。この基本的病変を基盤にしてこれまた特徴ある臨床像が形成されるわけである。

表1は山中・横山による定形的な形態学的所見のまとめである。

剖検肺の肉眼所見は、肺胞気腔には拡張がみられるのみで、破壊や浸出などの変化はなく、一見して慢性肺気腫(汎小葉型および小葉中心型、巣状型を除く)や胞隔炎でないことがわかる。白色または黄色を帯びた小斑点が散在している。これは泡沫細胞の集簇である。接写所見で黒い炭粉沈着の認められる部分が散在するのは、呼吸細気管支の瘢痕狭窄部で、その中心側の細気管支、すなわち終末細気管支から高位の気道系非呼吸細気管

表 1. DPBの典型的な形態学所見

(山中・横山)

1. 病巣は左右両肺にびまん性に分布する。
2. 病変は呼吸細気管支に発現する慢性呼吸細気管支炎+慢性呼吸細気管支周囲炎である。
 - (i) 呼吸細気管支壁におけるリンパ組織の肥大増生および小円形細胞浸潤による壁の肥厚・内腔狭窄,あるいはポリープ状の肉芽形成による内腔の充填閉塞が認められる(壁に線維化または肉芽形成をみることあり.)。
 - (ii) 主病変部より末梢の気腔には過膨脹のほか特記すべき病変を欠く(まれに巣状型肺気腫ないし細気管支肺炎を合併することもある)。
 - (iii) 病巣ならびにその周辺の間質・胞隔・肺胞腔に脂肪を貪食した泡沫細胞の集簇(xanthoma)を認める。
3. 終末細気管支から高位の非呼吸細気管支,小気管支へと慢性炎症が波及する。
 - (i) 小円形細胞浸潤(慢性気管支・細気管支炎)。
 - (ii) 二次性細気管支拡張を合併。

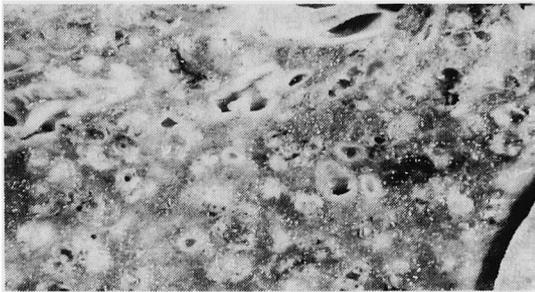


図 3. 肺断面の肉眼所見。小斑点の散在。黒点は呼吸細気管支領域への炭粉沈着。続発性細気管支拡張がみられる。気腫, 胞隔炎はない。

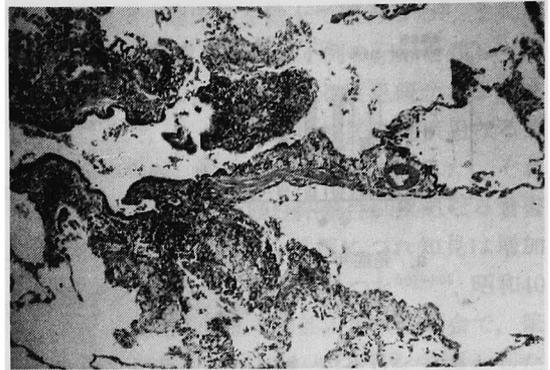
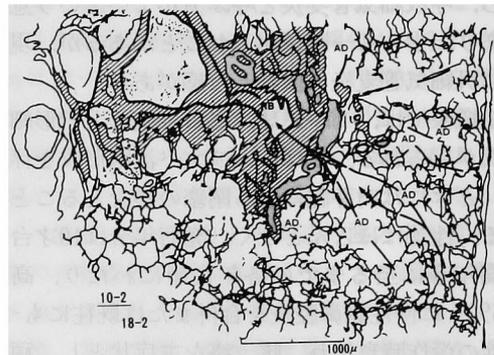


図 4. 組織所見。呼吸細気管支炎とその周囲炎, 小円形細胞浸潤



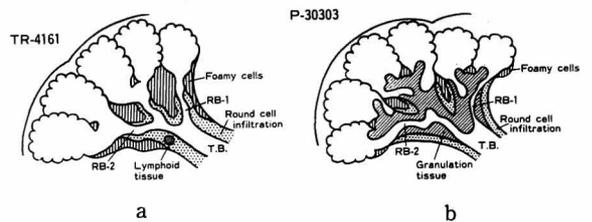
(橋本原図)

図 5. 呼吸細気管支炎の再構築図 (斉木)

RB:呼吸細気管支, AD:肺胞道, 斜線部:泡沫細胞集簇部

支はこの閉塞に続発する二次性の拡張を来するのが通常である。この二次性細気管支拡張が多発した領域は肉眼的に蜂巣状を呈することになる。気腫も線維化もない。気腔・肺胞腔は正常構造を保持しているが、過膨脹を伴うことは珍しくない。また感染後に生じた癒痕組織に続発する巣状型気腫は、進展症例でしばしば認められる。

組織所見では、呼吸細気管支壁の肥厚、壁の基底膜、筋層に主として形質細胞、リンパ球の浸潤がみられ、リンパ滲胞の形成を伴う。細菌感染が加わると白血球の浸潤を認める。また膠原線維の増生を伴う肉芽組織の形成、破壊された上皮組織の脱落などが内腔を埋め、呼吸細気管支の狭窄閉塞を生じているのが目立つ例もある。図5は、主病巣の再構築図である。肉芽組織の目立つものと



a. 肉芽組織形のないもの。壁の浮腫と円形細胞浸潤 (前田原図)

b. 肉芽組織形成による狭窄 (前田原図)

図 6

目立たないものを模型図によつて示す(図6 a, b)。長年の経過で緑膿菌肺炎を反復した症例では、感染による修飾が加わる。すなわち、気管支壁や肺組織の破壊、巣状型肺気腫、小膿瘍、末

表 2. 胸部X線所見分類

(土井, 野辺地)

所見の種類	程度・性状
A. 含気量増加	0 なし
	1 透過性増大
	2 横隔膜低位, 扁平化 3 胸郭前後径増大
B. 粒状影	0 なし
	1 ほぼ粟粒大のボケた粒状影 2 ほぼ米粒大のボケた粒状影
C. 肺紋理の異常	0 なし
	1 太さの異常と走行の不整
	2 肺野周辺の網状影あるいは短い線状影 3 気管支壁がよくみえる (いわゆるtram lineおよびperibronchial thickening)
D. その他の所見	0 なし
	1 境界不鮮明な大きな陰影(葉状肺炎など)
	2 嚢胞を思わせる陰影 3 その他(所見を記載すること)

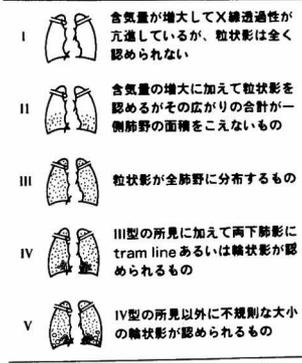
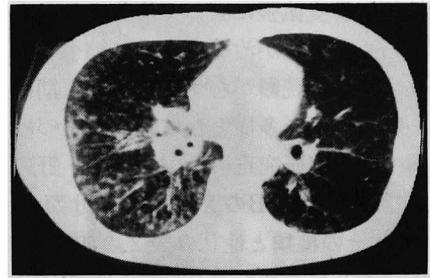
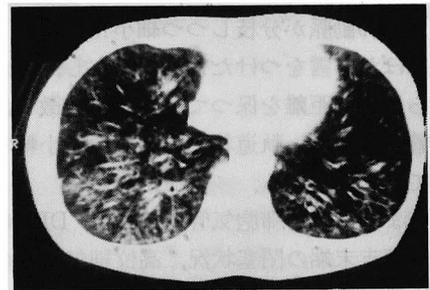


図 7. X線病型分類 (谷本・中田)



a. 肺動脈の先端の斑点陰影胸壁との間に僅かな空間がある。



b. 細気管支拡張と肥厚した壁の陰影が認められる。

図 8. CT像

注: tram lineは非呼吸細気管支および区域気管支の続発性拡張を示す

期気管支肺炎や吸引性肺炎の合併である。

6. 臨床像の特徴

1) 初発症状と発症様式: 通常潜行性かつ慢性進行性に発症する。初発症状は、咳、少量の粘性痰、労作時息切れである。DPB患者の家族調査で、自覚症状はほとんどなく、聴診で捻髪音を聴取するのみで、問診によつて運動時息切れが他人より強いとの訴えをきき出した症例がある。慢性副鼻腔炎の存在を耳鼻科で確認した。このような時期の症例の発見は、まだまれである。

初期の痰は無色または白色で少量であるが、まもなく細菌感染症状が表面に現われ、Hemophilus influenzae, 次いでStr. pneumoniaeを検出するようになると痰は黄色を帯び、量も増してくる。さらに緑膿菌交代症へ移行すると痰は膿性となり、量は著増する。緑膿菌肺感染症は頑固かつ進行性に経過し、一弛一張をくり返しながら遂に呼吸不全をもたらし、不良の転帰をとる。

初期の聴診所見としては捻髪音一微小水泡音と喘鳴の混在が特徴的である。喘鳴は気管支喘息のように深夜や早朝に好発するのではなく、午前中

非発作性に存続し午後になると軽快する様式である。聴診で捻髪音を両肺全領域に聴取することは、胸部X線像異常所見が過膨脹のみで他に粒状影が認められない場合に、本症を疑うよりどころとなるもので、肺気腫症や気管支喘息その他の疾患と鑑別しうる重要所見である³⁵⁾。

また本症では、低O₂血症の早期出現を特徴とする。従つて指尖のチアノーゼを認めることは珍しくない。パチ指(軽度のもの)もしばしば認められる。

2) 胸部X線像, CT像, 気管支造影像: DPBのX線像の特徴の基本は、病理所見からも考えられるように主として米粒大の小粒状影が両肺野にびまん性に散布し、個々の陰影は境界不鮮明かつ不安定で消張を反復する性格を持つという点である。病変の本質が炎症である上に、肺泡領域は含気量を増しているから、本症のX線像は、ほとんど異常陰影の認められないものから、随伴する肺炎や続発性の気腫性嚢胞(葉状型肺気腫)や続発

性細気管支拡張によつて修飾されるものまで幅がひろく、これが治療によつて縮小したり拡大したりするので読影がむずかしい。末期に近づくに従い陰影は多彩多様となり動揺をつづける。前述の厚生省特定研究班の全国調査で、野辺地・土井班員を中心にDPBのX線所見の分類がまとめられた³⁶⁾。その種類と性状は表2の如くである。また谷本らはX線病型を図7の如く5型に分けた³⁷⁾。粒状影の特徴および位置の把握はCT像で一層鮮明となる³⁸⁾。CT像では径数mmの辺縁不鮮明な斑点が、肺動脈が分枝しつつ細小化していく先端付近にぼたん雪をつけたように点在し、しかも胸壁から僅かな距離を保っているのが特徴である。細気管支拡張は、軌道状陰影あるいは小輪状陰影としてとらえられる。

また選択的肺胞気管支造影も、DPBにおける細気管支末端の閉塞状況、高位細気管支の拡張、肺胞像を出し難い等の特徴を描出するので有用であると報告されている¹⁸⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。前野らは³⁹⁾、図9aの如く細気管支拡張の程度をBronchial Index (BI)で現わし、病機の進行につれ細気管支のどの分枝に拡張が生ずるかを観察した。通常区域気管支以下、各分枝毎にBIは順次減少していくが、DPBの進展例では第10分枝後の拡張がみられる。2例を呈示する(図9a, b)。

谷本・中田のI型から5型に至るX線病型は、本症の経過の進展と共に呼吸細気管支の閉塞に由来する続発性細気管支拡張の発現、肺感染症の反復に由来する癒痕組織の形成、それに続く巣状型

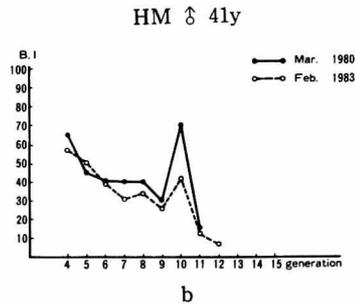
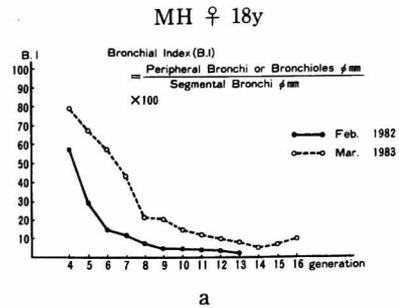
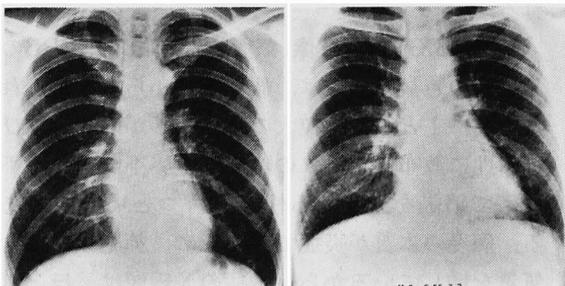


図9. a, b. BIによる細気管支径の経時変化(前野)

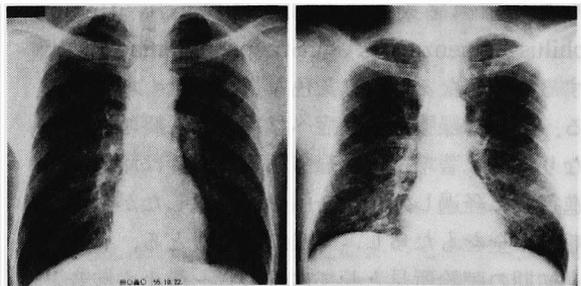
肺気腫(囊胞)の出現、気管支肺炎の合併などの発現に相応するものである。続発性細気管支拡張の発生の経緯は、X線像のみならず、上述のCT、気管支造影検査による経年的な観察で証明されている。その各型を例示した(図10, 11, 12)。

3) 呼吸機能：換気機能面では強い閉塞障害と軽度の拘束障害とからなる混合障害を特徴とする。また血液ガス分析では早期に低O₂血症の出現をみることも重要所見である。コンプライア



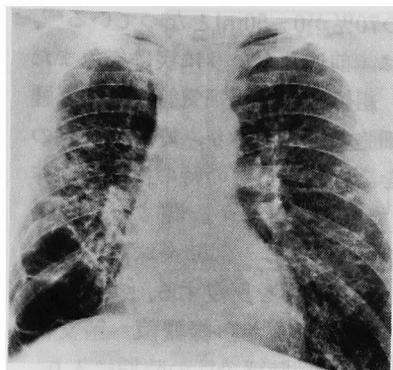
I型 II型

図10. X線病型の各型(1)

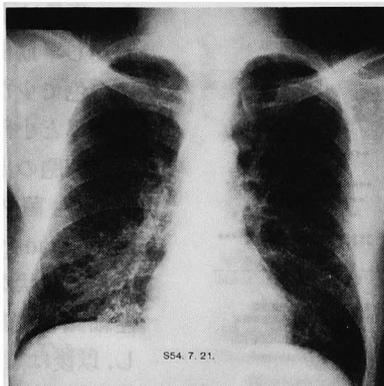


III型 IV型

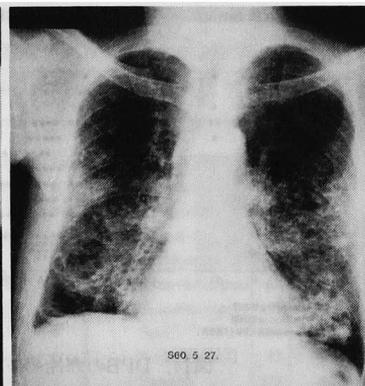
図11. X線病型の各型(2)



V型



554. 7. 21.



560. 5. 27.

同一症例の経年変化。左：昭和54年7月21日，右：昭和60年5月27日

図12. X線病型の各型(3)

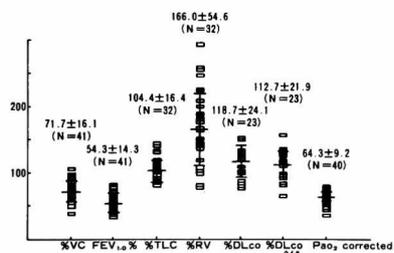


図13. 呼吸機能障害の特徴(荒木, 他)

スおよび拡散能は正常範囲内にとどまる⁴¹⁾⁴²⁾。自験例の成績を示した図13はその特徴を浮き出させている。呼吸細気管支壁の肥厚およびそれに基づく内腔狭窄が両肺野にびまん性に生ずる結果、残気量増加、ガス分布不均等、血流分布不均等が生じ、早期に低O₂血症が現われると解される。また努力呼吸時に空気のとらえ込みがおこり、肺胞からの呼出量が減り1秒量、1秒率は低下する。肺胞は過膨張の状態となるが、肺胞隔壁の破壊はなく正常に保たれるので、肺コンプライアンスおよび拡散能は異常を示さない。病変が進展すると肺胞低換気が増強し、高CO₂血症を伴うようになる。長年月の経過の後には、肺高血圧、右心負荷、肺性心の状態に至る。呼吸機能障害の進展と病変の進展との相関は、X線病型と呼吸機能との比較表によつてもよく示される。すなわちI型から5型へ進むにつれて、%VC、%FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%、Pao₂

表3. X線病型と呼吸機能(初診時)

(本間) (): 症例数

	X 線 病 型				
	0	I	II	III	IV
%VC	62.5 ± 10.1 (4)	66.6 ± 23.1 (14)	66.5 ± 13.3 (10)	61.3 ± 14.6 (85)	58.6 ± 17.1 (172)
FEV _{1.0} %	54.8 ± 3.3 (4)	51.9 ± 12.9 (14)	56.3 ± 13.6 (11)	55.1 ± 12.3 (87)	54.7 ± 11.7 (173)
RV	253 ± 56 (2)	177 ± 92 (8)	253 ± 84 (9)	240 ± 109 (58)	229 ± 98 (117)
RV/TLC	50.3 ± 9.3 (4)	46.1 ± 12.5 (9)	59.2 ± 19.2 (9)	54.8 ± 10.1 (63)	50.9 ± 11.4 (124)
DLco	50.0 ± 41.0 (2)	18.9 ± 5.7 (7)	19.8 ± 12.6 (4)	19.1 ± 13.9 (43)	17.6 ± 7.9 (80)
Po ₂	51.0 ± 9.9 (2)	63.7 ± 10.5 (11)	68.5 ± 7.2 (10)	61.7 ± 10.8 (80)	60.1 ± 11.2 (163)
Pco ₂	44.0 ± 11.3 (2)	42.1 ± 11.5 (10)	39.6 ± 6.4 (10)	43.0 ± 9.4 (81)	41.2 ± 6.3 (163)
Ŷ ₅₀	0.25 (1)	0.65 ± 0.33 (4)	0.40 ± 0.18 (5)	0.50 ± 0.33 (42)	0.59 ± 0.45 (74)
Ŷ ₂₅	0.10 (1)	0.44 ± 0.32 (4)	0.37 ± 0.52 (6)	0.23 ± 0.15 (42)	0.28 ± 0.18 (73)
Cst	11.0 (1)	169 ± 300 (4)	—	37 ± 35 (11)	48 ± 78 (22)
Rres	9.3 (1)	8.0 (1)	4.3 ± 2.4 (5)	6.7 ± 3.2 (34)	6.5 ± 3.6 (57)
RA	— ()	6.1 ± 3.0 (3)	6.6 ± 0.6 (2)	5.4 ± 2.4 (11)	8.5 ± 7.6 (19)

が減少し、RV/TLCは増加していく⁴¹⁾(表3)。

本症の気道動態をシネブロンコグラフィーで研究した谷本らの成績によると、上述の強い閉塞障害は、強制呼吸時の各区域気管支の虚脱によることが示された⁴³⁾⁴⁴⁾。

4) 防御免疫機能： 前記厚生省特定疾患研究班による全国調査において、本症患者の寒冷凝集素価(CH A)の高値(全例の90%)とIgA値の上昇とが注目された⁴⁵⁾。CH Aについては平田ら⁴⁶⁾、杉山ら⁴⁷⁾、吉村ら⁴⁸⁾もほとんどすべてのDPB症例が著しい高値を示すことを認め(図14)、次の諸点すなわち、この高値は感染原菌種とかかわりないこと、重症度と相関せず初期の軽症例でも高値を

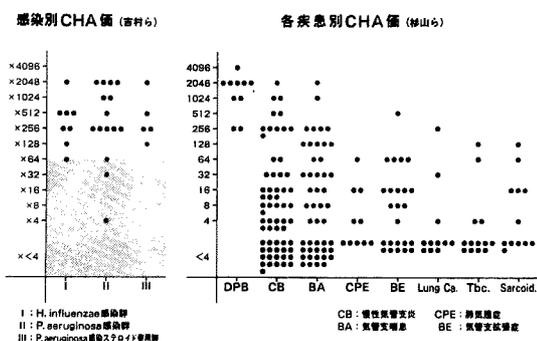


図14. DPBの寒冷凝集素価

示すこと、治療により変動することなどから、DPB患者は易感染性を持ち、容易にCHAを産生する体質的素因を持つことの可能性を示唆している。免疫学的検査では、このCHA高値とIgAの上昇とが確認されたといつてよかろう。他の免疫グロブリン値は特に異常を示さない。Tリンパ球サブセット値については、吉村らは本症患者ではOKT4⁺/OKT8⁺比が有意に上昇していることを観察し、これはOKT4⁺の上昇とOKT8⁺の低下という二つの因子の変化によるもので、これは他疾患にみられずDPBに特徴的であるとしている⁴⁸⁾。杉山らはまた本症患者では、健常人に比しLeu-2a陽性細胞%は有意に低下し、Th/Ts (Leu-3a/Leu-2a) 比は有意に上昇していることを認め、これは慢性感染症に由来すると考えている⁴⁹⁾。NK細胞活性については健常人との差はない⁵⁰⁾。ツ反応陽性率は一般と有意差はなく、本症患者が免疫不全または特殊な免疫異常を基盤にして発症するとは考え難い。しかしDPB患者は慢性副鼻炎の合併、家族内発生、CHA高値、後述するHLA-Bw 54抗原の保持など、体質的素因や異常免疫反応の関与が推定される疾患であるところから、この方面の今後の研究の発展を期待したい。

5) 痰中細菌の出現と推移： DPBの発症がいかなる機序によるのかまだ明らかでないが、細菌感染をもつて発症するという証明はない。もつとも大部分の患者が受診する時点では感染症状を示すものが多く、細菌検出率は、H. influenzae 44%、Str. pneumoniae 12%、Ps. aeruginosa 22%であ

り、痰量は本症の70%が0~50mlとなつている³²⁾。しかし早期例では、前述したように痰は無色または白色で少なく、組織像も呼吸細気管支壁の浮腫性肥厚と小円形細胞の浸潤であり、好中球などの炎症細胞の出現を認めない。この時の検出菌は非病原性菌のみである。しかし間もなくH. influenzaeを主要起炎菌とし一部肺炎球菌による肺感染症状が現われ、再燃を反復する。次で続発性細気管支拡張を生ずる頃から緑膿菌へ菌交代し、以後は難治性の緑膿菌肺感染症の時期に入り、急性増悪をくり返しながら呼吸不全状態へ移行する。急性増悪期の検出菌の種類は、緑膿菌30%、H. influenzae 17%、肺炎球菌10%、黄色ブドウ球菌3%、嫌気性菌2%などである⁵¹⁾。緑膿菌が多く検出されるのは、基礎疾患であるDPBの既感染緑膿菌が検出されるため、真の急性増悪の原因菌であるインフルエンザ菌や肺炎球菌の培地上の発育が緑膿菌に覆われるためと考えられ、治療に用いる抗生剤の選択に当つて注意すべき点である。

緑膿菌の最初の定着部位は、本症の経過に伴う形態学的変化と検出菌の推移とから続発性細気管支拡張箇所と推定されるが、剖検肺についての蛍光抗体法および酵素抗体法による緑膿菌染色では、気道、肺実質のみならず、リンパ系、血管壁、血管腔内にも浸潤侵入していることが認められた⁵²⁾。

6) その他の所見： 白血球増加、好中球増加、血沈促進、CRP陽性などの炎症反応の認められる他、RA陽性率が病期の進行とともに高くなる(約60%、平均40%)。

7. 成 因

DPBの成因については目下のところなお不明という他はない。しかし本症が遺伝的または体質的素因の強い関与のもとに発症する疾患であることは、家族発症例の多いこと、高率な慢性副鼻腔炎の合併、発症様式などから十分推測されることである。また最近では、人種特異性を持つ疾患であることも強く示唆されてきた。

家族発生は、慢性副鼻腔炎が遺伝的素因の影響を強く持つ疾患である⁵³⁾とことから注目される。

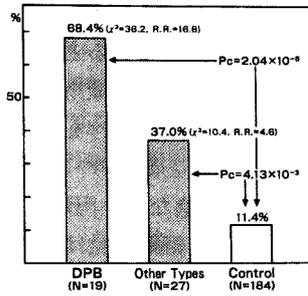


図15. DPBにおけるBw54出現頻度の病型別比較 (洲崎ら). DPB:びまん性汎細気管支炎群, Other Types:慢性気管支炎・気管支拡張症群

本症についての調査が行なわれるにつれ親子, 兄弟姉妹発生例の報告は増加しつつある^{54)~58)}. 副鼻腔炎の親子罹患は, 両親正常, 片親罹患, 両親罹患の場合の子供の罹患率は, それぞれ10~40%, 50~60%, 60~68%と報告されている. この家族相似性は洞発育の相似性に基づき, 特に洞発育の不良群の両親を持つ子供の洞発育は不良で, 洞発育という先天性素因が慢性副鼻腔炎の発症に関連すると考えられている.

この事実から洲崎・杉山・工藤らは, 免疫応答に関係する遺伝子が存在するとされている領域である, ヒト第6染色体上に存在するHLA抗原の探索を行なった. その結果, 家族発生例のみならず, DPB患者では健常人および他疾患患者に比し高頻度にBw 54抗原を保有することを見出した (図15). すなわちDPB 19例中13例 (68.4%) にBw54が出現し, 対照群と比較し χ^2 値36.2, Pc値 2.04×10^{-9} , RR 16.8と高度の相関を示した⁵⁹⁾. このことは, DPB発症に何らかの関連を持つ遺伝子が第6染色体短腕上 (HLA領域) にのっていることを意味する.

杉山らはDPBとBw54との関連は, Bw54とDPBの疾患遺伝子が連鎖不平衡にあるためBw54と密接に関連して遺伝していることが考えられるとしている⁶⁰⁾.

この事実に関連して興味あることは, Bw54はモンゴロイド特異抗原と呼ばれるほど特殊な抗原であることで, 1980年の国際組織適合性ワーク

表4. 各民族におけるHLA-Bw 54抗原陰出頻度

(国際組織適合性ワークショップ, 1980年)

	No.	BW 54 (+)%		No.	BW 54 (+)%
Black			English	288	0
African	143	0	French	437	0
American	184	0	German	304	0
Cape Coloured	6	0	Hungarian	105	0
Other Black	32	0	Italian	522	0
Mongoloid			<u>Jewish Ashkenazi</u>	<u>127</u>	<u>0.8</u>
<u>Chinese</u>	48	<u>10.4</u>	Jewish Non-Ashkenazi	62	0
<u>Japanese</u>	950	<u>14.1</u>	Scandinavian	264	0
No. American Indian	27	0	Scot	25	0
So. American Indian	42	0	So. African	13	0
Mexican	84	0	Spanish	222	0
Other	26	0	Swiss	87	0
Caucasian			Yugoslav	76	0
American	867	0	Other Cauca.	169	0
Asian Indian	40	0			
Australian	159	0			
Austrian	56	0			
Canadian	100	0			
Czech	140	0			
Dutch	96	0			

ショップによる世界各人種におけるBw54の頻度をみると表5の如く, Bw54を保持するのは日本人と中国人 (10~15%) およびユダヤ人のごとく一部 (0.8%) のみで, 同じモンゴロイドでもアメリカンインディアンには存在しない⁶¹⁾. 白人にはほとんど存在しない. 韓国人についての国際調査は未施行であるが, 杉山らは在日韓国人二世のDPB患者をみており⁶⁰⁾, Okimotoらはインスリン依存性糖尿病の調査で韓国人もBw54抗原を持つことを見出している⁶²⁾. 筆者は, ハワイ在住の日系アメリカ人の定型的DPB例を知っている. Bw54はBw22から日本人特異抗原として独立したもので, 本邦のインスリン依存性糖尿病, 原因不明の肝硬変, Vogt-小柳-原田病などと相関することが知られている. 以上の事実にかんがみ, DPBは日本人, 中国人, 韓国人にはみられるが, 欧米人の間には発生しない可能性がある.

細気管支炎研究に関する海外の現況はこれを裏付けているように思われる. いずれにしてもDPBは人種特異性の強い疾患であり, 素因に何らかの誘因が加わって発症に至ることが考えられる. これを裏付ける実証データが更に蓄積されることを期待したい.

8. 診断

これまで述べてきたDPBの形態像、臨床像の特徴をふまえて、厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班が昭和57年度に作製した診断基準は表5に示す如くである。筆者はその後の研究の進展による成果をふまえて表中下段の参考項目を加えた。

以上を総合すればDPBの診断は可能である。X線所見が正常あるいは喘息発作時にみられる過膨脹所見のみの症例でも、労作時息切れ、両側広範に聴取する捻髪音および/または喘鳴、Po₂低下を示しDPBと診断しうる場合がある。

診断基準の中の湿性ラ音は、早期では捻髪音であり、続発性細気管支拡張が生ずると小さいし中小水泡音を聴くようになる。乾性ラ音は喘鳴のことが多い。

数量化理論によつて肺気腫症との鑑別診断の試みもなされた⁶³⁾。また組織診断は、経気管支肺生検法(TBLB)の普及に伴い広く行なわれるようになり、呼吸細気管支領域を含む良い試料が採取できた場合は診断確立のための有力な所見を提供する⁶⁴⁾。

表5. びまん性汎細気管支炎診断の手引き (厚生省研究班 1982年)

〔主要臨床所見〕	
1)	臨床症状：咳、痰、および労作時息切れ
2)	胸部聴診所見：湿性ラ音、乾性ラ音
3)	胸部X線所見：両肺野びまん性散布性粒状陰影および肺の過膨脹所見
4)	呼吸機能検査所見：1秒率低下、肺活量低下、残気率増加、低酸素血症の4項目中3項目以上を満たすもの
〔診断〕	
臨床的に上記の主要臨床所見の各項目をみたすものである。鑑別診断上注意を要する疾患は慢性気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息、肺気腫症である。	
病理組織学的検査は本症の確定診断上有用である。	
〔追加項目〕	
1)	慢性副鼻腔炎の合併または既往
2)	免疫機能検査所見：CHA上昇、IgA増加、OKT ₄ /OKT ₈ 上昇
3)	可能な場合HLA-BW54抗原保有の証明
〔注〕	
湿性ラ音：早期は捻髪音	
乾性ラ音：多く喘鳴	

9. 経過と予後

初発の契機が細菌感染であるとは言い難い。既に述べたように、早期例の組織所見、初発症状・所見などが細菌感染症の裏付けを欠くからであるが、特発性間質性肺炎と異なり(組織所見は、胞隔のリンパ球、形質細胞など小円形細胞の浸潤で、病変の位置は異なるが組織所見は似るが、本症は末期まで肺感染を生じない)、細菌感染が間もなく表面に出てきて頑固な慢性進行性肺感染症の経過を辿ることになる。H. influenzae菌を主とする感染をくり返す長い年月の後、緑膿菌肺感染症に移行すると、種々の抗生物質の組み合わせ、同時併用、吸入・静注・点滴など種々の投与方法を併用しても一弛一張を反復しつつ進行性に経過し、低O₂血症、高CO₂血症のコントロールが困難となり、呼吸不全のため不良の転帰をとる。比較的定型的な経過表を図示する(図16)。従つて緑膿菌交代症の発現は予後不良の徴といえる。図17のように緑膿菌

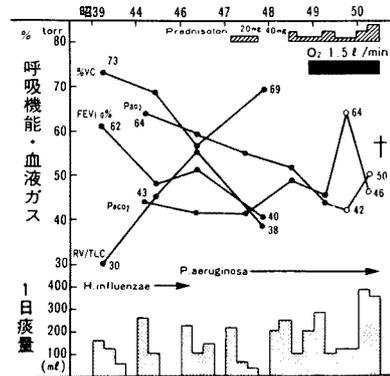


図16. 定型的経過をとつた1例 内○俊○(34才, M)経過表

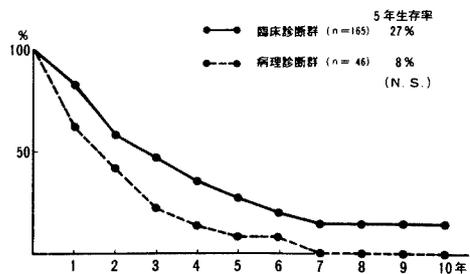


図17. 緑膿菌感染時からの実測生存率

交代症発症後の5年生存率は全国調査で約8%と極めて低い⁶⁵⁾(図17の点線)。現在では緑膿菌に有効な新しい抗生物質の種類が増し、治療は多少容易になつて生存期間の延長がみられる(図17の実線)が、まだDPBは難病と称するに十分価する疾患といえよう。

10. 治療

目下のところわれわれは治療対策上、形態学的変化を念頭におきながらDPBを3期に分けて治療を行なつている^{66)~73)}。

1) 第1期の治療

症状・所見： 気道牽縮症状+低O₂血症。

治療： ①ステロイド、②O₂投与、③副鼻腔炎治療。

この時期の呼吸細気管支の変化は、壁の浮腫性肥厚が主体をなし、少数のリンパ球、形質細胞などの浸潤があり、好中球はみられない。喀痰培養は陰性である。したがつてステロイドのみで治療しうる。自験例の成績を紹介すると、プレドニソン換算で30mg毎日で開始、2~3週継続後10mg減量、以後2週ごとに減量して5mg数週で終了。減量の目安は、捻髪音と喘鳴の消失、Pao₂正常化、労作時息切れの寛解である。投与開始1週以内に大幅な軽快をみる。6カ月程度で終了できる。

O₂投与は初期からみられる低O₂血症、これによる息切れ緩和のための対症治療で、1l/分程度で十分である。

また本症は前述のように高率に慢性副鼻腔炎を合併するので、耳鼻科での診断に従い治療しておく。副鼻腔からの細菌培養もしておきたい。

2) 第2期の治療

症状・所見： 気道牽縮症状、肺感染症+低O₂血症。

治療： ①ステロイド(必要時)、②抗生物質、③気管支拡張薬+喀痰融解薬、④O₂投与(必要時)、⑤緑膿菌感染予防としてのワクチン注射(試行中)。

この時期は、明らかに黄色痰の増加と多くの場合Hemophilus influenzae菌、ときに肺炎球菌の検

出とで捉えられる肺感染症の症状所見が表面に出てくる。すなわち喘鳴、低O₂血症に肺感染症が加わる。初期から末期に至るまでみられる気道牽縮は、早期には気管支喘息と誤診される原因となり、末期では頑固で喘息重積状態の観を呈することもあり、本症症状の特徴の一つと考えられる。

この第2期は、肺感染症発症間もない時期と慢性に肺感染症を反復し、緑膿菌交代症への移行を間近にした時期との2期に分けうると考えている。前者の時期では、肺感染症を速かに除くと第1期と同様根治に到達するかも知れない。後者では、緑膿菌交替症を避けることが治療の主目標となる。

肺感染対策： H. influenzaeや肺炎球菌に感性ある薬剤は多数あり、ABPC系薬剤、CTM、第3世代CEP_sなどが使用され、高い効果をあげている。

気道牽縮対策： 諸種気管支拡張薬を経口またはおよびエロゾルにて投与する。この時喀痰融解薬も使用するのが通常である。肺感染症がうまく抑制されると、喘鳴は減少し、息切れはは軽快する。肺感染症発症早期には、この時ステロイドを与えて治療に向わせる可能性のありうることは前述した。慢性に経過した場合には、喘鳴が頑固でステロイドの併用が必要のことがまれでない。この場合のステロイドは喘息治療と同様対症的に用いるのである。(必要時)としたのは、この二つの意味を含めたものである。

低O₂血症対策： 軽快時にはもちろんO₂投与の必要はない。増悪時でもこの時期では2~3ml/分の投与でPao₂の上昇をみ、Paco₂が高くなりすぎることはない。

緑膿菌感染予防対策： ワクチンによる対策で、第3期の項でまとめて述べる。

この時期の問題点は緑膿菌肺感染症への移行の予防である。したがつて喀痰からの検出菌に絶えず注意し、定期的に検痰を行なう必要がある。

3) 第3期の治療

症状・所見： 気道牽縮症状+緑膿菌肺感染症+低O₂血症+高CO₂血症+右心不全。

表6. びまん性汎細気管支炎の治療のまとめ(本間)

治療		治療方法	効果判定基準	効果	
				改善例	%
抗生物質療法	H. influenzae	ABPC系薬物 CTM IIICEPs いずれか単独	痰量30%以上減少 痰中菌量の減少 ないし消失	32/33	98
	H. influenzae S. pneumoniae			9/10	90
	P. aeruginosa	抗緑膿菌PC CFS 抗緑膿菌 アミノ配糖体 } 併用		13/32	59
				30/61	49
ステロイド療法		内服～点滴静注	痰量30%以上減少 (Pao ₂ 5torr 以上増加)	30/44	68
気管支拡張薬 喀痰融解薬		経口、注射 吸入	喘鳴軽減 息切れ改善 1秒率改善		
O ₂ 療法		鼻カニューラ法			
人工呼吸管理		ベンチレーター使用	離脱の有無	8/12	83
ワクチン療法(緑膿菌)		OEP, PT, ET, EXT注射	緑膿菌感染予防 など		
リハビリテーション		腹式呼吸、体位ドレ ナージ、運動療法、 在宅O ₂ 療法		89/89	100

緑膿菌ワクチン療法

対象	期待される効果	推定される機序
緑膿菌未 感染例	緑膿菌感染症の 予防	主に抗菌体成分(OEP) 抗体、産生による同菌の 気道へのコロニーゼー ションの阻止
緑膿菌 感染例	急性効果 (発熱など全身 症状の軽減)	OEPや病原因子(プロテ アーゼ、エラスターゼ、 エキソトキシン)に対す る中和抗体の産生
	長期効果 (緑膿菌感染後 の子後の改善)	病原因子に対する中和抗 体の産生 好中球やマクロファージ の貪食能に対するオプ ニン効果の増強 緑膿菌の下気道へのコロ ニーゼーション化

治療：①ステロイド、②抗生物質、③気管支拡張薬＋喀痰融解薬、④低濃度O₂、⑤右心不全対策、⑥リハビリテーション、⑦緑膿菌感染対策としてのワクチン注射(試行中)。

がんこで難治な緑膿菌肺感染症が前面に出てきて次第に呼吸不全が進行し、遂に右心不全のため不良の転帰をとる時期である。

喀痰は強く膿性となり、量は1日100～200ml、ときに300mlにも及ぶ。低O₂血症は強くなり、CO₂蓄積も伴うようになる。呼吸不全が進行し右心不全のため浮腫が現われる。

緑膿菌肺感染症対策：長期に亘って一弛一張を反復しつつ進行するのを常とする。感性テストの成績と臨床効果とは必ずしも一致しないので、個別的に効果を観察しつつ薬剤の選択、投与量を調節する必要がある。しかし近来緑膿菌に有効な抗生物質の種類が増加したので、以前より治療はかなり楽になった。にもかかわらず高CO₂血症を伴う呼吸不全に至ったものの子後は、生存期間の大幅な延長は認められるが依然として良くない。薬剤としては抗緑膿菌PC、CFS、抗緑膿菌アミノ配糖体の併用を行なう。

気道牽縮対策：この時期の気道牽縮は強くかつがんこで、ステロイドの使用が避けられなくなる。用量を加減しつつ長期継続投与になる。もちろんほかの気管支拡張薬や喀痰融解薬の経口、点滴、吸入をも併用する。

呼吸不全対策：血液ガスを測定しつつ、Paco₂の上昇を来さないようO₂濃度を調節することになる。浮腫に対しては利尿薬を投与する。この量を症例別に調整する。

緑膿菌ワクチン療法：宿主側の緑膿菌感染に対する抗体価を高め、第2期においては緑膿菌交代症の予防を、第3期においては既に発症した緑膿菌肺感染症の緑膿菌のコロニーゼーション化を図ることを目的とする。

ワクチン投与法は、共通蛋白抗原(OEP)、エラスターゼトキソイド(ET)、プロテアゼトキソイド(PT)、およびエキソトキシン(EXT)を1～10μg皮下注から開始し1～2週毎に倍増し、50μgを維持量として2～4週毎に投与する^{69)～71)}。これにより緑膿菌未感染DPB患者では抗OEP、抗プロテアーゼ、抗EXT抗体価の上昇、既緑膿菌感染DPB患者では、既に上昇していた抗プロテアーゼが更

表7. 閉塞性気管支・細気管支炎

Bronchobronchiolitis obliterans (BBO)

概念：終末細気管支より高位の内径1~3mmの気道系小気管支・細気管支の閉塞をもたらす慢性炎症性疾患である。

分類：

- 1) 原因不明のBBO
- 2) RAにともなうBBO

に上昇した⁷¹⁾。また緑膿菌未感染者17例中11例では、平均2.6年の間、緑膿菌交代症の発生をみない。従つてワクチン療法は、緑膿菌交代症の予防および既感染者における緑膿菌コロニゼーション化に有効と考えられる。

DPBのリハビリテーションは、肺理学療法、運動療法、在宅O₂療法からなり、相応の成績をあげている⁷³⁾。腹式呼吸練習の成績では、1回換気量の増加、分時換気量、死腔換気率、酸素当量、Paco₂の減少がみられた。N₂洗い出しも促進する。また体位ドレナージによる排痰法も喀痰量の多い症例では有効である。

以上のDPB治療のまとめを表示する(表6)。

11. 隣DPBの隣接疾患閉塞性気管支炎・細気管支炎bronchobronchiolitis obliterans (BBO) について

前項まで一つの疾患単位としてのDPBの特徴を述べた。特に最近の研究は本症が人種特異性の強い疾患であり、欧米には極めてまれな疾患であることを示唆している。

このことは海外の細気管支炎に関する報告からも察せられるところで⁷⁴⁾、このことについては後述する。ところで呼吸細気管支ではなく、終末細気管支より高位の内径1~3mmの小気管支から非呼吸(気道系)細気管支にかけて内腔が肉芽組織により狭窄ないし完全閉塞をおこす疾患がある。われわれはこれを原因不明のBBOと慢性関節リウマチに合併するBBOとの二つに分類した(表7)。

1) 原因不明のBBO：かかる疾患の存在についてはかなり以前から山中らが気付いており、いくつかの報告で触れている⁸⁾⁻⁷⁵⁾⁷⁶⁾。頻度はDPBよりはるかに低くまれな疾患であり、前記厚生省特

表8. 閉塞性気管支・細気管支炎 (broncho-bronchiolitis obliterans)

症例	番号	年令性別	経過	Sinusitis	生検・剖検	病理診断
1	TP 26438	57 F	呼吸困難出現後5ヵ月で死亡	(-)	A(+)	BBO
2	42045	61 M	呼吸困難出現後1ヵ月で死亡	(-)	A(+)	BBO
3	TR 1502	67 M	呼吸困難出現後1年で死亡(咳・痰40年)	(++)	A(+)	DPB+BBO
4	NA 5011	51 F	労作時息切れ出現後3年4ヵ月で死亡 %VC: 32 FEV _{1.0} %: 45 RV/TLC%: 78	(-)	A(+)	BBO
5	9049	27 F	咳出現後3ヵ月、呼吸困難出現後1ヵ月以内で死亡	(-)	A(+)	白血病 くも膜下出血 BBO
6	47461	48 F	呼吸困難出現後4年で死亡 %VC: 50 FEV _{1.0} %: 54 RV/TLC%: 76	(-)	開胸生検(+) A(-)	?
7	KT 2531	74 F	気管支喘息様5年、息切れ・喘鳴3.5年、痰の喀出困難4ヵ月で死亡 %VC: 36 FEV _{1.0} %: 46	(-)	A(+)	BBO
8	SN-16-78	20 F	幼少時から咳・痰・息切れ、増強後6ヵ月で死亡	(+)	A(+)	BBO
9	TR 814583	16 M	風邪?発熱・呼吸困難出現後1年 %VC: 52 FEV _{1.0} %: 29 RV/TLC: 75	(-)	TBLB (+) 生存中	?

A: 剖検

定疾患調査研究班の全国調査でもほとんど見出されなかつた。肉芽組織は、炎症細胞浸潤の認められないものから著明なもの、瘢痕形成を示すものまで種々である。山中らは既に20例を収集している。模型図(図18)で示すように病変の主座は気道系にある。症例の一覧表(表8)からもよくわかるように、主病変の存在部位以外にDPBとの相違点は以下の諸点である。

- ①女性が多い。
- ②胸部X線像：異常所見に乏しく、過膨脹所見のみを示す。
- ③副鼻腔炎の合併を特徴としない。
- ④年令がDPBより若年者の方に傾く。
- ⑤呼吸器症状：DPBより病変の数は少ないが、閉塞部の支配領域が広いため呼吸困難が強い。感染症状は乏しい。
- ⑥予後はDPBより一層不良である。経過が早く短い。

このBBOについては非呼吸細気管支に病変が限局するものもあり、今後症例集積につれ更に明らかにされていくものと考えられる。

2) 慢性関節リウマチに合併するBBO：本症は1977年頃からぼつぼつイギリスで報告が現われ始めたもので⁷⁸⁾、われわれが自験剖検例を報告したのは1982年⁷⁷⁾である。イギリスについてカナダ、最近ではアメリカでも報告が出はじめてい

表9. 慢性関節リウマチに合併するBBOの報告例一覧

	diag	age	sex	tobacco	sputum	duration of RA	prognosis	airway site	pleuritis	alveolitis
Gosink 1973	RA PSB									
Murphy 1976	RA	37	F	—	—	15Y	3Y alive			
	RA	56	F	15P/Y	—	4Y	1.5Y died	autopsy(-)		
Geddes Turner-Warwick 1977	RA	57	F	—	##	2Y	1.5Y died	2-5mm	-	-
	ANF(+)	62	F	—	—	—	1.5Y died	1.5mm	-	-
	RA	45	F	25P/Y	—	11Y	9m died	1-5mm	-	+
	RA	50	F	—	+	10Y	5m died	bronchiole-small bronchi	+	-
Epler 1979	RA	36	F	—	—	10Y	1.5Y alive			
	RA	42	F	—	—	8Y	5Y alive	bronchiole-small bronchi		-
	RA	54	F	5×10Y	—	2.5Y	2m alive	bronchiole-small bronchi		-
Murphy 1981	RA	61	F	—	—	3Y	4m died	bronchiole-small bronchi		-
	RA	52	F	—	—	3Y	2.5Y alive	bronchiole-small bronchi		±
Kinjo 1982	RA	72	F	—	—	—	3m died	respiratory bronchiole		-
	RA	64	F	—	—	—	1Y died	respiratory bronchiole		-
Jacob 1984	RA	57	F	—	—	none	10m died	bronchiole	-	-
Lakdensuo 1984	RA	44	F	—	—	7Y	alive	respiratory bronchiole		-

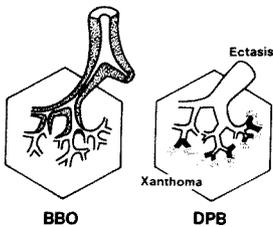


図18. びまん性汎細気管支炎DPBと閉塞性気管支細気管支炎BBOとの病変部位(山中)

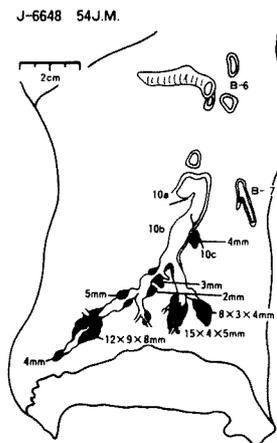


図19. 関節リウマチ合併BBOの肺(齊木原図)

3) 慢性関節リウマチ以外の膠原病のBBO: 同じ病変がSLEにみられたという報告が二つある⁸²⁾⁸³⁾. Mathayは12例中1例に細気管支炎をみている. Kinneyは26才, 女性の1例報告である. PSSの細気管支炎はGosink⁹⁶⁾が細気管支炎のある1例に言及しているのみである.

膠原病細気管支炎は基礎病変の性質上, 気道系細気管支狭窄の他に多少とも胞隔炎をも伴うことが認められる.

12. 海外における細気管支炎研究の状況

国外の成人にみられる細気管支炎の報告は, 急性のもの, 慢性のもの, 膠原病特に慢性関節リウマチの細気管支病変の三つに大別できる. 歴史的には1901年のLangeによる急性肺感染症で死亡した2症例の気管支炎+閉塞性細気管支炎の報告が閉塞性細気管支炎の呼称を用いた最初のもの⁸⁷⁾としてよく知られているが, これはDPBとは明らかに異なる. 第1例は22才の女性で, 僅か8日の経過, 第2例は32才, 男性で5カ月の経過, すなわち, 若年かつ急性の肺感染症で, 形態像も気管支から細気管支さらに実質領域へ及ぶ広範な炎症を示している. この報告以後, 原因不明の肺感染症, 百日咳, 麻疹, インフルエンザ, 猩紅熱, 刺激性ガス, 毒ガス, 異物吸入による細気管支炎の報告

る^{79)~81)84)~86)}. 欧州では, フィンランド, ベルギーからも症例報告が出た. これまでの報告された症例の一覧を表9に示した. 臨床像は原因不明のBBOに酷似するが, すべて女性であり, 予後は一層不良で, 1.5年以内に不良の転帰をとつていることが注目される. 主病変は内径1~3mmの気道系細気管支にあると記載されている. 図19は自験例の剖検肺の所見で, 肉芽組織による閉塞部位とその大きさを示す.

が散発する^{88)~90)}。当時と現在とでは細菌学的エコーロジー、抗生物質を含む治療法に格投の差があるので、上記諸原因による感染性急性細気管支炎が時に死因となつたものと考えられる。NO₂ガスおよび小児症例から分離したウイルスをハムスターに吸入させて細気管支炎をおこした報告もある⁹¹⁾⁹²⁾。いずれにしても近来急性の成人の細気管支炎は問題となつていない。

慢性のものについては1971年呼吸機能の面からsmall airwayの閉塞性疾患という題名で、Macklemらの7例についての報告が出た⁹⁵⁾。しかし気管支樹のどこに病変があるのかを特定していない上、病像の詳述がないので、DPBとの比較ができない。Gosinkら⁹⁶⁾は1973年、組織標本でbronchiolitis obliteransと考えられたものから逆に症例を収集し52例のX線像を検討し、18例に結節陰影、2例に過膨脹所見を認めている。しかし臨床像の記載は乏しい。1981年になるとTurtonら⁹⁸⁾が10例、Hawleyら⁹⁹⁾が3例の閉塞性細気管支炎例を報告した。Turtonらの10例中5例は関節リウマチを合併し、9例が女性であり、罹患部倍は1~3mm以下の細気管支となつている。DPBとは異なる。慢性関節リウマチのBBOの疑もある。しかし彼らは、明らかに一つの疾患単位であると主張し、慢性気管支炎と区別するためcryptogenicの字を冠したという。Hawleyの3例中1例は胞隔炎であり、他の2例も形態像は呈示されているが、吟味不十分である。

Liebowの肺線維症分類の中の一型とされているbronchiolitis obliterans and alveolar damage (BIP)をbronchiolitis obliterans organizing pneumoniaと呼称した報告がある¹⁰⁰⁾。このものはむしろ肺炎の一特殊型と考えた方がよいから、究極的に蜂巢肺をもたらす間質性肺炎のカテゴリーから外した方がよいというのが筆者の見解である。

以上海外の研究状況をみると、「7. 成因」の項で述べたように、DPBは人種特異性の明らかな疾患で、欧米にはまれにしかみられない疾患のようである。

13. むすび

DPBの臨床像・形態像の特徴、人種特異性、成因、治療の問題点について述べ、隣接疾患BBOについて触れると共に海外における細気管支研究の状況を概観した。

本報告の資料の多くは、厚生省特定疾患「間質性肺疾患、調査研究班」の班員ならびに研究協力者各位の御協力によつて得られたものである。記して感謝の意を表する。

また概要は、第83回日本内科学会講演会の宿題報告として報告した。その機会を与えられた武内重五郎会頭に深謝する。

研究施設および協力者：北大第一内科 川上義和、東北大第一内科 滝島 任、岩手医大第三内科 田村昌士、自治医大呼吸器内科 北村 諭、国療東京病院呼吸器科 米田良蔵、東大第三内科 杉山幸比古、日大第一内科 岡安大仁、杏林大第一内科 小林宏行、東女子医大第一内科 滝沢敬夫、関東通信病院呼吸器科 鶴沢 毅、順天堂大呼吸器科 吉良枝郎、虎の門病院呼吸器科 谷本普一、横浜市大第一内科 大久保隆男、聖路加国際病院病理 山中 晃、斎木茂樹、信州大第一内科 草間昌三、西新瀉病院内科 近藤有好、名大第二内科 佐竹辰夫、名古屋市大第二内科 山本正彦、京大胸研内科 泉 孝英、奈良医大第二内科 三上理一郎、近畿中央病院呼吸器科 北谷文彦、広大第二内科 西本幸男、川崎医大呼吸器内科 副島林造、国療南福岡病院内科 長野 準、長崎大第二内科 原 耕平、長崎大熱研内科 松本慶蔵、県立中部病院内科 宮城征四郎。

文 献

- 1) 山中 晃，他：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, 1969.
- 2) 本間日臣，他：慢性閉塞性肺疾患。医学書院，東京，1975.
- 3) 本間日臣：びまん性汎細気管支炎。日胸疾会誌 13: 353, 1975.
- 4) 本間日臣，他：びまん性汎細気管支の概念 その病理像と臨床像。呼吸と循環 23: 1069, 1975.
- 5) 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: 644, 1976.
- 6) 谷本普一，他：慢性びまん性汎細気管支炎の臨床像。日胸臨 29: 430, 1970.
- 7) 泉 孝英，他：びまん性細気管支炎全国症例調査報告。厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班，昭和57年度報告，1983, p3.
- 8) 山中 晃，岡本賢三：びまん性汎細気管支炎の病

- 理. 日本医師会医学講座別刷, 1978.
- 9) 本間日臣: びまん性汎細気管支炎をめぐつての研究. 感染・炎症・免疫 13: 174, 1983.
 - 10) 本間日臣, 他: 肺感染症と心肺性危機. 呼吸と循環 4: 67, 1956.
 - 11) 山中 晃: 慢性気管支炎の組織像. 最新医学 15: 2035, 1960.
 - 12) 黒川一男, 他: 慢性瀰漫性細気管支炎の臨床病理. 肺と心 8: 200, 1961.
 - 13) 沢崎博次, 他: Bronchiolitis obliteransの2例. 日胸臨 21: 635, 1962.
 - 14) 本間日臣, 富野日出夫: 気管支喘息様発作を呈する他の肺疾患との鑑別. 胸部疾患 6: 1132, 1962.
 - 15) 本間日臣, 他: 慢性気管支炎の臨床における今日の諸問題. 総合臨牀 12: 1406, 1963.
 - 16) 中村 隆: 慢性気管支炎. 胸部疾患 7: 1107, 1963.
 - 17) 滝沢敬夫: 肺気腫の診断. 日本臨床 21: 655, 1963.
 - 18) 中村 隆, 金野公郎: 選択的肺動脈造影と肺機能. 呼吸と循環 16: 100, 1968.
 - 19) 山中 晃, 他: 慢性気管支炎と気管支喘息の病理学的問題点. 日本臨床 24: 851, 1966.
 - 20) 三上理一郎, 山中 晃: 慢性気管支炎の臨床病理学的研究. 日本臨床 25: 2031, 1967.
 - 21) 本間日臣, 他: 汎細気管支炎10剖検例の臨床所見の検討. 第20回肺気腫研究会, 1970.
 - 22) 三上理一郎: 細気管支炎. 呼吸と循環 18: 359, 1970.
 - 23) 本間日臣, 山中 晃: 慢性気管支炎とびまん性汎細気管支炎(図説). 日本医師会雑誌 69: 308, 1973.
 - 24) 本間日臣: 慢性気管支炎・びまん性汎細気管支炎・慢性肺気腫の診断. 臨床成人病 3: 1179, 1973.
 - 25) 谷本普一, 他: びまん性汎細気管支炎. 臨床科学 9: 1167, 1973.
 - 26) 滝沢敬夫: 細気管支炎—とくに慢性びまん性細気管支炎について. 治療 57: 726, 1975.
 - 27) 田村昌土, 工藤英俊: びまん性汎細気管支炎. 臨床成人病 6: 1523, 1976.
 - 28) 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)の臨床. 呼吸と循環 25: 37, 1977.
 - 29) 谷本普一, 他: びまん性汎細気管支炎—15剖検例の検討—. 内科 41: 906, 1978.
 - 30) 本間日臣: びまん性汎細気管支炎—Clinical entityとしての臨床病理・病因論. 日本臨床 36: 2462, 1978.
 - 31) Homma H, et al: Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. Chest 83: 63, 1983.
 - 32) 泉孝英, 他: びまん性細気管支炎全国症例二次調査状況. 厚生省特定疾患間質性間質性肺病変調査研究班, 昭和57年度研究報告書, 1983, p4.
 - 33) 草間昌三, 他: びまん性汎細気管支炎. 本邦臨床統計集. 日本臨床 1983, p393.
 - 34) 山中 晃, 横山 武: DPBの定型的所見. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和57年度報告, 1983, p43.
 - 35) 本間日臣: びまん性細気管支炎. 内科Mook, No. 22, 310, 1983.
 - 36) 土井修二, 野辺地篤郎: 胸部X線所見. 厚生省特定疾患, 昭和57年度報告, p10.
 - 37) 谷本普一, 中田紘一郎: びまん性汎細気管支炎の現況. 医学のあゆみ 121: 257, 1982.
 - 38) 本田和徳, 西村浩一: CTからみた胸部X線所見. Medicina 21: 2624, 1984.
 - 39) 前野秀夫, 他: びまん性汎細気管支炎進展度判定における選択的肺動脈造影の役割について. 気管支学 5: 53, 1983.
 - 40) 桐沢俊夫, 他: 選択的肺動脈造影による慢性閉塞性肺疾患の研究. 日胸疾会誌 17: 222, 1979.
 - 41) 本間行彦: びまん性細気管支炎全国調査成績. 呼吸機能. 厚生省特定疾患調査研究班, 昭和57年報告, 1983, p14.
 - 42) 荒木高明, 他: びまん性汎細気管支炎の呼吸機能障害の特徴と鑑別診断. 日胸臨 42: 1043, 1983.
 - 43) 谷本普一, 他: Cinebronchographyによるびまん性汎(呼吸)細気管支炎の気道動態の研究. 呼と循 29: 487, 1981.
 - 44) 谷本普一: 閉塞障害の気道動態. Medicine 21: 2630, 1984.
 - 45) 木野稔也: びまん性細気管支炎全国調査報告. 臨床調査所見, 病態生理. 厚生省特定疾患調査研究班, 昭和57年度報告, 1983, p23.
 - 46) 平田健雄, 他: びまん性汎細気管支炎の免疫学的考察. 日胸臨 38: 90, 1979.
 - 47) 杉山幸比古, 他: びまん性汎細気管支炎およびその他の呼吸器疾患における寒冷凝集素価の検討. 呼吸 3: 694, 1984.
 - 48) 吉村那彦, 他: びまん性汎細気管支炎の免疫学的研究. 日胸疾会誌 22: 992, 1984.
 - 49) 杉山幸比古, 他: びまん性汎細気管支炎患者における末梢血リンパ球subsetの検討. 日胸疾会誌 22: 1116, 1984.
 - 50) 吉村那彦, 他: びまん性汎細気管支炎患者におけるnatural killer細胞活性に関する研究. アレルギー 4: 275, 1986.
 - 51) 谷本普一: 慢性呼吸不全急性増悪時の治療. 日内会誌 72: 1666, 1983.
 - 52) 稲富恵子, 他: びまん性汎細気管支炎における緑膿菌の肺内分布. 日胸疾会誌 24: 503, 1986.

- 53) 清水哲夫：小児副鼻腔炎の遺伝体質学的研究 (I-III)。日耳鼻 61: 750, 1958.
- 54) 山際裕史, 他：高 γ -グロブリン血症を伴い家族発生の疑われるびまん性汎細気管支炎の1剖検例。内科 32: 541, 1973.
- 55) 金城勇徳, 他：慢性びまん性汎細気管支炎の兄弟発生例。日胸臨 35: 195, 1976.
- 56) 鈴木光子, 他：びまん性汎細気管支炎の母娘発生例。日胸疾会誌 19: 645, 1981.
- 57) 檀原 高, 他：父娘3人にみられ寒冷凝集素価の異常高値を伴ったびまん性汎細気管支炎症例。日胸疾会誌 20: 597, 1982.
- 58) 杉山幸比古, 他：びまん性汎細気管支炎患者家族のHLA抗原の検討—同胞内発症例を含む4家系に関して。医学のあゆみ 129: 537, 1984.
- 59) 洲崎春海, 他：副鼻腔気管支症候群におけるHLA抗原の検討。日食会報 34: 270, 1983.
- 60) 杉山幸比古, 他：在日二世韓国人にみられたびまん性汎細気管支炎の1例。日胸疾会誌24: 183, 1986.
- 61) Terasaki PI: Histocompatibility Testing 1980. The UCLA Tissue Typing Lab 1980, p959.
- 62) Okimoto K, et al: IgG Heavy-chain (Gm) allotypes and HLA-antigens in insulin-dependent diabetes mellitus in Korea. Tohoku J Exp Med 141: Suppl 283, 1983.
- 63) 富永 滋, 他：数量化理論による慢性肺気腫とびまん性汎細気管支炎の鑑別診断。日胸疾会誌 18: 493, 1986.
- 64) 中田紘一郎, 他：びまん性汎細気管支炎—経気管支肺生検による診断。臨床科学 17: 177, 1981.
- 65) 稲高恵子：全国意識調査成績。予後。厚生省特定疾患調査研究班。昭和57年度報告, 1983, p38.
- 66) 本間日臣：びまん性汎細気管支炎の治療法。臨床科学 16: 1523, 1980.
- 67) 谷本普一：びまん性汎細気管支炎。診断と治療 74: 100, 1986.
- 68) 本間日臣, 稲高恵子：びまん性汎細気管支炎。診断と治療 72: 78, 1984.
- 69) 本間 遜：緑膿菌感染症における新しいワクチン療法。感染症誌 53: 347, 1979.
- 70) 谷本普一, 立花昭生：難治性気道・中間領域感染症における緑膿菌ワクチン療法の検討。日内会誌 71: 1384, 1982.
- 71) 吉村邦彦, 他：気道・中間領域感染症における緑膿菌ワクチンの投与状況とその評価。日胸疾会誌 24: 625, 1986.
- 72) 本間日臣：びまん性汎細気管支炎の治療。カレントセラピー 1: 47, 1983.
- 73) 谷本普一, 蝶名林直彦：慢性閉塞性疾患のリハビリテーション。肺と心 29: 213, 1982.
- 74) 泉 孝英, 他：びまん性汎細気管支炎の独立性をめぐって。Medicina 22: 1864, 1985.
- 75) 山中 晃：COPDの形態学的特徴。Medicina 21: 2610, 1984.
- 76) 斉木茂樹：閉塞性気管支・細気管支炎。Medicina 21: 2650, 1984.
- 77) 五十嵐令, 他：びまん性汎細気管支炎と紛らわしい臨床像を呈し、慢性関節リウマチにみられた broncho-bronchiolitis の1剖検例。日胸疾会誌 20: 925, 1982.
- 78) Geddes DM, et al: Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. Quart J Med 184: 427, 1977.
- 79) Cooney TP: Interrelationship of chronic eosinophilic pneumonia, bronchiolitis obliterans, and rheumatoid disease: A hypothesis. J Clin Pathol 34: 129, 1980.
- 80) Bégin R, et al: Airway disease in a subset of nonsmoking rheumatoid patients. Characterization of the disease and evidence for an autoimmune pathogenesis. Amer J Med 72: 743, 1982.
- 81) McCann BG, et al: Obliterative bronchiolitis and upperzone pulmonary consolidation in rheumatoid arthritis. Thorax 38: 73, 1983.
- 82) Matthay RA, et al: Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: Review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. Medicine 54: 397, 1975.
- 83) Kinney WW and Angelillo VA: Bronchiolitis in systemic lupus erythematosus. Chest 82: 646, 1982.
- 84) Jansen HM, et al: Progressive obliterative bronchiolitis in a patient with rheumatoid arthritis. Eur J Resp Dis 63: 121, 1982.
- 85) Jacobs P, et al: Rapidly fatal bronchiolitis obliterans with circulating antinuclear and rheumatoid factors. Eur J Resp Dis 65: 384, 1984.
- 86) Lahdensuo A, et al: Bronchiolitis in rheumatoid arthritis. Chest 85: 705, 1984.
- 87) Lange W: Über eine eigenthümliche Erkrankung der Kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis et Bronchitidis obliterans). Deutsch Arch für Klin Med 17: 342, 1901.
- 88) Blumgart HL and MacMahon HE: Bronchiolitis fibrosa obliterans: A clinical and pathologic study. Med Clin North Amer 13: 197, 1929.
- 89) Ham JC: Acute infectious obstructing bron-

- chiolitis a potentially fatal disease in the adult. *Amer Intern Med* 60 : 47, 1964.
- 90) Cate TR, et al : Effects of common colds on pulmonary function. *Amer Rev Resp Dis* 108 : 858, 1973.
- 91) Niewoehner DE and Kleinerman J : Effects of experimental emphysema and bronchiolitis on lung mechanics and morphometry. *J Appl Physiol* 35 : 25, 1973.
- 92) Collier AM and Clyde WA : Model systems for studying the pathogenesis of infections causing bronchiolitis in man. *Pediatr Res* 11 : 243, 1977.
- 93) Epler GR : The spectrum of bronchiolitis obliterans. *Chest* 83 : 161, 1983.
- 94) Seggev JS, et al : Bronchiolitis obliterans. Report of three cases with detailed physiologic studies. *Chest* 83 : 169, 1983.
- 95) Macklem PT, et al : Chronic obstructive disease of small airways. *Ann Intern Med* 74 : 167, 1971.
- 96) Gosink BB, et al : Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation. *Amer J Roent* 117 : 817, 1973.
- 97) Wohl MEB and Cherniak V : Bronchiolitis. *Amer Rev Resp Dis* 118 : 759, 1978.
- 98) Turton CW, et al : Cryptogenic obliterative bronchiolitis in adults. *Thorax* 36 : 805, 1981.
- 99) Hawley PC, et al : Bronchiolitis fibrosa obliterans in adults. *Arch Intern Med* 141 : 1342, 1981.
- 100) Epler GR : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *New Engl J Med* 312 : 152, 1985.