

【11】肺胞蛋白症各論

(A) 自己免疫性肺胞蛋白症

【自己免疫性肺胞蛋白症の病態と概念】

1996年、中田らは、特発性肺胞蛋白症の気管支肺胞洗浄液中に培養単球の生存を阻害する物質を発見し、後にその物質は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)と直接結合することにより、肺におけるGM-CSFの生物活性を阻害していることを確認した⁽¹⁾。その物質を精製、同定したところ、IgG型の抗体であった⁽²⁾。この抗GM-CSF自己抗体は、血清中にも存在することがわかり、血清診断法の開発へと発展した⁽³⁾。

血清診断法は、標準物質として患者から樹立した組み替え型ヒト抗GM-CSF monoclonal抗体を標準物質として使用することで、精度を増し、4カ国で同一の標準抗体を用いて測定法を標準化する方向で動いている。国際医療センター、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターにおいて現在までに446例の肺胞蛋白症の血清抗GM-CSF自己抗体価を測定したが、404例が自己抗体陽性であり、これらは、従来特発性肺胞蛋白症として分類されていた一群にほぼ一致したため(詳細は、分類の項に譲る)、また、血液疾患など基礎疾患に続発する続発性肺胞蛋白症は、自己抗体陰性であることがわかったため、2008年5月に開催された第6回国際肺胞蛋白症会議において、日米独伊4カ国の研究者の提唱により、血清抗GM-CSF自己抗体陽性の肺胞蛋白症を自己免疫性肺胞蛋白症と呼ぶことになり、現在この呼称が一般的となりつつある⁽⁴⁾。

[自己免疫性肺胞蛋白症の病態]

抗GM-CSF自己抗体が肺胞蛋白症の病因であるという説は、GM-CSF⁽⁵⁾やその受容体欠損マウス⁽⁶⁾が肺胞蛋白症を起こすことが知られていたため、発表から数年のうちに広く受け入れられ、同症に抗GM-CSF自己抗体を確認したという報告が相次いだ。抗GM-CSF抗体が本当に肺胞蛋白症を惹起しうるかということの解明するには、その自己抗体の肺における量的質的な特徴を明らかにする必要がある。自己免疫性肺胞蛋白症の気管支肺胞洗浄液の研究から、以下のことが明らかとなった⁽⁷⁾。

1. 自己免疫性肺胞蛋白症の肺胞Ⅱ型上皮細胞は、正常にGM-CSFを産生しており、気管支肺胞洗浄液中に存在するGM-CSFの4000~58000倍のGM-CSFを中和しうる自己抗体が存在する。
2. 自己抗体のGM-CSFに対するaffinityは20 pMと高く、細胞上にある高親和性GM-CSF結合に匹敵する。
3. 高い特異性(他のサイトカインと結合しない)を持つ。
4. ポリクローナルで、GM-CSF上の複数のエピトープを認識しているが、アミノ酸78-94にhot spotを持つ。これは、GM-CSF helix C~helix Dに相当する部分で、細胞膜上のGM-CSF receptor α 鎖とGM-CSFとの結合部位に一致する。

以上のことから、患者の肺にある高濃度かつ高親和性のGM-CSF自己抗体は、主としてⅡ型上皮から肺胞腔内へ出るGM-CSFの活性を十分に失活させると結論した。

一方、柴田、Trapnellらは、GM-CSF欠損マウスの研究から、肺胞マクロファージの終末分化にGM-CSFが必須であり、貪食、殺菌、脂質代謝などの機能発現は、GM-CSF receptorからのシグナル伝達の下流にあるPU.1の発現を介してなされることを提唱した⁽⁸⁾。Bonfieldらは、それを自己免疫性肺胞蛋白症の患者で確認した⁽⁹⁾。

その後、Trapnellらは、cyclophosphamide+抗CD20抗体でconditioningしたカニクイザルに患者血漿由来の精製GM-CSF自己抗体を定期的に輸注し、自己免疫性肺胞蛋白症様の病理像と気管支肺胞洗浄液細胞診を呈する疾患モデルを作製することに成功し、自己抗体説は病因として確定的となった。

[自己免疫性肺胞蛋白症の新しい疾患概念]

特発性肺胞蛋白症と呼ばれていた時代は、ノカルディア症の脳膿瘍の合併などが教科書的に知られていたが、多くの症例では、病変は肺のみである。抗 GM-CSF 自己抗体が全身の血液中に存在することから、造血系への影響が予想されたが、内田、Trapnell らは、自己免疫性肺胞蛋白症の好中球機能 (CD11b 発現、貪食能、殺菌能)が抑制されていること、*in vitro* で GM-CSF の存在下で incubate することにより回復することを示し、抗 GM-CSF 自己抗体の免疫変容が全身に及ぶことを世界で初めて明らかにした⁽¹¹⁾。我が国でもノカルディア症の合併は報告があるが、極めて稀で、好中球の機能発現に対する GM-CSF の関与には、人種的な相違があるのかもしれない。我が国の 223 例の調査では、感染症の合併は、4.2%(12 例)にあり、アスペルギルス症 (4 例)、非結核性抗酸菌症 (3 例) など細胞性免疫の低下が示唆される感染症が見られるが、「免疫不全状態」と断定するには、頻度が低い⁽¹²⁾。

一方、抗 GM-CSF 自己抗体は、健常者血清にも例外なく存在していることを最近、内田、中田、Trapnell が報告した⁽¹³⁾。健常者血清中の自己抗体は、通常の ELISA では検出されないが、自己抗体-GM-CSF 複合体を酸で処理し、自己抗体と GM-CSF を別々に検出することができる。また、クローン病⁽¹⁴⁾で検出されることが報告されている。しかし、これらの場合の血清抗 GM-CSF 自己抗体濃度は、いずれも低く自己免疫性肺胞蛋白症の 10 分の 1 未満と考えられている。つまり、自己免疫性肺胞蛋白症では健常者にも存在する抗 GM-CSF 自己抗体の産生が異常に亢進し、肺胞マクロファージや、好中球の機能低下が起こる免疫異常状態と捉えることができる。今後、自己免疫性肺胞蛋白症における抗 GM-CSF 自己抗体による免疫変容の解明が進むに連れ、本疾患の概念は、少しずつ変化していくかもしれない。

[参考文献]

- 1) Tanaka N et al. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett.* 442, 246-50, 1999.
- 2) Kitamura T et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 190, 875-80, 1999.
- 3) Kitamura T et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 658-62, 2000.
- 4) Trapnell BC et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome, Chapter 63. 5th Edition of Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, in press
- 5) Dranoff G et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science.* 264(5159):713-16, 1994.
- 6) Nishinakamura R et al. Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 PC receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, *Immunity* 2, 211-222, 1995
- 7) Uchida K et al. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 103, 1089-98, 2004.
- 8) Shibata Y et al. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity* 15(4):557-67, 2001.
- 9) Bonfield TL et al. PU.1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285,

L1132–L1136, 2003

- 10) Sakagami T et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*.31;361(27):2679-81, 009.
- 11) Uchida, K et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 356, 567-79, 2007.
- 12) Inoue Y, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(7): 752-62, 2008.
- 13) Uchida K et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood* 113, 2547-56, 2009.
- 14) Han X et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in murine ileitis and progressive ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 136, 1261-71, 2009

(中田光)

【抗 GM-CSF 自己抗体の基本：好中球機能と病態】

[抗 GM-CSF 自己抗体の発見からそれが肺胞蛋白症原因物質と確信されるに至る歴史]

1994年に Dranoff らが、GM-CSF 遺伝子欠損マウスで肺にサーファクタントが貯留する肺胞蛋白症類似の病態を報告して以来¹、肺胞蛋白症では、GM-CSF シグナル伝達異常がその病因と関係すると考えられていたが、1998年に Tanaka, Nakata らのグループが特発性肺胞蛋白症患者の気管支肺胞洗浄液中に単球の GM-CSF 依存性増殖を阻害する効果がある事を発見し²、ヒトの肺胞蛋白症でも同様のメカニズムが考えられた。同グループは翌年その抽出に成功し、その物質の正体が抗 GM-CSF 自己抗体であることを突き止め³、さらにそれが GM-CSF と特異的に結合し、その活性を強力に中和することを発見した⁴。2001年には Shibata, Trapnell らが、GM-CSF が転写因子 PU.1 を介して肺胞マクロファージの終末分化を誘導すること、また GM-CSF ノックアウトマウスでは肺胞マクロファージの成熟が障害され、サーファクタントの分解能が高度に低下していることを示し⁵、GM-CSF シグナルの枯渇が特に肺胞マクロファージの分化を障害し、結果として肺胞蛋白症を発症するという事が強く推測された。さらに2009年に Sakagami, Trapnell らが、ヒト肺胞蛋白症患者から大量に分離精製した抗 GM-CSF 自己抗体をカニクイザルに投与して、肺胞蛋白症類似の肺組織像を起こす事を確認する⁶に及んで、この抗体が自己免疫性肺胞蛋白症の原因物質であるということが、コッホの4原則に照らして証明された。

[抗 GM-CSF 自己抗体の性質]

IgG1, G2 優位のポリクローナル抗体であり⁷、 $K_{AV}=20.0 \pm 7.5 \mu M$ と GM-CSF 受容体と GM-CSF の結合力に匹敵する強い結合力を持つ⁴。また GM-CSF の立体構造を強い特異性を持って認識する⁴。同抗体は GM-CSF に対する強い中和活性を持っており、気管支肺洗浄液中に存在する GM-CSF の 4000-58000 倍の GM-CSF を中和する⁴。また GM-CSF のアミノ酸残基 78-94 の部分をコンスタンに認識するが、この部位が GM-CSF の活性部位であるといわれていること⁸から、非常に合理的に GM-CSF を中和することがわかった⁴。

また抗 GM-CSF 自己抗体は GM-CSF と免疫複合体を形成している事もわかった⁴。抗 GM-CSF 抗体は、これまで担癌患者や、GM-CSF 投与を受けた患者、自己免疫疾患患者（重症筋無力症など）で認められていた⁹が、多くは非中和抗体であり、病因と直接関連していることが明らかとなった中和抗体は肺胞蛋白症が初めてである。

[抗 GM-CSF 抗体によって引き起こされる好中球機能不全]

GM-CSF は炎症局所で高濃度発現し、貪食細胞を活性化する、プライミングといわれる作用をもつ生体防御に重要なサイトカインである¹⁰。肺胞蛋白症患者は一般的に易感染性といわれ、我が国では感染合併が 5.3%とされる¹¹。2002年の Seymour らによる全世界の文献のレビューでは死亡原因の 18%が制御できない感染症であった¹²。肺胞蛋白症患者では、健常者と比較して、好中球の貪食能、接着能、活性酸素産生能という抗菌作用を発揮する上で重要な要素が低下しており、この現象は肺胞蛋白症患者から抽出した抗体を健常者血液に加えることで再現可能であった¹³。また同様の結果は GM-CSF ノックアウトマウスでも認められた¹³。これらから、抗 GM-CSF 抗体は、GM-CSF 活性を強力にブロックする事で、好中球が GM-CSF によってプライミングをうけて更に活性化するパスウェイを抑制し、その抗菌機能を低下させていることが考えられ、これが肺胞蛋白症の易感染性の原因であろうと考えられた。

[抗 GM-CSF 自己抗体の起源に関する仮説]

抗GM-CSF抗体の起源については諸説あり、未だ決定的なものは無い。抗GM-CSF抗体の中和活性が非常に強力で、特異性が高いこと、健常者血清から製造するガンマグロブリン製剤中にも同様の高い中和活性を持った抗体が存在している¹⁴ことから、異常蛋白の出現というよりは生体に存在する蛋白の異常増加の方が考えやすい。さらに健常者血液中に微量検出される抗GM-CSF抗体の濃度は、好中球機能が逆比例する傾向があること¹⁵から、抗体の生理活性調節物質としての役割も推察される。2008年Watanabe, Nakataらは、健常者血清中に各種サイトカイン(IL-2, IL-8, TNF-alpha, VEGF, G-CSF)と結合する自己抗体の存在を示しており、抗サイトカイン抗体の生理的役割についても興味を湧くところである¹⁶。

以上より、肺胞蛋白症の発症には、抗 GM-CSF 抗体が異常増加することで、GM-CSF シグナルが完全に枯渇する、いわゆる critical threshold を超えてしまった場合に肺胞蛋白症が発症する可能性が推察される¹⁵。

これら Critical threshold の概念は、今後の展開が期待される抗 GM-CSF 抗体を用いた抗体医療でも、副作用としての肺胞蛋白症や免疫抑制状態を防ぐために重要である。Trapnell らの用いている方法では 10.4-19 µg/mL とされている¹⁵が、現在全世界的に抗体の濃度を比較可能にするための世界標準抗体を開発中で、臨床使用上適切な情報が今後得られるものと考えられる。

[参考文献]

1. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, Ream B, Rashid A, Bronson RT, Dickersin GR, Bachurski CJ, Mark EL, Whitsett JA, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994;264:713-716.
2. Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T, Yamada Y, Kanegasaki S, Nakata K. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett.* 1999; 442:246-250.
3. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida K, Kanegasaki S, Yamada Y, Nakata K. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875-880.
4. Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, Terakawa T, Hamano E, Mikami A, Matsushita I, Seymour JF, Oh-eda M, Ishige I, Eishi Y, Kitamura T, Yamada Y, Hanaoka K and Keicho N. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood.* 2004;103: 1089-1098
5. Shibata Y, Berclaz P-Y, Chroneos Z, Yoshida H, Whitsett JA, Trapnell BC. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity.* 2001;15:557-567.
6. Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Wood RE, Wert S, Whitsett JA, Luisetti M, Trapnell BC. Human GM-CSF Autoantibodies Reproduce Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis in Healthy Non-Human Primates. *New Engl J Med.* 2009;361:2679-2681.
7. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, Hanaoka K, Seymour JF, Schoch OD, Doyle I, Inoue Y, Sakatani M, Kudoh S, Azuma A, Nukiwa T, Tomita T, Katagiri M, Fujita A, Kurashima A, Kanegasaki S, Nakata K. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *AM J Respir Crit Care Med.* 2000;162: 658-662.

8. Kanakura Y, Cannistra SA, Brown CB, Nakamura M, Seelig GF, Prosser WW, Hawkins JC, Kaushansky K, Griffin JD. Identification of functionally distinct domains of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using monoclonal antibodies. *Blood*. 1991;77: 1033-1043.
9. Meager A, Wadhwa M, Bird C, Dilger P, Thorpe R, Newsom-Davis J, Willcox N. Spontaneously occurring neutralising antibodies against granulocyte - macrophage colony - stimulating factor (GM-CSF) in patients with autoimmune disease. *Immunology*. 1999; 97: 526-532.
10. Coxon A, Tang T, Mayadas TN. Cytokine-activated endothelial cells delay neutrophil apoptosis in vitro and in vivo. A role for granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med*. 1999; 190: 923-934
11. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichihata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-762
12. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-235.
13. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, Carey BC, Filippi MD, Wert SE, Denson LA, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007;356:567-579.
14. Svenson M, Hansen MB, Ross C, Diamant M, Rieneck K, Nielsen H, Bendtzen K. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. *Blood*. 1998;91:2054-2061.
15. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey BC, Keicho N, Krischer JP, Yamada Y, Trapnell BC. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy individuals. *Blood*. 2009; 113: 2547-2556.
16. Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Kanazawa H, Trapnell BC, Hoshino Y, Kagamu H, Yoshizawa H, Keicho N, Goto H, Nakata K. Anti-cytokine autoantibodies are ubiquitous in healthy individuals. *FEBS Lett*. 2007;581:2017-21.

(内田寛治)

【自己免疫性肺胞蛋白症の疫学】

1, はじめに

肺胞蛋白症に関して、発症率、病型別（先天性、二次性、自己免疫性）頻度、発症年齢、男女比、喫煙歴などに関する疫学が報告されている。本症の病型を先天性、二次性、および自己免疫性の三つに分けると、90%以上は自己免疫性である⁽¹⁻⁵⁾。本稿では、自己免疫性肺胞蛋白症の疫学について述べる。

2, 発症率

イスラエルの統計によれば、1976年から1998年にかけて肺胞蛋白症15例の発症があり、7名が北アフリカ人、4名がイラク人、2名がアラブ人、ユダヤ人はひとり（小児）であった⁽⁶⁾。これより、この期間における肺胞蛋白症発症率は人口10万人あたり0.37と推計されている。ただしこの報告はイスラエル国内統計で、病型は明らかでなく、また人種ごとの差も明らかではない。

本邦における1999年から2006年までの8年間の調査では⁽⁵⁾、平均発症率（±標準誤差）は100万人あたり 0.24 ± 0.03 人であった。発症率は各地区（北海道、東北、関東、北信越、東海、近畿、中国、四国、および九州）の人口比によく相関しており、特定地域での発症の偏りはなかった。また平均罹病率（±標準誤差）は、100万人あたり 2.04 ± 0.31 人であった。地域別では、九州と北海道で罹病率に差がなかったことから、自己免疫性肺胞蛋白症罹病と気候（温暖、寒冷）とは無関係であることが示唆された。

これに加えて新潟県における調査では、平均発症率と罹病率（±標準誤差）は、それぞれ100万人あたり 0.49 ± 0.13 および6.2人であった。新潟県では、呼吸器科医のほぼ全員が新潟大学で研修を受け緊密な連携をとっている、また地理的な理由から隣県との間で症例の移動が少なく同一症例を長く追跡できる、という疫学的に有利な条件がある。したがって、全国調査では見逃される可能性のある軽症例も拾い上げていると想像され、より実態に近い数値になっていると思われる。

3, 年齢

論文報告された自己免疫性肺胞蛋白症410例の診断時平均年齢は、39歳（30-46歳、四分位範囲[75%タイル値と25%タイル値の間の距離]）、また男性は39歳（32-47歳）、女性は35歳（22-45歳）で、女性の方が若年で診断されていた⁽⁴⁾。しかしながら、実際には論文報告されない多くの軽症例が存在すると思われる。本邦における調査では、自己免疫性肺胞蛋白症223例の診断時平均年齢は51歳（41-58歳）、男性は50歳（15-89歳）、女性は52歳（9-85歳）で男女差は2歳であった⁽⁵⁾。診断時平均年齢の差が人種差かであるか、あるいはそれ以外の理由かは明らかでない。

4, 性別

論文報告された自己免疫性肺胞蛋白症410例の男女比は、2.65:1.0で男性に多い⁽⁴⁾。本邦223例の内訳は男性151例、女性72例であることから、男女比は2.10:1.0となり、やはり男性に多い⁽⁵⁾。

5, 喫煙歴

欧米報告410例集計では、発症時で72%に喫煙歴がある。うちわけは男性85%、女性39%の喫煙歴であり、非喫煙者だけでみると発症率に関する男女差はなくなる⁽⁴⁾。本邦における調査では、発症時で57%に喫煙歴（その半数が現喫煙者）がある。しかしながら男性では76%、女性では17%の喫煙歴で、非喫煙者だけでみるとむしろ女性患者の方が多⁽⁵⁾。

6, 粉塵吸入歴

欧米報告例集計には粉塵吸入歴の記載はない。本邦調査では全体の 26%、男性では 32%、女性では 13%の症例に粉塵吸入歴がみられた⁽⁷⁾。

7, 文献

1. deMello DE, Lin Z. Pulmonary alveolar proteinosis: A review. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001;20: 413-32.
2. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Clinical features and outcomes. *Chest* 1998; 114: 1357-62.
3. Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, et al. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: Experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 499-518.
4. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.
5. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62.
6. Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in israel: Ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999; 1: 75-8.
7. Inoue Y, Nakata K, Arai T, et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology* 2006; 11 Suppl: S55-60.

(高田俊範)

【自己免疫性肺胞蛋白症の症状と身体所見】

1. 症状

近年本邦で行われた自己免疫性 PAP 223 例の調査では、70 例(31%)は無症状で健診発見であった。150 例(69%)に症状があり、労作時呼吸困難が最も多く 87 例(39%)、次いで呼吸困難と咳嗽の合併が 24 例(10.8%)、咳嗽のみが 22 例(9.9%)、呼吸困難と咳嗽と痰が 5 例(2.2%)、呼吸困難と痰が 3 例(1.3%)、比較的まれな症状として呼吸困難と体重減少の合併、発熱などがみられた¹⁾。90 年代の本邦での原発性肺胞蛋白症 68 例の検討では、初診時に肺胞蛋白症が疑われた 66 例のうち、20 例(30.3%)は無症状であり、自覚症状が認められたものは 46 例(69.7%)で、呼吸困難または労作時呼吸困難が最も多く 34 例(51.5%)、乾性咳嗽 16 例(24.2%)、湿性咳嗽 2 例、胸痛 2 例、発熱、全身倦怠感各 1 例で、これらの自覚症状が発見動機となったものが 31 例(47.0%)、健診の胸部レ線での発見が 35 例(53.0%)、気管支肺胞洗浄後に初めて肺胞蛋白症が疑われた症例が 2 例であった²⁾。20%以下に血痰や胸痛を伴うという報告もある³⁾。これらの症状は診断までに平均 7³⁾ ~ 10 か月¹⁾ 持続し、咳嗽は乾性咳嗽が多く、感染が合併しなければみられにくい³⁾。

2. 身体所見

近年の報告では身体所見は正常なことが多く、軽微で非特異的な呼吸器所見を伴うが、ばち指は普通みられない^{3) 4)}。初期の報告では、50%の症例に crackles が聞かれ、ばち指とチアノーゼが概ね 4 分の 1 の症例にみられたという記載がみられ、90 年代の本邦での原発性肺胞蛋白症 68 例の検討では、初診時、25 例(36.8%)に異常所見がみられ、late inspiratory crackles が 21 例(30.9%)、ばち指が 4 例(5.9%)、チアノーゼが 3 例(4.4%)であった²⁾。

一般に、画像所見のわりに自他覚所見に乏しいことが、この疾患の特徴であると経験的には考えられている。

引用文献：

- 1) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752-762.
- 2) 浅本 仁, 北市正則, 西村浩一, 他. わが国における原発性肺胞蛋白症-68 症例の臨床的検討-. 日胸疾会誌 1995;33:835-845.
- 3) Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. Clin Chest Med 2004; 25: 593-613.
- 4) Seymour JF and Presneill JJ. Pulmonary Alveolar Proteinosis. Progress in the First 44 Years. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-235.

(寺田正樹)

【自己免疫性肺胞蛋白症の生理機能（呼吸機能）】

はじめに

肺胞蛋白症（PAP）がまれな肺疾患で、症例報告や少数の症例の検討にとどまっているため、呼吸機能について述べた論文もほとんどなく、わずかに Lee らの肺洗浄前後の 7 名の症例の検討報告¹や、報告例の再検討による Seymour の総説²がある程度であった。しかし、最近、Inoue らが、日本人の自己免疫性 PAP 223 症例について検討しており、その中で自己免疫性 PAP の呼吸機能について報告している。それらの論文と、GM-CSF 吸入療法の呼吸機能に及ぼす効果を概説する。

PAP 患者における過去の呼吸機能の報告

Lee¹らは、7 症例の肺洗浄前後において、胸部単純 X 線や高分解能 CT（HRCT）の画像と呼吸機能について検討している。HRCT におけるスリガラス陰影の範囲と重症度を評価し、拘束性障害の存在や、拡散能の低下および低酸素血症に有意に関連することを示した。また、胸部 X 線所見においても同様な傾向がみられたと報告している（エビデンス C）。

Seymour²の 2002 年の総説における PAP の呼吸機能は、画像所見と一緒に記述され、わずか 1 段落 200 文字程度の記載しかない。その中で、呼吸機能所見では、拘束性障害が一般的にみられ、むしろ、肺活量の低下が軽度であるのに対し、拡散能障害が強いとしている。また、Lee らの論文を引用し、胸部単純 X 線や HRCT の画像に範囲や重症度が増すと、呼吸機能やガス交換能の障害の程度が増悪するとまとめている。呼吸機能所見ではないが、少数の症例においては PAP 終末には、肺線維化を呈したとも述べている（エビデンス C）。

これらは、PAP についての検討であり、厳密な意味で自己免疫性 PAP とは診断されていないが、発症年齢や経過等から、多くが自己免疫性であると考えられ、その特徴を反映していると考えられる。

自己免疫性 PAP についての最近の呼吸機能の報告

Inoue³らは、日本において大規模集団の PAP 患者の特徴を報告している。HRCT と気管支肺胞洗浄（BAL）細胞診、または経気管支肺生検（TBLB）やビデオ・アシスト胸腔鏡手術（VATS）の組み合わせにより診断された日本の PAP 患者 248 例を登録し、血清抗 GM-CSF 抗体を測定し、上昇のみられた自己免疫性 PAP であった 223 例（90%）について、その特徴について横断的に検討している。全例に呼吸機能が実施されているわけではないが、%努力肺活量 88.0 +/- 18.9%（150 名）、%（静的）肺活量 89.4 +/- 19.3%（187 名）で、一秒率 84.3 +/- 11.2%（186 名）と登録対象の全体の平均では、拘束性障害も閉塞性障害も認められなかった。しかし、拡散能（%DLCO）は、68.6 +/- 26.6%（154 名）と軽度低下し、動脈血ガス分析では、酸素分圧 71.8 +/- 13.5mmHg と低酸素血症が認められていた。性差では、%努力肺活量のみ差を認めたと報告している。

また、自覚症状と低酸素血症の程度に基づいた重症度スコア（DSS）によって 5 段階に分け、呼吸機能との関係についても検討をおこなっている。その中で、%DLCO は、DSS によく相関していた。しかし、PAP は拘束性障害を呈するといわれているが、最重症に該当する DSS 5 以外では、肺活量は正常範囲内であった。ただ、弱いながらも、DSS に相関して、肺活量は低下する傾向があった。また、DSS と気流制限である閉塞性障害の間に相関は認められなかった。

さらに、罹病期間を 3 段階に分け、呼吸機能との検討も行っている。発症 1 年以下、1 年から 10 年以下、10 年以降と 3 群に分けているが、3 群間においては肺活量、一秒率、%DLCO に差を認めなかった。しかし、これらは、登録時での呼吸機能の検討であり、PAP の進行例や改善例も含まれているため、解釈には、注意を要する。

加えてオンライン上の追加情報として、血清抗 GM-CSF 抗体濃度と、呼吸機能の間に相関は認め

なかったとも報告している（エビデンス C）。

GM-CSF 吸入と呼吸機能への効果

Nakata らのグループは、自己免疫性 PAP に対して、GM-CSF 吸入の臨床研究を行っている。Nakayama⁴らが、その呼吸機能の面から 26 名の症例について発表し、動脈血ガス分析上、改善のみられた群(Responder)と、改善のなかった群 (Non-responder) で検討している。Responder は 16 名 (62%) にみられ、%肺活量が 78 から 87% と改善したが、Non-responder は、%肺活量 70% 程度と不変であった。また、肺活量の改善の程度は、酸素化の改善の程度と相関を認めていた。GM-CSF 吸入療法の有効例においては、呼吸機能の改善も期待できることを示された（エビデンス C）。

まとめ

現時点での知見としては、以下に要約される。

1. 自己免疫性 PAP 患者は必ずしも呼吸機能上、換気障害を呈するわけではなく、画像的範囲、低酸素血症を加味した重症度を反映して、拘束性障害を呈してくる。
2. 肺活量の低下に比べ、低酸素血症や拡散能の低下をより生じやすい。
3. GM-CSF 吸入療法の有効な症例では、呼吸機能の改善ももたらす。

参考文献

- (1) Lee KN, Levin DL, Webb WR et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. CHEST 1997; 111:989-95.
- (2) John F. Seymour, Jeffrey J. Presneill. Pulmonary Alveolar Proteinosis Progress in the First 44 Years. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-235.
- (3) Yoshikazu Inoue¹, Bruce C. Trapnell², Ryushi Tazawa et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752-62.
- (4) 中山秀章、中田光. 特発性肺胞蛋白症の肺機能と GM-CSF 吸入療法の効果. 日呼吸会誌 2006; 増刊号: 53.

(中山秀章)

【自己免疫性肺胞蛋白症の血液検査ほか検査所見】

最も重要な血液検査所見は血清マーカーであり、抗 GM-CSF 抗体の病態、診断における意義が明らかになる以前から、特発性肺胞蛋白症における血清マーカーについて様々な検討、報告がなされてきた。特発性肺胞蛋白症の大部分が自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP) である¹⁾ことから、特発性肺胞蛋白症での検討も含めて以下に記載することとする。

1. 血清マーカー

APAP の患者の血清、BALF 中では様々な物質が病状の推移とともに変動することが報告されている。したがって、病勢、重症度のマーカーとして使用されている。以下に主なものを紹介する。

1) LDH

血清中の LDH が APAP で上昇し病勢と相関することは古くから報告されている²⁾。ただし、他の血清マーカーに比較して非特異的なマーカーである。

2) KL-6

KL-6 は Kohno らによって肺癌に対するモノクローナル抗体の一つとして開発された³⁾。KL-6 は分子量 20kD 以上の糖蛋白であり、Muc1 ムチンに分類される。MUC1 は細胞膜直上で切断され可溶性成分となるが、通常我々が測定するのはこの可溶性成分である。KL-6 は II 型肺胞上皮細胞、細気管支上皮細胞の管腔側で発現し、間質性肺炎のマーカーとして開発がすすんだが⁴⁾、1998 年、Takahashi らは KL-6 が PAP 患者の血清中、BALF 中で上昇し、血清中の KL-6 濃度は PaO₂、%DLco と相関することを示した⁵⁾。

3) サーファクタント蛋白

肺のサーファクタント蛋白には surfactant apoprotein (SP)-A、SP-B、SP-C、SP-D が存在する。SP-A、SP-D は分子量が 28-36kD、43kD の親水性のリポ蛋白で、II 型肺胞上皮細胞、クララ細胞で産生され、肺胞腔内へ分泌される。これらは間質性肺炎で有用性が確認されている。Kuroki ら⁶⁾は血清、BALF 中の SP-A が上昇すること、Honda ら⁷⁾は血清 SP-D が上昇することを報告した。Seymour ら⁸⁾は SP-B も上昇することを示した。井上ら⁹⁾は、APAP 症例において血清 SP-A、SP-D が AaDO₂、%DLco と有意に相関することを示した。

4) 腫瘍マーカー

Hirakata ら¹⁰⁾は APAP 症例の血清、BALF 中に carcinoembryonic antigen (CEA)、carbohydrate antigens sialyl Lewis1 (CA19-9)、sialyl SSEA-1 (SLX)、cytokeratin fragment 19 (CYFRA)などが上昇することを報告した。これらの腫瘍マーカーについては、その他、少数例の報告を認める。今後、さらに多数例における検討が望まれる。

①CEA

Fujishima ら¹¹⁾は 10 人の患者の血清や BALF 中の CEA 濃度が上昇し、血清 LDH や AaDO₂ と相関することから APAP の活動性を反映すると報告した。井上ら¹²⁾は、APAP の診断に関して ROC カーブによる解析を行い、CEA が KL-6 に並んで有用な血清マーカーであることを示した。

②CYFRA

Minakata ら¹³⁾は血清、BALF 中の CYFRA が著明な高値を示し、全肺洗浄後に急速に低下を示した症例を報告した。また、Arai ら¹⁴⁾は血清 CYFRA 高値を示した APAP 症例において、GM-CSF 吸入療法後に急速に血清 CYFRA が低下し、経過中の%DLco と CYFRA が有意に相関することを示した。

5) 抗 GM-CSF 抗体

血清、BALF 中の抗 GM-CSF 抗体濃度は GM-CSF 皮下注療法¹⁵⁾、吸入療法¹⁶⁾後低下することから、治療効果、予後、病勢との関係が期待されている。しかし、Inoue ら¹⁾、Lin ら¹⁷⁾の検討の結果から、現時点では抗 GM-CSF 抗体濃度は病勢を反映しないと考えられている。一方、Arai ら¹³⁾は、GM-CSF 吸入療法が有効であった症例で GM-CSF の中和能が病勢とともに変動したことを報告しており、今後の多数例での検討が期待される。

6) 血清、BALF 中サイトカイン

Iyonaga¹⁸⁾らは APAP の BALF 中に monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)が高濃度で存在することを報告した。また、Bonfield ら¹⁹⁾も APAP 症例 28 例の BALF の検討で MCP-1 とともに、monocyte colony-stimulating factor (M-CSF)や interleukin (IL)-8 が増加していることを報告した。また、Lin ら²⁰⁾は、BALF 中の tumor necrosis factor- α 、IL-6、IL-8、chemokine (C-C motif) ligand (CCL) 2、CCL4、血清中の IL-10、IL-8、CCL2 が他疾患に比較して有意に高値であることを示した。また、血清 IL-10 は血清 LDH と、血清 IL-8 は AaDO2 と有意な相関を示した。したがって、これらのサイトカインは今後さらに検討する必要があるが、病態の解析とともに、臨床的にも有用な血清マーカーとなる可能性があると考えられる。

2. 気管支肺胞洗浄所見

気管支肺胞洗浄液 (BALF) は肉眼的に乳白色を呈する。総細胞数は減少し、CD4 優位のリンパ球増加²⁴⁾、“ghost cells”と言われる大型の泡沫状マクロファージ、細胞断片を認め、正常のマクロファージは減少する。背景には好酸性の細顆粒状物資が多数認められる。GM-CSF 皮下注による病状の改善に伴い、好酸性物質の減少、単球様の小型細胞の増加、蛋白様物質を取り込んだ正常の泡沫状マクロファージの増加を認めることが報告されている¹⁵⁾。さらに、GM-CSF 吸入療法前後の比較でも細胞断片、蛋白様物質の減少、大型の泡沫状マクロファージの減少、総細胞数の増加を認めることが報告されている¹⁶⁾。

参考文献

- 1) Inoue Y, Trapnel B, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62.
- 2) Seymour JF, Presneill JJ. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.
- 3) Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies. KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1988; 18: 203-16.
- 4) Kohno Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. *Chest* 1989; 96: 68-73.

- 5) Takahashi T, Munakata M, Suzuki I, et al. Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J respir Crit Care Med* 1998; 158: 1294-8.
- 6) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, et al. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 723-9.
- 7) Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1860-6.
- 8) Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, et al. Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thrax* 2003; 58, 252-7
- 9) 井上ら, 肺胞蛋白症の病勢, 重症度と血清マーカー, *日胸* 2003 ; 62,223-31.
- 10) Hirakata Y, Kobayashi J, Sugama Y, et al. Elevation of tumor markers in serum and bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 1995; 8: 689-96.
- 11) Fujishima T, Honda Y, Shijubo N, et al. increased carcinoembryonic antigen concentration in sera and bronchoalveolar lavage fluid of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Respiration* 1995; 62: 317-21.
- 12) Inoue Y, Nakata K, Arai T, et al. Epidemiologic and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology* 2006; 11: S55-S60.
- 13) Minakata Y, Kida Y, Nakanishi H, et al. Change in cytokeratin 19 fragment level according to the severity of pulmonary alveolar proteinosis. *Intern Med* 2001; 40: 1024-7.
- 14) Arai T, Hamano E, Inoue Y, et al. Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF. *Respir Med* 2004; 98: 1227-30.
- 15) Schoch OD, Schanz U, Koller M, et al. BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF. *Thorax* 2002; 57: 277-80.
- 16) Tazawa R, Hamano E, Arai T, et al. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor and Lung Immunity in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1142-9.
- 17) Lin FC, Chang GD, Chern MS, et al. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 2006; 61: 528-34.
- 18) Iyonaga K, Suga M, Yamamoto T, et al. Elevated bronchoalveolar concentrations of MCP-1 in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 383-9.
- 19) Bonfield TL, Russell D, Burgess S, et al. Autoantibodies against Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 481-6.
- 20) Lin FG, Chen YC, Chang SC. Clinical importance of bronchoalveolar lavage fluid and blood cytokines, surfactant protein D, and Kebs von Lungen 6 Antigen in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1344-9.
- 21) Murch CR, Carr DH. Computed tomography appearance of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Radiol* 1989; 40: 240-3.
- 22) Godwin JD, Muller NL, Takasugi JE. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings.

Radiology 1988; 169: 609-13.

23) Milleron BJ, Costabel U, Teschler H, et al. Bronchoalveolar lavage cell data in alveolar proteinosis. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1330-2.

(新井徹)

【自己免疫性肺胞蛋白症の診断, 鑑別診断】

A. はじめに

本症は、徐々に始まる労作時息切れと、特徴的な HRCT 所見で疑われるのが通例である。症状が画像所見から予想されるより軽いことが多いのが特徴である。気管支肺胞洗浄(BAL)液所見が本症に合致し、抗 GM-CSF 抗体が陽性であれば、本症と診断できる。診断が不確定の時、および二次性 PAP が疑われる場合には外科的生検が必要となることがある。以下に徴候、身体所見、検査所見の特徴の概要についてまとめる (各々の項目の詳細については別項を参照のこと)。

B. 臨床徴候

徐々に進む労作時息切れが典型的である。咳や痰などを伴う場合もある。これまで胸部 X 線写真の健診の機会の多かった本邦では、無症状で胸部 X 線上陰影を指摘されて来院する例が少なからずあった。井上らの日本の疫学的研究では、無症候 31.4%、息切れのみ 39.0%、咳のみ 9.9%、痰のみ 0%、息切れと咳 10.8%、息切れと痰 1.3%、息切れと咳と痰 2.2% という比率が報告されている⁽¹⁾。症状は画像所見から予想されるより軽度であることが多く、特徴的な所見とされる。

C. 病歴

二次性 PAP の除外は合併症と吸入歴に関する病歴による。

①合併症

本邦での最近の二次性 P A P の集計報告 21 例の基礎疾患の内訳は、血液疾患は 16 例 (76%) で、骨髄異形成症候群 12 例、再生不良性貧血 1 例、急性リンパ球性白血病 1 例、慢性骨髄性白血病 1 例、成人 T 細胞性白血病 1 例、自己免疫疾患は 5 例 (24%) でベーチェット病 4 例、ウェゲナー肉芽腫症 1 例であった⁽²⁾。これまで文献的には二次性 P A P では下記のような基礎疾患で報告されている⁽³⁻²³⁾。

血液疾患 (急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、再生不良性貧血、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、原発性マクログロブリン血症)

その他の悪性疾患 (腺癌、膠芽腫、黒色腫)

免疫異常と慢性炎症性疾患(後天性免疫不全症候群、アミロイドーシス、無 γ -グロブリン血症、若年性関節リウマチ、尿細管性アシドーシス、重症複合免疫不全症)

慢性炎症 (サイトメガロウイルス症、結核、ノカルジア、ニューモシステイス肺炎)

②吸入歴

下記の粉塵・ガスの吸入による二次性 P A P が報告されている⁽²⁴⁻³¹⁾。

無機粉塵(アルミニウム、セメント、珪素、チタン)

有機粉塵 (小麦粉、肥料、木屑)

ガス (塩素、洗剤、ガソリン、石油、窒素酸化物、塗料、ニス)

なお本邦の自己免疫性 PAP 223 例中 23% に粉塵暴露歴があった⁽¹⁾。また最近の indium-tin oxide 吸入による肺胞蛋白症の報告例では抗 GM-CSF 抗体が証明されており、吸入物質が自己免疫性 P A P 発症の引き金となる可能性が改めて示唆されている⁽³²⁾。

D. 身体所見

特異的なものはない。胸部聴診所見で肺底部の crackles を聴くことがある。

E. 血清学的所見

LDH、SP-A、SP-D、KL-6、CEAの上昇がみられるが、特異的ではない。抗GM-CSF抗体が陽性となる。

F. 画像所見

胸部X線所見：古典的には、肺水腫に似た両側の蝶形陰影が、左心不全の徴候なしにみられることが特徴とされる。その他、浸潤影、間質影、斑状影、結節影や非対称性の陰影、巣状の陰影が生じることがあり、特異性に乏しい^(30, 33)。

HRCT：陰影の分布は多様で、すりガラス影(GGO)の辺縁は明瞭で「地図状」の外観を呈する^(34, 35)。大部分の例では、3—10mm くらいの多角形の線状影がGGOに重なって見られる「crazy-paving pattern」を呈する。これは本症に特徴的であるが、他の疾患でも生じうるので診断的ではない⁽³⁶⁾。なお自己免疫性PAPの陰影は、続発性性PAPに比して、下肺野優位で、辺縁が保たれる傾向がある⁽²⁾。

G. 肺機能所見

中等症から重症例では拘束性障害のみられることがあるが、多くの患者では正常範囲内である⁽¹⁾。

H. 気管支鏡所見

- ・BAL液の肉眼所見、細胞学的所見からPAPを示唆あるいは診断できる
- ・肉眼所見：自己免疫性、家族性、二次性などの臨床的なPAPでは、乳白色を呈する。静置すると沈殿を生ずる。
- ・細胞学的所見：顆粒状の外観を呈する好酸性、無構造物質の沈着がみられる⁽³⁷⁾。肺胞マクロファージは光顕像では、空胞状の構造をもつ泡沫マクロファージ(foamy macrophage)の形態を示す。これらの所見およびTBLB所見は診断に有用である^(38, 39)。

I. 病理学的所見

- ・BAL液所見で不確定の場合、肺生検での診断が必要である。光顕所見では、肺胞と終末細気管支が微細な顆粒状の好酸性の物質で満たされる。肺胞壁および間質の構造は比較的保たれるが、ときにリンパ球浸潤や線維化がみられる。

J. 診断へのアプローチ・鑑別診断

徐々に生じる労作時息切れの病歴と、HRCTでの特徴的な所見から本症が疑われる。気管支鏡によるBAL液の細胞学的所見で肺胞蛋白症に合致する所見がみられ、血清抗GM-CSF抗体価の上昇があれば、自己免疫性PAPと診断できる。なお合併症あるいは吸入歴があっても、血清抗GM-CSF抗体価の上昇があれば自己免疫性PAPとする。

上記のような典型例では通常、外科的肺生検は必要ない。しかし診断が不確定の場合あるいは二次性肺胞蛋白症が疑われる場合では、外科的肺生検が必要となる場合がある。こうした例では、PAPと同様の所見を呈する疾患、すなわち、塵肺、サルコイドーシス、間質性肺炎等の除外が必要である。

新生児および小児で、サーファクタントの恒常性の異常が疑われる場合には、自己免疫性PAP、二次性PAP、受容体異常による家族性PAP、肺サーファクタント代謝異常症を鑑別する必要がある。発症の時期と重症度は鑑別の目安になるが診断困難な場合も多く、肺生検が必要となることが多い。

家族性肺胞蛋白症では血清 GM-CSF 濃度が高値となる⁽⁴⁰⁾。小児例では遺伝子解析が有用な場合も多い。

[自己免疫性肺胞蛋白症の診断基準案]

以下の3項目を満たすこと

1. 画像所見：高分解能 CT 撮影で、地図状のすりガラス影を呈する
2. 病理・細胞学的所見：下の a 項または b 項を満たす
 - a. 気管支肺胞洗浄 (BAL) 液で白濁の外観を呈し、光顕で、顆粒状の外観を呈する好酸性、無構造物質の沈着や、泡沫マクロファージ (foamy macrophage) がみられる。
 - b. 肺生検 (TBLB または外科的肺生検) で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。
3. 血清学的所見：血清中の抗 GM-CSF 抗体が陽性である。

参考：

1. 本邦における自己免疫性肺胞蛋白症 223 例の疫学的研究での肺胞蛋白症の診断は、131 例が CT と BAL 液所見で、76 例が CT と BAL 液と TBLB で診断され、16 例が VATS 下肺生検で診断されている。
2. 画像所見と抗 GM-CSF 抗体陽性の 2 項目のみで本症と診断すること、すなわち、BAL/肺生検所見を省けるかどうかについては、抗 GM-CSF 抗体測定の特標準化および他の呼吸器疾患での血清抗 GM-CSF 抗体測定による検討が必要であり、本研究班での検討課題である。
- (3. ヒト抗 GM-CSF 抗体輸注によるカニクイザルでの肺胞蛋白症モデルでは、画像所見は正常範囲内であるが、BAL 液および外科的肺生検像は肺胞蛋白症の所見を呈した⁽⁴¹⁾。ヒトでも同様の病態ないし病期が存在する可能性があるが、画像所見から気管支鏡検査に進む呼吸器内科臨床での手順にそって、画像所見を診断基準の一項とした。)

文献

1. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:752-62.
2. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, A kira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Comparative study of high-resolution ct findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2009;136:1348-55.
3. Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM, Luna M. Pulmonary alveolar proteinosis: its association with hematologic malignancy and lymphoma. *Radiology.* 1977;122:303-6.
4. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):788-94.
5. Shoji N, Ito Y, Kimura Y, Nishimaki J, Kuriyama Y, Tauchi T, Yaguchi M, Payzulla D, Ebihara Y, Ohyashiki K. Pulmonary alveolar proteinosis as a terminal complication in

- myelodysplastic syndromes: a report of four cases detected on autopsy. *Leuk Res.* 2002;26:591-5.
6. Pamuk GE, Turgut B, Vural O, Demir M, Hatipo?lu O, Unlu E, Altaner S, Gerenli M, Cakir B. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acute lymphoid leukemia regression after G-CSF therapy. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:871-4.
 7. Eldar M, Shoenfeld Y, Zaizov R, Fogel R, Asherov J, Liban E, Pinkhas J. Pulmonary alveolar proteinosis associated with fanconi's anemia. *Respiration.* 1979;38:177-9.
 8. Breslow A, Snow P, Rosenberg MH. Pulmonary alveolar proteinosis and chronic lymphatic leukemia. *Med Ann Dist Columbia.* 1965;34:209-12.
 9. Green D, Dighe P, Ali NO, Katele GV. Pulmonary alveolar proteinosis complicating chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 1980;46:1763-6.
 10. Tammaa M, Nasser W, Zaman M, Hernandez AM. Respiratory failure in an 83-year-old man with multiple myeloma. Pulmonary alveolar proteinosis. *Tenn Med.* 2009;102:37-9.
 11. Loire R, Meunier P, Lenglet JP, Tabib A, Tolot F. [Waldenstrom's disease with terminal pulmonary alveolar proteinosis] *Lyon Med.* 1971;226:319-23.
 12. Su KC, Lay SL, Perng RP, Chang SC, Chen YM. Lung cancer may develop subsequently or coincidentally with pulmonary alveolar proteinosis. *Lung Cancer.* 2007;58:144-8.
 13. Schiller V, Aberle DR, Aberle AM. Pulmonary alveolar proteinosis. Occurrence with metastatic melanoma to lung. *Chest.* 1989;95:466-7.
 14. Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med.* 1986;80:1187-90.
 15. Ganguli PC, Lynne-Davies P, Sproule BJ. Pulmonary alveolar proteinosis, bronchiectasis and secondary amyloidosis: a case report. *Can Med Assoc J.* 1972;106:569 passim.
 16. Patiroglu T, Akyildiz B, Patiroglu TE, Gulmez IY. Recurrent pulmonary alveolar proteinosis secondary to agammaglobulinemia. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:710-3.
 17. Samuels MP, Warner JO. Pulmonary alveolar lipoproteinosis complicating juvenile dermatomyositis. *Thorax.* 1988;43:939-40.
 18. Garcia Rio F, Alvarez-Sala R, Caballero P, Prados C, Pino JM, Villamor J. Six cases of pulmonary alveolar proteinosis: presentation of unusual associations. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1995;50:12-5.
 19. Pessach I, Walter J, Notarangelo LD. Recent advances in primary immunodeficiencies: identification of novel genetic defects and unanticipated phenotypes. *Pediatr Res.* 2009;65(5 Pt 2):3R-12R.
 20. Ranchod M, Bissell M. Pulmonary alveolar proteinosis and cytomegalovirus infection. *Arch Pathol Lab Med.* 1979;103:139-42.
 21. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:103-9.
 22. Oerlemans WG, Jansen EN, Prevo RL, Eijsvogel MM. Primary cerebellar nocardiosis and alveolar proteinosis. *Acta Neurol Scand.* 1998;97:138-41.
 23. Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF, Escudier E, Fleury-Feith J. Pulmonary alveolar proteinosis associated with *Pneumocystis carinii*. Ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS patients. *Chest.* 1990;98:801-5.
 24. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, Lom S. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum