

●原 著

気管支肺胞洗浄液中リンパ球 CD 4/8 比が低値を示す
サルコイドーシスについて

谷本 高男 小林 英夫 元吉 和夫

要旨：気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のリンパ球 CD 4/8 比が低値 (1 以下：7 例) のサルコイドーシス症例について、高値群 (4 以上：47 例) との比較とともに検討した。初診時の臨床所見の 2 群間の比較では、性差・年齢・血清 ACE・胸郭外病変において有意差は認められず、ツベルクリン反応陰性率が低値群で有意に低下していた ($p < 0.05$)。初回 BALF 所見の 2 群間の比較では、細胞成分、液性成分ともに有意差はみられなかった。経年変化では、低値群は 3 年後の BALF リンパ球 CD 4/8 比の有意な上昇が認められたが高値群は不変であった。BALF リンパ球 CD 4/8 比低値群は、初診時の臨床像と BALF の経時的変化が高値群とは異なる可能性が示唆され、今後さらにデータの蓄積が必要と考えられた。

キーワード：サルコイドーシス，CD 8 肺炎，BALF CD 4/8 比，BALF リンパ球，ツベルクリン反応

Sarcoidosis, CD 8 alveolitis, CD 4/8 ratio in BALF, Lymphocytes in BALF, PPD reaction

はじめに

サルコイドーシスでは一般に、気管支肺胞洗浄液 (以下 BALF) 中のリンパ球 CD 4/8 比が高値を示す。しかし、少数ながら CD 4/8 比が低値を示す症例に遭遇することがあり、CD 8 alveolitis と呼ぶ報告がみられる¹⁾。これらの症例は通常の高値症例と同一の病像を示すのかについて比較検討した。とりわけ、従来の報告¹⁾では初診時データが中心で経時変化は追跡されていないため、今回は経時変化の検討を加えた。

目的

BALF リンパ球 CD 4/8 比が高値を示す群及び低値を示す群における、初診時臨床像、臨床経過、BALF の経時変化について、両群が異なるものかを検討する。

対象及び方法

1992 年 2 月から 2000 年 10 月までの当科サルコイドーシス症例中、未治療時の BALF 所見が解析可能であった 83 例を対象とした。このうち、リンパ球 CD 4/8 比が正常下限である 1 以下を L 群 (7 例、対象の 8.4%)、4 以上を H 群 (47 例、対象の 56.6%) とした。H 群のカットオフ値を 4 以上と設定したのは、正常値の 2 倍以上でかつこの値でのサルコイドーシス診断の positive predictive value が 94% との報告²⁾に基づいた。また、経時的検討においては、ステロイド投与例は投与以降は

対象から除外した。

BAL は中葉にて生食 50 ml の注入、回収を 3 回繰り返し、2 回目以降の回収液を解析に用いた。

L 群と H 群の概要を Table 1 に示す。BALF リンパ球 CD 4/8 比は L 群 0.8 ± 0.2 、H 群 8.6 ± 4.5 であった。有意差を認めなかったが、喫煙者が L 群に多い傾向 ($p = 0.205$)、L 群では男性が H 群では女性が多い傾向にあった ($p = 0.087$)。また診断後のステロイド投与は、H 群では 6 例、L 群では 0 例で、有意差はなかった。このステロイド投与は全例とも眼病変に対して眼科より処方されたもので、内科的に必要性を有していた症例はなかった。また、L 群の喫煙者 4 名のうち 1 名のみ経過中に禁煙した。

結果は平均 $\pm$ 標準偏差で表示した。統計学的解析は、BALF、血清 ACE 及び胸部レントゲンは、Mann-Whitney の U 検定により、これら以外は Fisher の直接法により解析した。p 値が 0.05 以下の場合に有意差ありと判定した。

結 果

①初診時の検討

L 群 H 群間における初診時臨床所見の比較 (Table 2) では、血清 ACE、眼病変、皮膚病変に有意差は認められなかった。PPD 反応は L 群の陰性率が H 群の半分と有意に低率であった。なお、L 群及び H 群の全症例とも BCG 接種歴を有していた。

初回の BALF 所見の比較を Table 3 に示す。細胞数、各細胞分画、IgG、IgA、アルブミンにおいて両群間に

Table 1 Patient characteristics

	L group	H group	
CD4/8 of lymphocytes in BALF *	0.8 ± 0.2	8.6 ± 4.5	p < 0.001
Number of cases	7	47	
Sex(M : F)	5 : 2	15 : 32	n.s.
Age* (years)	38.1 ± 12.9	45.5 ± 12.8	n.s.
Smoker	4(57.1%)	14(29.8%)	n.s.
Histological proof	6	36	
Chief complaint			
X-P	5	22	
eyes	1	18	
skin	1	5	
others	0	2	
Oral steroid for eye lesion	0	6	n.s.

*: mean ± SD n.s.: not significant

Table 2 Comparison of clinical data

	L group	H group	
Serum ACE *(IU/L)	22.2 ± 9.5	22.6 ± 9.4	n.s.
PPD negative	42.9%	85.1%	p < 0.05
Extrathoracic lesion	57.1%	78.7%	n.s.
Eye lesion	28.6%	66.0%	n.s.
Skin lesion	28.6%	21.3%	n.s.
X-P staging			
0	1	4	
I	2	35	
II	3	5	
III	1	3	

*: mean ± SD n.s.: not significant

Table 3 Comparison of BALF findings

	L group	H group	
Cell count(× 10 ⁵ /ml)	2.7 ± 2.1	3.1 ± 2.8	n.s.
Macrophages(%)	78.2 ± 17.3	64.2 ± 17.8	n.s.
Lymphocytes(%)	20.8 ± 16.8	34.3 ± 17.2	n.s.
Neutrophils(%)	0.4 ± 0.6	0.6 ± 0.8	n.s.
IgG(μg/dl)	3.3 ± 2.0	5.6 ± 4.1	n.s.
IgA(μg/dl)	1.4 ± 0.9	2.1 ± 2.0	n.s.
Albumin(μg/dl)	44.6 ± 27.1	82.6 ± 67.0	n.s.

mean ± SD n.s.: not significant

有意差は認められなかった。

② 3年後までの経時変化

胸部 X 線所見の経過は L 群と H 群ともに改善症例が主体で、有意差は認められなかった (Table 2)。

血清 ACE の経過を Fig. 1 に示す。L 群では初回と 3 年後までの間に有意な低下を認めなかったが、H 群では 2 年後及び 3 年後に有意な低下を示した。L 群と H 群間の比較では 2 年後までは有意差を認めなかったが、3 年

後では H 群が L 群より有意に低下した (p < 0.05)。

BALF 中リンパ球分画の経時変化を Fig. 2 に示す。L 群においては、3 年後までに有意差を認めなかった。H 群では経過とともに有意に低下を認めた。L 群と H 群間には各年数とも有意差は認めなかった。また、リンパ球数 (× 10⁴/ml) , CD 4 リンパ球数 (× 10⁴/ml) , CD 8 リンパ球数 (× 10⁴/ml) の経時変化を Table 4 に示す。リンパ球数, CD 4 リンパ球数, CD 8 リンパ球数のそれ

ぞれが経時的に有意な減少を示した。一方 L 群では経時的変化は明らかではなかった。

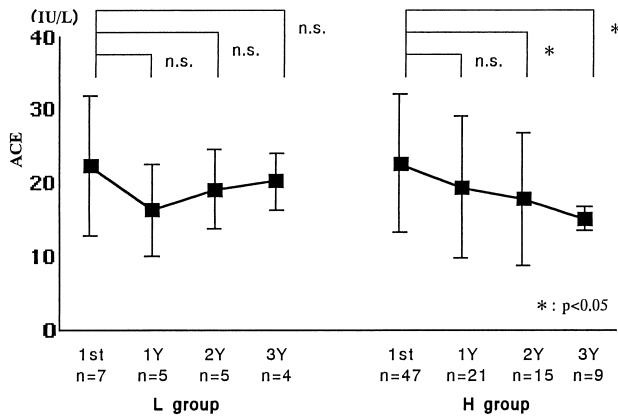


Fig. 1 Changes in serum ACE levels

1 st : Initial examination

1 y, 2 y, 3 y : Examinations after 1, 2 and 3 years

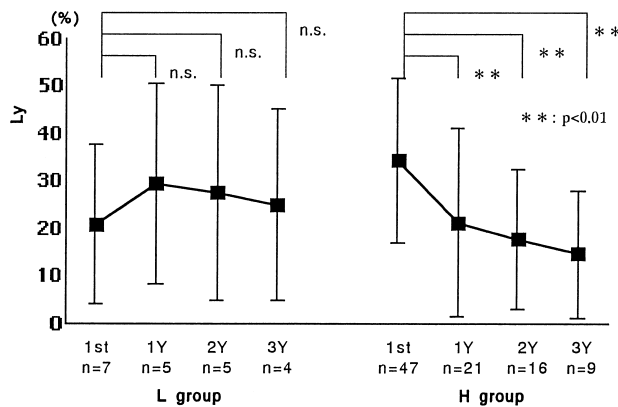


Fig. 2 Changes in percentages of lymphocytes in BALF

1 st : Initial examination

1 y, 2 y, 3 y : Examination after 1, 2 and 3 years

BALF 中リンパ球の CD 4/8 比の経時変化を Fig. 3 に示す。L 群は、初回と比して 3 年後には有意な上昇を認めた ($p < 0.01$)。H 群では初回と比して 3 年後までは有意差を認めなかった。L 群と H 群間の比較では全ての年次において有意差を認めた (初回: $p < 0.001$, 1~3 年後: $p < 0.01$)。

なお、3 年後までの経時的データが完全に追跡しえた L 群 3 例, H 群 8 例のみでの検討も行ったが、同様の結果であった。

考 察

サルコイドーシスにおける BALF 中リンパ球の CD 4/8 比が 1 以下の低値を示す頻度は、1.2 から 12% と報告され^{1,3)-5)}、自験例では 8.4% であった。これらの一群についての英文報告はあるものの、本邦でのまとまった臨床報告はいまだなされていない。

なぜ、サルコイドーシスで一般的な CD 4 胞隔炎ではなく、CD 8 胞隔炎が起こるのかは不明である。そして

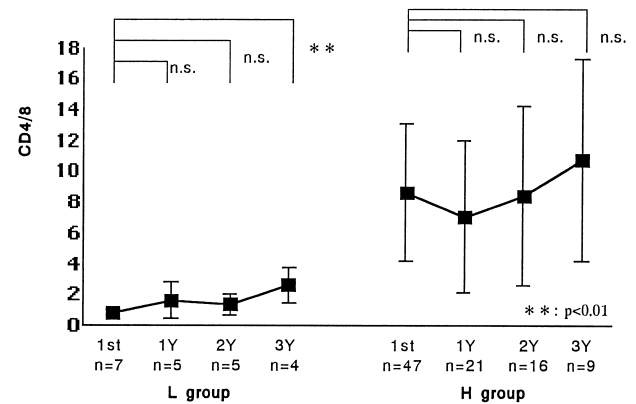


Fig. 3 Changes in CD4/8 ratio in BALF

1 st : Initial examination

1 y, 2 y, 3 y : Examination after 1, 2 and 3 years

Table 4 Time course of lymphocytes in BALF

		n	Lymphocytes	CD4 lymphocytes	CD8 lymphocytes
L group	First	7	4.4 ± 2.9	1.8 ± 1.3	2.2 ± 1.5
	1Y	5	15.7 ± 11.5	8.7 ± 7.9	4.9 ± 2.6
	2Y	5	8.1 ± 11.3	3.1 ± 3.7	3.9 ± 5.9
	3Y	4	8.8 ± 7.7	6.1 ± 6.3	2.2 ± 1.6
H group	First	47	11.2 ± 15.3	9.2 ± 11.3	1.5 ± 2.5
	1Y	21	3.7 ± 4.4	3.1 ± 3.9	0.4 ± 0.4
	2Y	16	5.2 ± 6.3	4.3 ± 5.5	0.7 ± 0.8
	3Y	9	3.8 ± 5.3	3.2 ± 4.7	0.3 ± 0.3

*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$ ($\times 10^4/\text{ml}$)

First: Initial examination 1Y, 2Y, 3Y: Examinations after 1, 2 and 3 years

両者を同一の病名に含め同一の病態と考えることに矛盾はないのであろうか。

CD 8 リンパ球の機能低下による代償的増加の可能性は、サルコイドーシスの CD 8 リンパ球は数や機能の異常がみられないとの報告⁶⁾より考えにくい。また、Agostini らは、BALF リンパ球 CD 4/8 低値を示す症例は、肺内での CD 4 リンパ球の過度な機能を down regulation するために CD 8 リンパ球が増加しているのではないかと推定している¹⁾。そうであるならば、CD 4/8 比低値例は軽快しやすいのではないかと^{7,8)}と予測されるが、一方で低値群は予後不良との報告⁹⁾もあり、その意義は十分に解析できていないのが現状である。

サルコイドーシスのリンパ節病変における免疫組織学的研究では、CD 4 リンパ球は主に肉芽腫内と周囲にみられ、CD 8 リンパ球は肉芽腫周囲にみられる¹⁰⁾とされる。一方 CD 8 胞隔炎型では肉芽腫周囲に CD 8 リンパ球が優勢であったと報告され¹¹⁾、両群における肉芽腫形成のメカニズムが異なる可能性が示唆される。

今回の検討では、初診時の臨床所見において PPD 反応は有意に L 群で陰性例が少なかった。従来この成績は報告されていない。マウスでは CD 8 リンパ球が遅延型反応の抑制に関与する¹²⁾。CD 4 リンパ球の肺内へのリクルートが軽度で末梢血に保持されている L 群で皮膚の遅延型過敏反応が保たれたのではないかと考えられる。

初診時の BALF の検討では CD 4/8 比以外の項目は両群間に有意差はなかった。しかし、H 群では女性が多く、かつ眼病変の多い印象がうかがわれた。眼サルコイドーシスでは BALF リンパ球比率及び CD 4/8 比が有意に上昇するとの報告¹³⁾が見られるため、女性と眼病変の因子が H 群のデータに影響している可能性はありえる。

また、BALF の経時的検討では、H 群はリンパ球分画、CD 4 リンパ球、CD 8 リンパ球ともに経時的に低下し L 群のそれらは不変だった。L 群の CD 4/8 比が経時的に上昇し H 群のそれは不変だった。すなわち、両群では BALF の経時変化が異なった。また、血清 ACE の経時変化は H 群が L 群に比し低下しやすかった。これらの差は 3 年にとどまらず、さらに追跡を継続することで確認すべきものである。

サルコイドーシスにおける BALF リンパ球 CD 4/8 比低値群につき、今後さらに経時的蓄積が必要と考えられた。

本論文の要旨は第 39 回日本呼吸器学会 (1999 年横浜) で発表した。

文 献

- 1) Agostini C, Trenitin L, Zambello R, et al: CD 8 alveolitis in sarcoidosis: incidence, phenotypic characteristics, and clinical features. *Am J Med* 1993; 95: 466—472.
- 2) Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, et al: Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352—361.
- 3) Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, et al: The CD 4/8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2716—2721.
- 4) Costabel U, Zaiss AW, Guzman J: Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9 (Suppl. 1): 211—214.
- 5) Nagai S, Izumi T: Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med* 1997; 18: 787—797.
- 6) Saltini C, Spurzem JR, Kirby MR, et al: Sarcoidosis is not associated with a generalized defect in T cell suppressor function. *J Immunol* 1988; 140: 1854—1860.
- 7) Costabel U, Bross KJ, Guzman J, et al: Predictive Value of bronchoalveolar T cell subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 418—426.
- 8) Baughman RP, Fernandez M, Bosken CH, et al: Comparison of Gallium-67 scanning, bronchoalveolar lavage, and serum angiotensin-converting enzyme levels in pulmonary sarcoidosis. Predicting response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 676—681.
- 9) Verstaeten A, Demedts M, Verwilghen J, et al: Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 560—567.
- 10) Viale G, Codecasa L, Bulgheroni P, et al: T cell subsets in sarcoidosis: an immunocytochemical investigation of blood, bronchoalveolar lavage fluid, and prescalenic lymph nodes from eight patients. *Hum Pathol* 1986; 17: 476—481.
- 11) Yamaguchi E, Haneda H, Okazaki N, et al: CD 8 + cell-dominant alveolitis in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1989; 95: 228—231.
- 12) 長井苑子: サルコイドーシスにおける類上皮肉芽腫病変形成とツベルクリン反応陰性化現象。結核 1983; 58: 552—555.
- 13) 岳中耐夫: 特別発言 5) 内科からみた眼サルコイドーシス。日胸疾会誌 1990; 28: 70—73.

Abstract

CD8 Dominant Sarcoidosis in Bronchoalveolar Lavage

Takao Tanimoto, Hideo Kobayashi and Kazuo Motoyoshi

Third Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama, Japan

In patients with sarcoidosis, we examined the differences in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) findings between a low CD4/8 ratio group (1 : n = 7) and a high CD4/8 ratio group (4 : n = 47). On initial examination, no significant difference in gender, age, serum ACE level, eye lesions, or skin lesions was observed between the two groups, but the rate of negative PPD skin tests was significantly lowered in the low CD4/8 ratio group. No significant difference in initial BALF findings was observed between the two groups. In the low CD4/8 ratio group, the CD4/8 ratio increased significantly after three years from the initial BALF, but not in the high CD4/8 ratio group. The CD4/8 ratio is not associated with the clinical manifestation on first examination, but our data suggest that there may be some differences in clinical manifestations at the first examination and in the changes with time in the BALF findings between two groups. However, a greater accumulation of data is necessary before this can be confirmed.