

[原著] 慢性誤嚥が発症に関与した小児急性呼吸窮迫  
症候群の気管支肺胞洗浄液所見の検討

清水直樹 平野清美 高梨潤一

杉田克生 新美仁男

(1997年9月5日受付, 1997年9月24日受理)

要 旨

嚥下協調障害・胃食道逆流による慢性誤嚥を呈する患者群では, 軽微な気道感染から急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) への進展を経験することも少なくないが, その病態は十分に解明されていない。慢性誤嚥が小児 ARDS の発症に関与している病態を明確にすることを目的として, 気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) を用いた検討を行った。

慢性誤嚥が基礎にある症例では, BALF 分画における好中球比率の変遷は通常の ARDS と同様であったが, マクロファージの比率は発症初期から BALF 中に増加しており, さらに Oil red O 染色にて脂肪貪食像を認めた。この様な症例では, 末梢気道のレベルで肺胞マクロファージによる活発な脂肪貪食が行われ, マクロファージの活性化が惹起されていると推察された。BALF 中マクロファージの脂肪貪食像は, 慢性誤嚥による肺傷害の病態解明に有用と考えられた。

**Key words:** 急性呼吸窮迫症候群, 気管支肺胞洗浄液, マクロファージ, 脂肪貪食, 小児

**略語一覧:** ALI: acute lung injury

ARDS: acute respiratory distress syndrome

BAL: bronchoalveolar lavage

BALF: bronchoalveolar lavage fluid

IL-8: interleukin-8

I. 緒 言

小児科領域ことに小児神経領域に於いては, 脳性麻痺・先天奇形症候群などの基礎疾患を有し, 嚥下協調障害・胃食道逆流による慢性誤嚥を呈する患者が多い。またこの様な患者群では, 軽微な気道感染から急性肺傷害 (acute lung injury: ALI) を発症しやすく [1], 急性呼吸窮迫症候群

(acute respiratory distress syndrome: ARDS) への進展を経験することも少なくない。しかし, その実態と病態はいまだ充分には解明されていない。

気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) は Reynolds らによって開発されて以来, 各種肺疾患の病態解析に応用され, 成人領域では有用な診断手法として確立されている [2]。一方,

千葉大学医学部小児科学講座

Naoki SHIMIZU, Kiyomi HIRANO, Jyunichi TAKANASHI, Katsuo SUGITA and Hiroo NIIMI :  
The Cytologic Evaluation of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Chronic  
Aspiration Involved in Acute Respiratory Distress Syndrome.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Chiba University. Chiba 260-8670.

Received September 5, 1997, Accepted September 24, 1997.

小児に対する BAL は技術的制約や安全性の問題等のため、成人ほど頻回には施行されていない。しかし、小児の肺疾患の診断と治療を行う上で BAL は成人同様に価値がある検査手技であり、最近僅かながら応用例が報告されている [3]。

今回、慢性誤嚥が小児 ARDS の発症に関与している病態を明確にすることを目的として、気管支肺泡洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) を用いた検討を行った。

II. 対象および方法

1. 対象

ARDS は、Murray [4] の lung injury score で 2.5 以上を満たす症例を検討対象とした。“慢性誤嚥”の定義は、嚥下協調障害のための口腔内分泌物の気道内への垂れ込みや、胃食道逆流のための胃内容物の気道内への誤嚥が慢性的に持続している病態とし、所謂 Mendelson 症候群のような単発急性のエピソードは含めない。

症例 1：2 歳男児。新生児仮死のために脳性麻痺となり、嚥下協調障害・胃食道逆流による慢性誤嚥を以前から認めていた。軽微な気道感染を

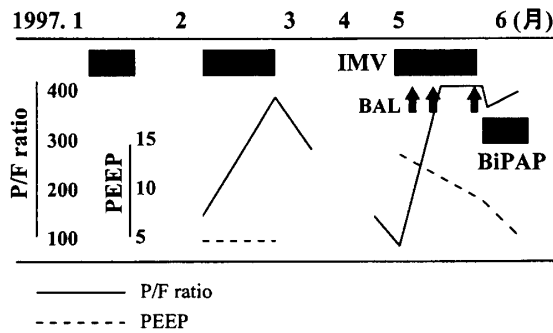


図 1. 症例 1 の臨床経過

P/F ratio =  $P_{aO_2}/F_{I_{O_2}}$   
 PEEP : positive end-expiratory pressure  
 IMV : intermittent mandatory ventilation

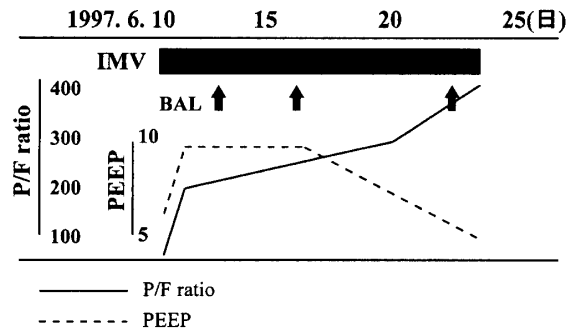


図 2. 症例 2 の臨床経過

P/F ratio =  $P_{aO_2}/F_{I_{O_2}}$   
 PEEP : positive end-expiratory pressure  
 IMV : intermittent mandatory ventilation

契機に ALI を繰り返し、今回は ARDS に進展、人工呼吸管理となった。症例 1 の臨床経過の詳細は、図 1 に示した。

症例 2：2 歳女児。溺水のために人工呼吸管理となり、ARDS へ進展した。本例では慢性誤嚥は認められず、症例 1 に対するコントロールとして同時に検討した。症例 2 の臨床経過の詳細は、図 2 に示した。

2. 方法

ARDS 発症後、経時的に BAL を施行した。検体採取には、気管内吸引チューブ (アーガイル社製 6 Fr.) を清潔下に加工して注射用ディスプレインジ (テルモ社製 20ml) を接続したものを使用した。BAL 施行上の安全確保に留意し、あらかじめ 100% 酸素を流してジャクソンリリースで患者を十分に酸素化した後、気管内挿管チューブを介して盲目的に末梢気管支に楔入させた [5]。生理的食塩水 1ml/kg を注入した後、用手的陰圧下に左右一回ずつ計 2 回の吸引を施行した。

こうして得られた BALF を 1000rpm・20min で遠心し、沈殿した細胞成分を塗沫標本とした。標本には Hansel 染色 [6], Papanicolaou 染色 [6],

表 1 BALF 細胞分画 grading 基準

細胞種別	倍率	-	+-	+	++	+++	++++
マクロファージ	x 100	0	1-30	31-50	51-100	101-200	201 <
好中球	x 500	0	<10%	11-20%	21-59%	60-89%	90% <

(% : 白血球 300 cells カウントにおける割合とする)

ならびに Oil red O 脂肪染色 [7] を行った。Hansel 染色標本では BALF の細胞分画を分析し、Oil red O 脂肪染色標本では主にマクロファージの脂肪貧食像の有無につき観察した。細胞分画の判定基準は表 1 に示した。

なお、BAL 施行に際しては患者家族からのインフォームドコンセントを事前に口答で得ている。

### Ⅲ. 結 果

#### 1. Hansel 染色

コントロールとなる症例 2 の BALF では、ARDS 発症初期には好中球が多数見られたもののマクロファージは少数であった (図 3 a)。症例 1 の BALF では、好中球に加えて非常に多くのマクロ

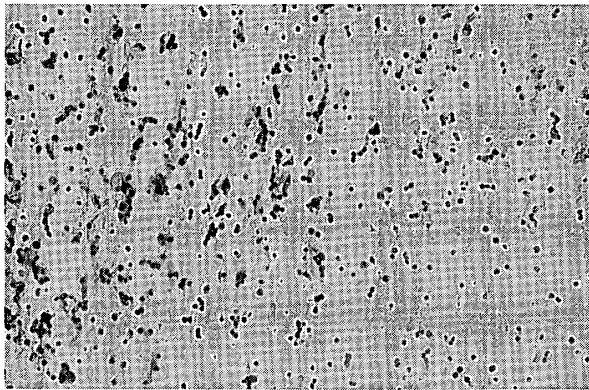


図 3 a. 症例 2 BALF 所見 (x50)

好中球が多く見られているのに対し、マクロファージは殆ど認められない

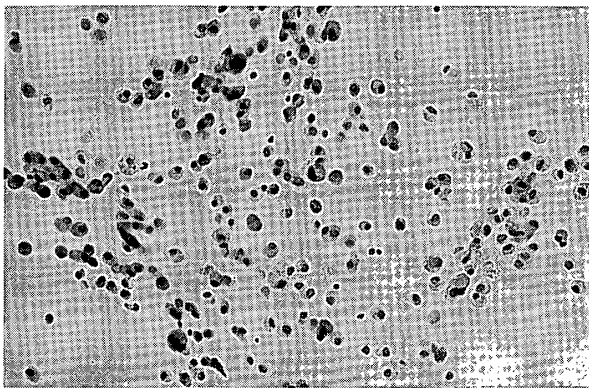


図 3 b. 症例 1 BALF 所見 (x50)

発症初期から非常に多くのマクロファージが見られていた

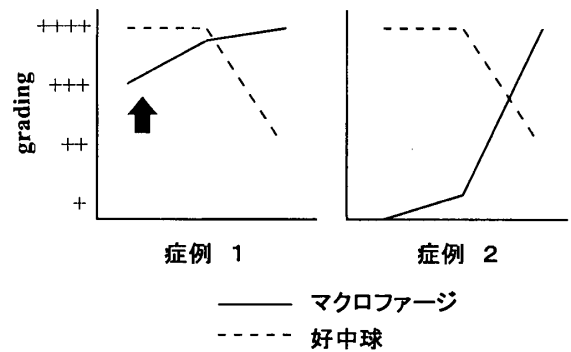


図 4. BALF 所見経時的変化のシェーマ

実線はマクロファージの推移を、破線は好中球の推移を示す。縦軸は、表 2 の判定基準に基づいた grading を示す

表 2 BALF 所見の経時的変化

	採取日	病日	好中球	マクロファージ	脂肪貧食像
症例 1	1997.5.9	5	++++	+++	+
	1997.5.13	9	++++	++++	+
	1997.5.20	16	++	++++	+
症例 2	1997.6.13	3	++++	-	-
	1997.6.16	6	++++	+	-
	1997.6.23	13	++	++++	-

ファージが発症初期から出現していた (図 3 b)。

その後の経時的な BALF 所見の変化を、表 2 と図 4 に示した。症例 2 すなわち ARDS のコントロールでは、病初期には好中球優位で、回復期にはマクロファージが優位となり好中球が減少していた。慢性誤嚥が ARDS に先行している症例 1 では、好中球の経過はコントロールと同様であったが、病初期からマクロファージが多数見られていた。

#### 2. マクロファージの形態と Oil red O 脂肪染色

症例 1 の BALF 中マクロファージの形態を、Hansel 染色で更に詳細に観察したところ多数の空胞が認められた (図 5 a)。Oil red O にて染色すると、Hansel 染色で空胞であった部位が赤く染まり、マクロファージ内の空胞が脂肪滴であることが判明した (図 5 b)。Oil red O 染色の弱拡大像では、非常に多くのマクロファージが染まっていた (図 5 c)。以上の所見は、症例 2 においては

全経過を通じて見られなかった。

#### IV. 考 察

ARDSは、重篤な低酸素血症・胸部X線写真上の瀰漫性浸潤陰影および肺コンプライアンスの低下を特徴とする疾患として、20年以上前にAshbaughらによって成人呼吸窮迫症候群（adult respiratory distress syndrome）として初めて記載された[8]。その後、小児領域に於いても発症が確認され、現在のように急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome）と称されるようになった。

ARDSを発症しやすい患者には多彩な基礎疾患が存在する[9,10]。ARDSの危険因子としては従来より、人工心肺・ショック・敗血症・大量輸血・誤嚥などが云われてきたが、ここでいう誤嚥とは単発のMendelson症候群を意味し、慢性的に繰り返されてきた誤嚥という記載はない。しかし、慢性誤嚥もARDS発症の危険因子として指摘され始めており[1,11]、症例1もその範疇に属するものと考えられた。今回呈示した症例1は、

- (1) 従来のARDS危険因子は関与していない
- (2) 基礎疾患による慢性誤嚥が存在した
- (3) 軽微な気道感染に伴い急激にALIに陥ったなどの臨床像を示し、慢性誤嚥がALIの増悪に寄与しARDSの発症に至ったものと臨床的に判断した。

ARDSの病態を解明するため患者BALF中細胞分画の研究は以前より行われてきている[3]。ARDS患者のBALFには好中球が劇的に増加しているとの報告が散見される[12-14]。さらに最近では、好中球遊走因子としてのインターロイキン8（interleukin-8：IL-8）の役割が注目されはじめ、BALF中のサイトカインネットワークの研究も進んでいる[15-20]。Idellら[12]、Fowlerら[13]、Weilandら[14]の報告では、ARDS患者のBALF中に好中球が約70%出現したとされている。WeilandらはARDS患者のBALFを経時的に観察し、好中球の比率が経時的に減少し、その推移はガス交換能の改善と相関を認めることを報告した。小児ARDSのBALF所見の報告は少ないが[3]、今回我々が検討した症例1・2のBALF中好中球の推移は、このWeilandらの報告と一致する結果であった。

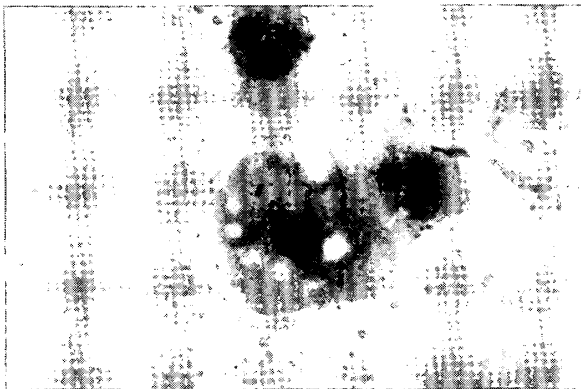


図5 a. 症例1 BALF Hansel 染色強拡大 (x200)  
マクロファージ内に空胞が多数認められた

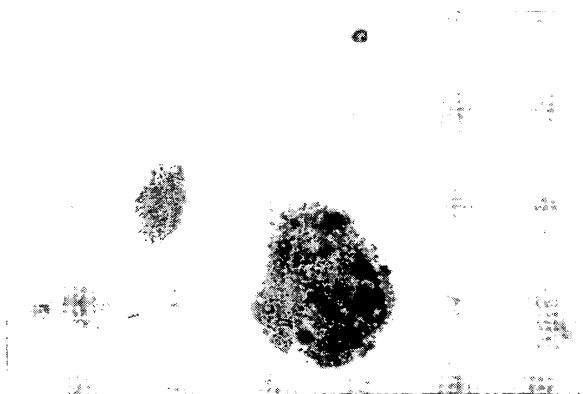


図5 b. 症例1 BALF 脂肪染色強拡大 (x200)  
マクロファージの食食空胞がOil red Oによって赤く染色され、中性脂肪であることが証明された

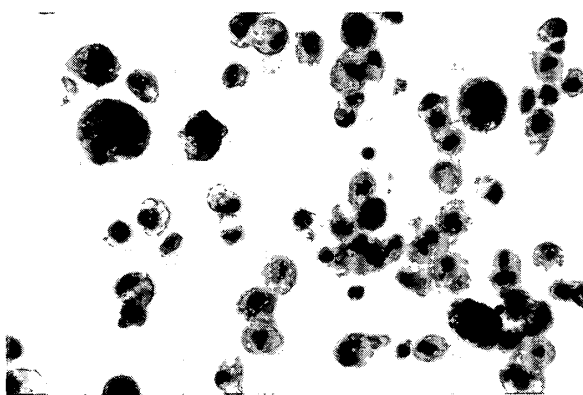


図5 c. 症例1 BALF 脂肪染色弱拡大 (x100)  
赤染された多くの脂肪食食マクロファージが認められた

一方、BALF 中好中球の検討は上記のように散見されるが、マクロファージの検討は少ない[12]。肺胞マクロファージも好中球同様 IL-8 を発現し、好中球の肺胞内への遊走に寄与していることが知られている。ARDS の臨床経過においてマクロファージは、好中球同様重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある[16,17]。従来の ARDS では、BALF 中へのマクロファージの出現は回復期になってからであるが、今回示した症例 1 では、ARDS 発症初期から既にマクロファージが BALF 中に多く出現しており、従来の ARDS の BALF 所見とは明らかに様相を異にしていた。これより、慢性誤嚥が ALI の増悪に寄与したと臨床的に判断された症例 1 では、ARDS 発症以前から何らかの刺激で肺胞内マクロファージが活性化され、ARDS の発症に関与していた可能性が高いと考えられた。

基礎に慢性誤嚥があると、末梢の気管支・肺胞レベルに持続的に脂肪成分が流入し、それを肺胞マクロファージが貪食することとなる[21-23]。その貪食作用を通じてマクロファージの活性化(priming[24])が生じ、常に急性肺傷害準備状態が生じている可能性がある。そこに症例 1 のように気道感染が重なると、例え軽微な感染であったとしても重篤な肺傷害に進展し、ついには ARDS の発症に至るものと推察された。こうした脂肪貪食マクロファージを ARDS 発症初期の BALF 中に認めたことは、病因論的にも両者の関係を示唆するものであった。より強固な根拠を得るには、BALF における IL-8 をはじめとするサイトカイン発現レベルでの検討が必要である。

最後に、こうした慢性誤嚥を発症・増悪因子とする ARDS の臨床上的問題点としては、

- (1) 染色体異常・脳性麻痺等の小児特有の疾患群が多い
- (2) ARDS の危険因子がないにも関わらず軽微な気道感染を契機として急激な呼吸状態の悪化を招来しうる
- (3) 再発・再燃の危険性が残るため遠隔期まで見込んだ治療計画が求められる

といったことが挙げられる。今後は、上記の危険性を伴う患者群における ARDS 発症の population study を行う必要性があり、小児 ARDS 発

症または増悪因子としての慢性誤嚥の位置づけと相互関係を、より明確にさせてゆくべきであると考える。

## SUMMARY

Although there is ample evidence for the involvement of recurrent aspiration in the development of ARDS, the exact mechanism has not been clarified. This study aimed to know the pathophysiology of chronic aspiration which was involved in childhood acute lung injuries (ALI).

We performed bronchoalveolar lavage (BAL) and collected bronchoalveolar lavage fluids (BALF) in ARDS patients. The BALF specimens were stained with Hansel or Oil red O stain to examine the BALF cytology and to identify lipid-laden alveolar macrophages. There were many lipid-laden alveolar macrophages in BALF in the acute phase of ARDS.

It is considered that alveolar macrophages have been stimulated by the process of lipid phagocytosis prior to the onset of ARDS in cases of chronic aspiration. This raises the possibility that lipid-laden alveolar macrophages have a significant role in the case of ALI in children with chronic aspiration.

## 文 献

- 1) Taniguchi MH and Moyer RS: Assessment of risk factors for pneumonia in dysphagic children: significance of videofluoroscopic swallowing evaluation. *Dev Med Child Neurol* **36**: 495-502, 1994.
- 2) Reynolds HY: State of the art: Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* **135**: 250-263, 1987.
- 3) Baughman RP: *Bronchoalveolar Lavage*, Mosby, St. Louis, 1992.
- 4) Murray JF, Matthay MA and Luce JM: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* **138**: 720-723, 1988.
- 5) Murch SH: Tumor necrosis factor in the bronchoalveolar suction of infants with respiratory distress syndrome and the effect of dexamethasone treatment. *Thorax* **47**: 44-47, 1992.
- 6) 西牟田敏之, 平野清美: 喀痰検査. アレルギーの領域 **2**: 51-55, 1995.
- 7) 月刊 Medical Technology 編: 染色法のすべて (第3版), pp. 241, 医歯薬出版, 東京, 1988.
- 8) Ashbaugh DG, Bigelow DB and Petty TI:

- Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2: 319-323, 1967.
- 9) Baumann WR, Jung RC, Koss M, Boylen CT, Navarro L and Sharma OP: Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. *Crit Care Med* 14: 1-4, 1986.
  - 10) Effmann EL, Merten DF, Kirks DR, Pratt PC and Spock A: Adult respiratory distress syndrome in children. *Radiology* 157: 69-74, 1985.
  - 11) Berquist WE: Gastroesophageal reflux associated with recurrent pneumonia and chronic asthma in children. *Pediatrics* 68: 29, 1981.
  - 12) Idell S, Kucich U and Fein A: Neutrophil elastase-releasing factors in bronchoalveolar lavage from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132: 1098-1105, 1985.
  - 13) Fowler AA, Hyers TM and Fisher BJ: The adult respiratory distress syndrome. Cell populations and soluble mediators in the air spaces of patients at high risk. *Am Rev Respir Dis* 136: 1225-1231, 1987.
  - 14) Weiland JE, Davis WB and Holter JF: Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiologic significance. *Am Rev Respir Dis* 133: 218-225, 1986.
  - 15) Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR and Matthay MA: Biological markers of acute lung injury: Prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 1187-1205, 1997.
  - 16) Matsushima K and Oppenheim JJ: Interleukin 8 and MCAF: Novel inflammatory cytokines inducible by IL 1 and TNF. *Cytokine* 1: 2-13, 1989.
  - 17) Sibille Y and Reynolds HY: Macrophages and Polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 141: 471-501, 1990.
  - 18) Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, Kunkel SL, Walz A, Hudson LD and Martin TR: Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 602-611, 1996.
  - 19) Baughman RP, Gunther KL, Rashkin MC, Keeton DA and Pattishall EN: Changes in the inflammatory response of the lung during acute respiratory distress syndrome: prognostic indicators. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 76-81, 1996.
  - 20) Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F and Postlethwaite A: Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 108: 1303-1314, 1995.
  - 21) Colombo JL: Recurrent aspiration in children. Lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol* 3: 86-89, 1987.
  - 22) Collins KA, Geisinger KR, Wagner PH, Blackburn KS, Washburn LK and Block SM: The cytologic evaluation of lipid-laden alveolar macrophages as an indicator of aspiration pneumonia in young children. *Arch Pathol Lab Med* 119: 229-231, 1995.
  - 23) Grataudour P, Vedrinne JM, Guillaume C, Gagnieu MV and Motin J: Intra-macrophage lipid particles collected by bronchoalveolar lavage: incidence and diagnostic value. *Ann Fr Anesth Reanim* 12: 462-468, 1993.
  - 24) Nakamura H, Fujishima S, Waki Y, Urano T, Sayama K, Sakamaki F, Tera-shima T, Soejima K, Tasaka S, Ishizaka A, Kawashiro T and Kanazawa M: Priming of alveolar macrophages for interleukin 8 production in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1579-86, 1995.
-