

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

「典型的自己免疫性肺胞蛋白症症例の明確化」に関する研究

研究分担者 貫和 敏博 東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学教授

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症の典型的症例を医療関係者に広く提示することにより新規患者の掘り起こしを図り、有望な新規治療の開発につなげていくことが重要である。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症（SPAP）は、自己免疫異常により肺胞内マクロファージの成熟や機能が障害され、肺胞内サーファクタント等のクリアランスが障害され、肺胞内に蛋白が過剰に貯留する疾患で、致死的な呼吸不全に至りうる難病である。従来は効果が不確実で危険を伴う気管支鏡による全肺洗浄法ぐらいしか治療がなかったが、本研究班メンバーを中心として確立されつつある GM-CSF 吸入療法を用いれば、従来より安全かつ高率に治癒に至る可能性が示唆されている。しかるに SPAP の頻度は全国でも数千名程度で、呼吸器専門医でもなかなか経験し得ないため、SPAP の具体例を提示する必要があると考えた。

B. 研究方法

自治医大杉山、長崎大学土橋、東北大学貫和が、それぞれテーマを決めて具体的症例を提示した。貫和に求められたテーマは、重症例と感染が SPAP の成立に関わると推測される症例の提示であった。症例は自験例および防衛医大杉本親寿先生が日本呼吸器学会雑誌に示された症例を提示した。

（倫理面への配慮）

患者のプライバシーを考慮し、患者を特定する情報を削除した。

C. 研究結果

重症例「当初 GM-CSF 吸入療法が無効であったが、吸入剤型および吸入器・吸入方法の変更にて著効した重症自己免疫性肺胞蛋白症の一例」

感染例「免疫抑制療法中に合併したノカルジア症に引き続き発症した肺胞蛋白症の一例」を班会議報告書に報告した。実際の報告は **I. 実際の報告文書** に添付したので参照されたい。

D. 考察

重症例の報告では、GM-CSF 吸入療法の安全性、有効性を提示した。さらに吸入薬の剤型や吸入方法に検討の余地があることを示した。

感染例の報告では、ノカルジア先行感染により惹起される免疫学的異常が SPAP の原因となる可能性を示唆した。

E. 結論

本研究班が例示する症例を医療関係者に幅広く紹介することを通じて、SPAP の患者の発見および有効な治療につなぐ必要がある。

F. 健康危険情報

GM-CSF 吸入療法に関して重篤な副作用が惹起された報告は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Damayanti T, Kikuchi T, Zaini J, Daito H, Kanehira M, Kohu K, Ishii N, Satake M, Sugamura K, Nukiwa T. Serial ox40 engagement on cd4+ t cells and nkt cells causes allergic airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009.
2. Furuse Y, Suzuki A, Kishi M, Nukiwa N, Shimizu M, Sawayama R, Fuji N, Oshitani H. Occurrence of mixed populations of influenza a viruses in one host that can be maintained through transmission and the potential for reassortant. *J Clin Microbiol* 2009.
3. Furuse Y, Suzuki A, Shimizu M, Kishi M, Sawayama R, Saito M, Fuji N, Nukiwa N, Oshitani H. Reassortment between amantadine-resistant and -sensitive h1n1 influenza a viruses generated an amantadine-sensitive virus during the 2007-2008 season. *J Infect Dis* 2009;200(11):1766-1773.
4. Inoue A, Ishimoto O, Fukumoto S, Usui K, Suzuki T, Yokouchi H, Maemondo M, Kanbe M, Ogura S, Harada T, et al. A phase ii study of amrubicin combined with carboplatin for elderly patients with small-cell lung cancer: North japan lung cancer study group trial 0405. *Ann Oncol* 2009.
5. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Gemma A, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1394-1400.
6. Kakizawa Y, Nishio R, Hirano T, Koshi Y, Nukiwa M, Koiwa M, Michizoe J, Ida N. Controlled release of protein drugs from newly developed amphiphilic polymer-based microparticles composed of nanoparticles. *J Control Release* 2009.
7. Kikuchi T, Watanabe A, Gomi K, Sakakibara T, Nishimori K, Daito H, Fujimura S, Tazawa R, Inoue A, Ebina M, et al. Association between mycobacterial genotypes and disease progression in mycobacterium avium pulmonary infection. *Thorax* 2009;64(10):901-907.
8. Kishi Y, Kuba K, Nakamura T, Wen J, Suzuki Y, Mizuno S, Nukiwa T, Matsumoto K. Systemic nk4 gene therapy inhibits tumor growth and metastasis of melanoma and lung carcinoma in syngeneic mouse tumor models. *Cancer Sci* 2009;100(7):1351-1358.
9. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with egfr mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4493-4498.
10. Ohta H, Satou E, Ono M, Gomi K, Kikuchi T, Ebina M, Tezuka H, Nukiwa T. [m. Szulgai developed respiratory failure, after presenting with lower leg swelling, skin rash, and multiple lymphadenopathies]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2009;98(8):1984-1986.
11. Sakakibara T, Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K, Abe T, Kanbe M, Watanabe H, Saijo Y, et al. Randomized phase ii trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with

advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2009.

12. Suzuki K, Nishimaki K, Okuyama K, Katoh T, Yasujima M, Chihara J, Suwabe A, Shibata Y, Takahashi C, Takeda H, et al. Trends in antimicrobial susceptibility of streptococcus pneumoniae in the tohoku district of japan: A longitudinal analysis from 1998 to 2007. Tohoku J Exp Med 2010;220(1):47-57.
13. Tanaka KI, Ishihara T, Azuma A, Kudoh S, Ebina M, Nukiwa T, Sugiyama Y, Tasaka Y, Namba T, Sato K, et al. Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase (pc-sod) on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009.
14. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2009.

和文

1. 井上彰, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた 見逃されやすい肺癌の陰影. 総合臨床 2009;58(8):1838-1842.
2. 貫和敏博. 【間質性肺炎の成因と病態】 肺線維症に対する臨床試験とは? 病態から考えられる患者選択と評価戦略. 炎症と免疫 2009;17(6):691-695.
3. 貫和敏博. 間質性肺炎の臨床. 日本内科学会雑誌 2009;98(9):2112-2123.
4. 貫和敏博. 【呼吸器における薬剤の現状と開発】 びまん性肺疾患 特発性肺線維症(ipf)とピルフェニドン. THE LUNG-perspectives 2009;17(3):270-273.
5. 貫和敏博. 間質性肺炎の臨床. 日本内科学会雑誌 2009;98(Suppl.):54-58.
6. 貫和敏博. 特発性肺線維症治療薬 ピレスパ錠(一般名 ピルフェニドン). 分子呼吸

器病 2009;13(1):106-108.

7. 久田修, 海老名雅仁, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた 間質性肺炎の臨床経過. 総合臨床 2009;58(4):710-715.
8. 久田修, 貫和敏博. 【知っておきたい分子標的治療】 分子標的薬と薬剤性肺障害. コンセンサス癌治療 2009;8(2):108-110.
9. 玉田勉, 海老名雅仁, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた 慢性閉塞性肺疾患(copd)の画像所見. 総合臨床 2009;58(6):1449-1457.
10. 五味和紀, 菊地利明, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた 日和見感染症. 総合臨床 2009;58(7):1631-1638.
11. 光石陽一郎, 玉田勉, 海老名雅仁, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた サルコイドーシスの画像所見 非乾酪性肉芽腫がつくりだす多彩な肺病変. 総合臨床 2009;58(5):1293-1299.
12. 佐々木陽彦, 井上彰, 榊原智博, 福原達朗, 安田浩康, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた 非小細胞肺癌における egfr 変異例でのゲフィチニブ著効例. 総合臨床 2009;58(9):2015-2018.
13. 佐藤輝幸, 井上彰, 福原達朗, 榊原智博, 太田洋充, 海老名雅仁, 西條康夫, 貫和敏博. Egfr 遺伝子活性型変異陽性の非小細胞肺癌患者においてゲフィチニブ治療中に認められた耐性形式の検討. 肺癌 2009;49(3):257-261.
14. 榊原智博, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた 悪性胸膜中皮腫. 総合臨床 2009;58(11):2359-2362.
15. 榊原智博, 貫和敏博. 非結核性抗酸菌の過敏性肺臓炎. 分子呼吸器病 2009;13(1):102-105.
16. 杉山幸比古, 工藤翔二, 貫和敏博. 特発性肺線維症の過去と未来. 医薬ジャーナル

2009;45(7):142-149.

17. 太田洋充, 佐藤栄三郎, 小野学, 五味和紀, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博, 手塚文明. 下腿の腫脹、皮疹と多発リンパ節腫大で発症し呼吸不全に進展した m.Szulgai の 1 症例 . 日本内科学会雑誌 2009;98(8):1984-1986.
18. 太田洋充, 小野学, 榊原智博, 三木誠, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた 非結核性抗酸菌症の非典型的な陰影. 総合臨床 2009;58(2):364-369.
19. 大河内眞也, 海老名雅仁, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた 過敏性肺臓炎の画像診断 早期の抗原回避で慢性化を防ごう. 総合臨床 2009;58(3):497-501.
20. 福原達朗, 井上彰, 佐々木陽彦, 貫和敏博. 呼吸器 x 線画像の読み方・診かた 薬剤性肺障害の画像診断 どんな薬剤でも起こりうる. 総合臨床 2009;58(10):2156-2161.
21. 木村弘, 梅博久, 山谷睦雄, 三嶋理晃, 貫和敏博, 工藤翔二. わが国における呼吸器診療の現状と問題点. 日本医師会雑誌 2009;138(5):984-988.

2. 学会発表

海外

1. R. Tazawa, Y. Inoue, T. Takada, T. Arai, Y. Nasuhara, N. Hizawa, Y. Kasahara, K. Tatsumi, M. Hojo, M. Yokoba, N. Tanaka, E. Yamaguchi, R. Eda, Y. Tsuchihashi, K. Oishi, M. Terada, C. Kaneko, T. Nukiwa, J.P. Krischer, B.C. Trapnell, K. Nakata.. Aerosolized GM-CSF Therapy of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP). ATS 2009 - San Diego International Conference.
2. S. Ohkouchi, MD, PhD, G.J. Block, PhD, D.J. Prockop, MD, PhD, T. Nukiwa, MD, PhD. Stanniocalcin-1 (STC1) Derived from Bone Multipotent Stromal Cells (MSCs) Inhibit Lung Epithelial Apoptosis under Hypoxia and Lactic Acidosis. ATS 2009 - San Diego International Conference.
3. S. Ohkouchi, T. Abe, Y. Taguchi, M. Ebina, T. Nukiwa, Disease severity for enrollment criteria of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in clinical trial: evaluation of time to first episode of acute exacerbation (TTA). ERS 2009 Vienna International Conference.

日本 (会議録)

1. 井上彰, 朝比奈肇, 大泉聡史, 木下一郎, 石田卓, 藤田結花, 須甲憲明, 原田眞雄, 前門戸任, 西條康夫, et al. ゲフィチニブ既治療進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ再治療の第 ii 相試験. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):109.
2. 磯部宏, 井上彰, 小林国彦, 前門戸任, 菅原俊一, 大泉聡史, 西條康夫, 弦間昭彦, 森田智視, 萩原弘一, et al. 分子標的治療の基礎と臨床 star trials from japan 1 egfr 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌における第三相試験 (nej002) の中間解析結果. 肺癌 2009;49(5):563.
3. 海老名雅仁, 太田洋充, 宮庄拓, 廣田直, 玉田勉, 大河内眞也, 貫和敏博. 特発性肺線維症の急性増悪発症病態に基づく早期診断と早期治療. 日本内科学会雑誌 2009;98(Suppl.):150.
4. 海老名雅仁, 木村雄一郎, 玉井ときわ, 佐藤大希, 貫和敏博. 急性肺障害における pmx-dhp 治療の位置付け 進行性肺線維症の急性増悪に対する pmx-dhp 療法の治療効果. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2007;11(1):34.
5. 貫和敏博. ガイドラインセッション 特発性間質性肺炎. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):7.
6. 菊地利明, 渡辺彰, 五味和紀, 榊原智博, 海

- 老名雅仁, 貫和敏博. 多型縦列反復配列(vntr)の菌遺伝子型による非結核性抗酸菌症の病勢予測. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):125.
7. 菊地利明, 渡辺彰, 五味和紀, 藤村茂, 貫和敏博. 多型縦列反復配列(vntr)の菌遺伝子型による非結核性抗酸菌症の病勢予測. 感染症学雑誌 2009;83(5):590.
 8. 菊地利明, 渡辺彰, 五味和紀, 藤村茂, 貫和敏博. 多型縦列反復配列(vntr)の菌遺伝子型による非結核性抗酸菌症の病勢予測. 感染症学雑誌 2009;83(臨増):223.
 9. 菊地利明, 渡辺彰, 五味和紀, 藤村茂, 西森敬, 貫和敏博. 多型縦列反復配列(vntr)の菌遺伝子型による非結核性抗酸菌症の病勢予測. 結核 2009;84(5):407.
 10. 玉井ときわ, 小野学, 佐藤靖史, 太田洋充, 廣田直, 大河内眞也, 久田修, 玉田勉, 貫和敏博, 海老名雅仁. 筋線維芽細胞分化に伴う vash1 の発現と細胞増殖に対する影響. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):307.
 11. 光石陽一郎, 玉田勉, 奈良正之, 海老名雅仁, 貫和敏博. サルコイドーシスと気管支喘息は合併しうるか? 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):162.
 12. 高根秀成, 藤村茂, 中野禎久, 貫和敏博, 渡辺彰. 宮城県における acinetobacter spp.の薬剤感受性調査. 日本化学療法学会雑誌 2009;57(Suppl.A):179.
 13. 榊原智博, 井上彰, 石本修, 前門戸任, 松原信行, 森川直人, 奥寺弘一, 白井一裕, 鈴木俊郎, 貫和敏博, et al. プラチナ併用療法後の二次化学療法における s-1 と隔週ドセタキセル併用療法の第二相試験. 肺癌 2009;49(5):732.
 14. 榊原智博, 井上彰, 前門戸任, 菅原俊一, 小林国彦, 貫和敏博, 西條康夫. 切除不能非小細胞肺癌に対するゲムシタピン+カルボプ
ラチン+デキサメサゾン併用化学療法第 ii 相試験. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):269.
 15. 三橋善哉, 五味和紀, 大東久佳, 菊地利明, 海老名雅仁, 渡辺彰, 貫和敏博. 嚢胞性線維症で呼吸器感染症を繰り返し、肺移植を検討するに至った一例. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):197.
 16. 小林誠, 大河内眞也, 海老名雅仁, 貫和敏博. 喫煙指数分布から見た肺癌、iips の nicotine 依存性. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):284.
 17. 森戸正顕, 久田修, 阿部恭子, 玉田勉, 井上彰, 海老名雅仁, 貫和敏博. 意識消失で発見された siadh 合併肺小細胞癌の 1 例. 肺癌 2009;49(6):962.
 18. 杉尾賢二, 平島智徳, 樋田豊明, 萩原弘一, 砂長則明, 井上彰, 朝比奈肇, 森田智視, 光富徹哉, 福岡正博, et al. Egfr 遺伝子変異陽性 nsclc 症例に対するゲフィチニブ治療の第 ii 相試験統合解析(i-camp study group). 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):109.
 19. 孫若文, 辛紅, 高畑武功, 伊東重豪, 鬼島宏, 貫和敏博, 西條康夫. マウス肺の成長過程における肺幹細胞の動態解析. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):137.
 20. 村上康司, 井上彰, 貫和敏博. ゲフィチニブ耐性例における個別化治療に関する検討. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):234.
 21. 村上康司, 井上彰, 榊原智博, 貫和敏博. Gefitinib 治療中に微細粒状影を呈する脳転移を認めた 1 例. 肺癌 2008;48(6):792.
 22. 太田洋充, 廣田直, 久田修, 大河内眞也, 海老名雅仁, 貫和敏博. Tgf- β は肺障害後の線維化の過程で、肺胞上皮と内皮細胞のバリアの低下を誘導する. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):260.
 23. 大河内眞也, 阿部達也, 海老名雅仁, 田口善

夫, 中田紘一郎, 貫和敏博. 特発性肺線維症 (ipf)臨床試験患者登録における重症度指標取り込みへの提言. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):156.

24. 大東久佳, 菊地利明, 榊原智博, 五味和紀, 渡辺彰, 貫和敏博. 非結核性抗酸菌による過敏性肺炎動物実験モデルの確立. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):193.
25. 中村敦, 井上彰, 太田洋充, 大河内眞也, 海老名雅仁, 貫和敏博. 原発性肺癌での根治的放射線治療における重症放射線肺臓炎の検討. 日本呼吸器学会雑誌 2009;47(増刊):207.
26. 中村敦, 井上彰, 太田洋充, 大河内眞也, 榊原智博, 福原達朗, 海老名雅仁, 貫和敏博. 根治的胸部放射線治療を施行した原発性肺癌患者における放射線肺臓炎の検討. 肺癌 2008;48(5):557.
27. 布施克浩, 藤村茂, 五味和紀, 菊地利明, 高根秀成, 中野禎久, 渡辺彰, 貫和敏博. メタロ-β-ラクタマーゼ産生 pseudomonas aeruginosa における pyocyanin 産生について. 日本化学療法学会雑誌 2009;57(Suppl.A):176.
28. 福原達朗, 鈴木拓児, セザリー・トレダ, 榊原智博, 井上彰, 菊地利明, 海老名雅仁, 西條康夫, 貫和敏博. The role of secretory leukoprotease inhibitor (slpi) in lung tumor formation. 日本癌学会総会記事 2008;67回:123.
29. 鈴木一正, 大野勲, 西巻雄司, 賀来満夫, 柴田陽光, 諏訪部章, 高橋長一郎, 武田博明, 新妻一直, 保嶋実, et al. 東北地区における過去 10 年間の肺炎球菌薬剤感受性の推移. 感染症学雑誌 2009;83(2):181.
30. 澤端章好, 浅村尚生, 宮岡悦良, 野守裕明, 江口研二, 森雅樹, 中西洋一, 光富徹哉, 奥村明之進, 下川恒生, et al. 全国肺癌登録事

業 uicc/ajcc 改訂第 7 版を踏まえて. 肺癌 2009;49(5):589.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

I. 実際の報告文書

1) 肺胞蛋白症重症例

「当初 GM-CSF 吸入療法が無効であったが、吸入剤型および吸入器・吸入方法の変更にて著効した重症自己免疫性肺胞蛋白症の一例」

要旨

症例は 50 歳女性である。労作時呼吸困難を契機に自己免疫性肺胞蛋白症と診断され、気管支鏡による全肺洗浄を受けるも増悪した。PaO₂ が 30mmHg 台と著明に低下し重症と判断した。代替療法がないため大腸菌由来 GM-CSF (Leucomax) 吸入療法を計画・施行した。治療は奏功したが半年で再燃。酵母由来 GM-CSF (lyophilized Leukine) 吸入療法を行うも効果は不十分であった。別剤型の GM-CSF (liquid soluble Leukine)、噴霧粒子の小さい吸入器の使用 (LC star jet nebulizer™, PARI) により症状・検査値等は著明に改善し、維持療法を追加した後は 2 年近く寛解を維持している。当症例を通して自己免疫性肺胞蛋白症重症例に対する GM-CSF 吸入療法の有効性が示されたが、投与方法、スケジュール、投与量などの詳細な検討が今後の課題であると考えられた。

緒言

肺胞蛋白症は後天性 (自己免疫性)、先天性、二次性 (AIDS、血液悪性疾患など) に分けられるが、90%以上が後天性 (自己免疫性) である¹。後天性 (自己免疫性) の原因として顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) に対する自己抗体が何らかの機序により産生される事で、肺胞内マクロファージの成熟障害が惹起され、そのため引き起こされる肺胞内サーファクタントのクリアランス障害が主病態であることが明らかになっている²。現在では肺胞蛋白症の治療として気管支鏡による全肺洗浄が一般的であるが、苦痛と危険を伴う手技であるとともに、

有用ではない症例も存在することより、低侵襲で有効な代替治療の確立が望まれている³。GM-CSF の皮下注射が後天性肺胞蛋白症の AaDO₂ 改善に有効であった事が示されているが数週に及ぶ皮下注射が必要である事より実用的な治療ではない¹。そのため現在の臨床試験の主眼は吸入療法であり、一般的な治療として早期に確立されることが望まれている⁴。今回、肺胞洗浄が無効で、当初 GM-CSF 吸入療法でも不十分な効果しか得られなかったにも関わらず、吸入剤型の剤型変更、吸入器・吸入方法の変更、維持療法の追加等で良好な治療効果を得られた後天性 (自己免疫性) 肺胞蛋白症の重症例を経験したので報告する⁵。

症例

症例：50 歳、女性

既往歴：特記すべきことなし、喫煙歴：なし、職業歴：事務職、家族歴：特記すべきことなし
臨床経過：49 歳時、労作時呼吸困難を自覚し近医受診した際、胸部写真にて両側性びまん性すりガラス陰影を指摘された。総合病院にて特徴的な CT 所見、気管支肺胞洗浄所見、経気管支鏡生検所見、GM-CSF に対する自己抗体の存在などにより、後天性肺胞蛋白症と診断された。ムコソルバン内服・全身麻酔下での左側全肺洗浄を試みるも自覚症状は悪化し、さらに画像所見の悪化、低酸素血症の進行、CEA・KL-6・SP-D の上昇などを認めたため当科に紹介となった (図 1)。同時期に在宅酸素療法を導入された。当科で全肺洗浄を施行するも無効であったため、GM-CSF 吸入療法を試みることになり、倫理委員会承認・患者同意取得後、GM-CSF 吸入療法の 1 回目開始された。開始時の室内気における PaO₂ はわずか 35mmHg であった (図 1)。1 回目は大腸菌由来のリコンビナント GM-CSF (molgramostim, Leucomax, Novartis, Basel, Switzerland; 125ug を生理食塩水 2ml に希釈) を

1日に2回、LC PLUS jet nebulizer™ (PARI, Starnberg, Germany)を用いて吸入した。1週間投薬、1週間休薬のサイクルを12回、計24週間治療を行ったところ、自覚症状、検査所見とも軽快し治療奏功と判断し経過観察となった(図1)。しかしながら半年後に、自覚症状の悪化、画像所見の悪化、低酸素血症の進行、CEA・KL-6・SP-Dの上昇などより再燃と判断し、第2回目のGM-CSF吸入療法導入となった。2回目は酵母由来のGM-CSF(sargramostim, Leukin, Berlex, Montville, NJ, USA; 凍結乾燥品125ugを生理食塩水2mlに希釈)を1日に2回、LC PLUS jet nebulizer™ (PARI)を用いて吸入した。前回同様1週間投薬、1週間休薬のサイクルを12回、計24週間治療を行った。第2回目の治療で、病勢をやや遅らせたと考えられたが期待される治療効果は得られなかった(図1)。治療終了後、後天性肺胞蛋白症は著明に悪化した(PaO₂ 34mmHg、CEA20.7ng/ml,KL-6 25400U/ml,SP-D 423ng/ml)。そのため2回目吸入療法終了から7週後、3回目のGM-CSF吸入療法を開始した。薬剤をより効率的に肺胞に到達させる目的で、酵母由来GM-CSF(sargramostim, Leukin, Barlex)は水溶液バイアルとして供給される剤型(500ug/vial)に変更した。また噴霧粒子がより小さいネブライザー(LC PLUS jet nebulizer™ (PARI))(図2)に変更し治療を開始したところ、臨床所見・画像所見・検査値などが著明に改善した。なお薬剤の投与量は1,2回目と同じ125ug×2吸入/日、隔週毎の投薬・休薬を12回繰り返し計24週間治療した。さらに3回目の治療後、維持療法を125ug×2吸入/日、2日間投与、12日間休薬するという方法で1年施行後、1日投与13日休薬を半年、1日投与27日休薬を1年と漸減し治療を終了した。現在治療終了から2年近いが、再増悪は無く、在宅酸素療法からも離脱可能となった。全経過中GM-CSFに起因すると考えられる有害事象は現れなかった。

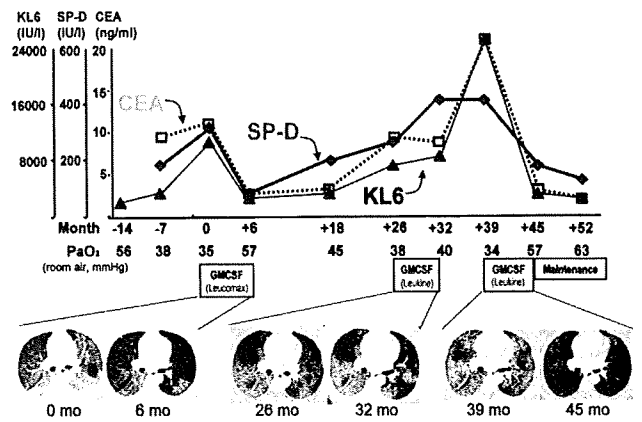


図1

当患者の臨床経過。GM-CSF吸入療法1回目(GM-CSF (Leucomax,125ug×2/日,隔週毎に休薬、治療期間24週)+LC PLUS jet nebulizer™ (PARI))は奏功したが、再増悪。GM-CSF吸入療法2回目(GM-CSF (Leukine, lyophilized preparation, 125ug×2/日,隔週毎に休薬、治療期間24週)+LC PLUS jet nebulizer™ (PARI))は病勢を若干遅らせたものの効果は不十分であった。GM-CSF吸入療法3回目でネブライザーをより小粒子の噴霧が可能な機種に変更したところ(GM-CSF (Leukine, liquid preparation, 125ug×2/日,隔週毎に休薬、治療期間24週)+LC STAR jet nebulizer™ (PARI GmbH))、著効した。この症例ではさらに24週の維持療法を追加し外来経過観察中であるが、2年近く増悪を認めず、在宅酸素療法も離脱可能となった。(文献⁵より引用) LC PLUS jet nebulizer™とLC STAR jet nebulizer™の違い。後者のほうが噴霧薬液の粒子径を小さくすることが可能である。(PARI USA ホームページより改変引用

<http://www.pari.com/pdd/>

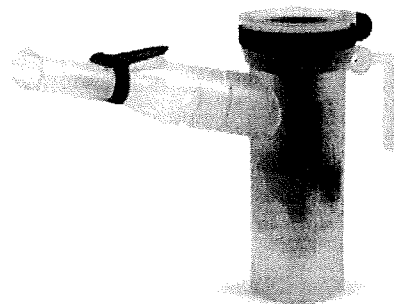
考察

当症例は全肺胞洗浄後も臨床所見や画像や検査・低酸素血症の改善が認められず、GM-CSF吸入療法の奏功がなければ、致死的な経過をたどった可能性が高いと考えられる。当症例における1回目の吸入療法は奏功したかにみえたが、短期間で増悪し、2回目の吸入療法の効果は限定的であった。3回目の吸入療法ではGM-CSF製剤の剤型変更、薬剤の平均粒子径をより小さくすることにより薬剤の吸入効率を上げる工夫などを行い有効な治療結果を得ることができた。症状の改善は、第1回目の治療から累積したGM-CSFの総量が有効域に達したためもたらされた可能性もあるが、吸入デバイスや剤型の工夫により、GM-CSFの肺胞到達率が改善されたことによる可能性が高いと考える。また3回目の吸入療法に引き続いて維持療法を行ったことが当患者の予後を改善した可能性も示唆される。当症例の経験から重症の自己免疫性肺胞蛋白症患者においてGM-CSF吸入療法が有効である例が存在することが証明されたがGM-CSFの投与量、投与方法、投与スケジュール、投与デバイス、維持療法の在り方などについて今後さらなる検討が必要である。なお現在のところLeucomaxは入手不可能であり、その代替薬として大腸菌由来リコンビナントGM-CSF (molgramostim, Amoytop Biotech, Xiamen, Fujian, P.R.China)の本邦で臨床試験が計画されその結果が待たれているところである。



LC® Plus performance with the PARI PRONEB®Ultra II compressor:

- Treatment times of 6 to 7 minutes
- 65% of medication < 5um
- 3.5 um MMD



LC® Star performance with the PARI PRONEB® Ultra II compact compressor:

- Treatment times of 6.5 to 8 minutes
- 78% of medication < 5um
- 3.1 um MMD

図2

引用文献

1. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349:2527-39.
2. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:658-62.
3. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000;55:67-77.
4. 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.
5. Tazawa R, Nakata K, Inoue Y, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a pilot study; and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report. *Respirology* 2006;11 Suppl:S61-4.

2) 肺胞蛋白症感染例

「免疫抑制療法中に合併したノカルジア症に引き続き発症した肺胞蛋白症の一例」

症例

症例は 55 歳の女性である。51 歳時に自己免疫性溶血性貧血を発症したため、プレドニゾン 30mg で治療開始後、徐々に漸減され、3 ヶ月後よりプレドニゾン 10mg の隔日投与を開始された。52 歳時に発熱と左下葉の手拳大の腫瘤影が出現し、肺ノカルジア症の診断を受けた(図 1)。

一時、ノカルジアによる多発脳膿瘍の合併も見られたが、抗菌薬治療 (ST 合剤、ABPC/SBT、PAPM、MINO、AMPC/SVA など) を 18 か月行いノカルジア肺病変、脳病変とも改善した⁽¹⁾。なお、プレドニン 10mg の隔日投与は引き続き継続され、現在に至るまで行われている。

ノカルジア初診時に右肺尖部にわずかな限局性濃度上昇域を認めたが、増悪時も含め治療経過中に陰影の変化を認めず、肺胞たんぱく症を積極的に疑うものではなかった(図 2)。しかしノカルジア感染症発症後 2 年を経過してから右肺尖部の異常陰影が増悪し、crazy-paving appearance と geographic distribution pattern を呈した(図 3)。

確定診断のために気管支肺胞洗浄と経気管支肺生検、血液中抗 GM-CSF 抗体の定量が試みられた。BAL 液より PAS 陽性物質が証明され、細胞数 $0.8 \times 10^5/\text{ml}$ 、細胞分画はマクロファージ 79%、リンパ球 20%、抗中球 1%、CD4/8 比 1.35 であり、若干のリンパ球増多を見た。血液中の KL-6、SP-A、SP-D はそれぞれ 271U/ml、32.1ng/ml、17.2ng/ml と正常範囲内であったが、BAL 液中の KL-6、SP-A、SP-D はそれぞれ 3,280U/ml、12,700ng/ml、3,660ng/ml と高値を示した。さらに BAL 液中の抗 GM-CSF 抗体は 2.007ug/ml と陽性であり、以上の所見より肺胞蛋白症と診断

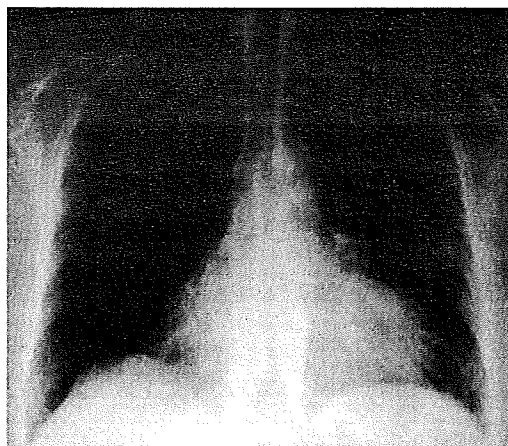


図 1

肺ノカルジア初診時写真。左下肺野に手掌大の腫瘤影を認める。腫瘤は胸壁に接しており、経皮生検によりノカルジア症と診断された。治療により陰影は消失した(文献 2 より引用)。



図 2

肺ノカルジア症初診時 CT。右上葉にわずかなスリガラス影を認めた。このようなスリガラス影は他の部位には認めなかった(文献 2 より引用)。

された。現在のところ陰影は徐々に増悪傾向であるが、呼吸不全等を合併していないため経過観察中である⁽²⁾。

考察

肺胞蛋白症の原因として、抗 GM-CSF 抗体が関与することが知られており、マクロファージや好中球の機能不全を引き起こしている可能性が示唆されている⁽³⁾。内田らは PAP 患者あるいは GM-CSF ノックアウトマウス由来の好中球はその形態や成熟に異常は認められないものの、貪食能に異常が見られることを示している⁽⁴⁾。

診断目的で実施された、感染症状を呈さない肺胞蛋白症患者の BAL 液から、高頻度に非定型抗酸菌、ノカルジア菌、アスペルギルスが培養される事が知られている⁽⁵⁻⁶⁾。特にノカルジア感染の頻度は高いとされ、2002 年の Seymou らの報告によれば 410 人の肺胞蛋白症の患者のうち 34 人にノカルジア感染の合併を見たという⁽⁷⁾。

ノカルジア感染が抗 GM-CSF 抗体の形成に先んずるのか、それとも抗 GM-CSF 抗体の形成がノカルジア感染に先んずるのか明らかでなく、今後ノカルジア感染（さらに病原性の比較的低い非定型抗酸菌感染症やアスペルギルスなど）が、どのようなメカニズムで PAP 患者の免疫系（好中球やマクロファージなど）に影響を与えるか解明していくことが、PAP の病因を解明する一つの鍵となる可能性がある。本邦でも、今後の症例集積が期待される場所である⁽²⁾。

本症例ではノカルジア感染が肺胞蛋白症の増悪に先行し、軽快後、半年経過してから肺胞蛋白症増悪が認められた。当患者の免疫系に、ノカルジア感染の既往が抗 GM-CSF 抗体産生を促した可能性を考えると非常に興味深い。肺胞蛋白症の発生機序を考える上で、非常に示唆に富む症例と考えられる。

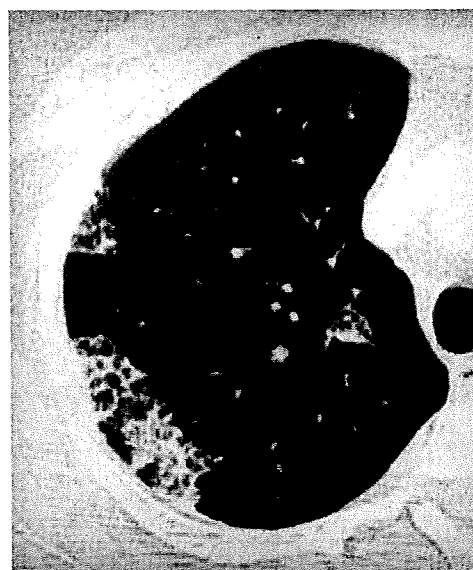


図3

蛋白症と診断された時の CT 所見。crazy-paving appearance と geographic distribution pattern を呈している(文献 2 より引用)。

文献

1. 下川路伊亮, 小林英夫, 叶宗一郎, 元吉和夫, 相田真介. 多発脳膿瘍を併発した肺ノカルジア症の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 2005;43:375-8.
2. 杉本親寿, 小林英夫, 叶宗一郎, 元吉和夫, 相田真介. ノカルジア感染が発見契機となり、早期の画像所見を観察しえた肺胞蛋白症. 日本呼吸器学会雑誌 2006;44:738-41.
3. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2003;349:2527-39.
4. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2007;356:567-79.
5. Juvet SC, Hwang D, Waddell TK, Downey GP. Rare lung disease II: pulmonary alveolar proteinosis. Can Respir J 2008;15:203-10.
6. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB,

Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000;55:67-77.

7. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-35.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

肺胞蛋白症の病因、診断、治療、疫学に関する研究に関する研究

研究分担者 中田 光 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター長
田澤 立之 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
研究協力者 金子千夏、元井奈都紀、根井貴仁、浦野慎也
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
高田俊範、寺田正樹、中山秀章
同上第二内科

研究要旨

1999 年以来、肺胞蛋白症の病因、診断、治療、疫学に関する研究は日米を中心に飛躍的に進んだ。新潟大学では、以下の研究を進めている。①自己抗体陰性の肺胞蛋白症の遺伝子解析、②健常者及び自己免疫性肺胞蛋白症患者の自己抗体産生 B 細胞クローンの研究③抗 GM-CSF 自己抗体中和能の無細胞測定系の確立④自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法と予後因子の検討⑤予後調査のためのデータ収集とデータベース作成

これらの研究は、本報告書の中で、それぞれ元井、根井、中田、田澤、及び主任研究者井上が報告している。

A. 研究の背景と目的

肺胞蛋白症は、肺胞及び末梢気腔に余剰なサーファクタントの老廃物が貯留する疾患群であり、先天性、自己免疫性、続発性に分類される。自己免疫性の名称については、1999 年に中田、田中、北村らにより、特発性肺胞蛋白症の患者 BAL 中に抗 GM-CSF 自己抗体が発見され、その抗体が血清にも存在することがわかり、血清診断が行われるようになったことに由来する。Trapnell らにより、本症の患者血漿より精製した抗 GM-CSF 自己抗体の投与により、カニクイザルのモデル作製に成功したことにより、病因として確立した。続発性は、成人発症の肺胞蛋白症の約 10% を占めるが、血液疾患に合併するものがほとんどである。しかし、発症機序については、明らかになったものはない。先天性肺胞蛋白症については、これまで、GM-CSF α 鎖、

β 鎖異常、SP-B, C 欠損、ABCA-3 欠損などが報告されているが、殆どが病因を特定できずにいる。

診断については、近年の画像技術の進歩により、HRCT の役割が益々重要となってきた。本報告書で石井が報告している。また、成人発症の 90% を占める自己免疫性肺胞蛋白症の血清診断については、1999 年からすでに 400 例を超える症例について抗 GM-CSF 自己抗体を測定してきたが、最近国際的に標準化しようという動きがある。

治療については、自己免疫性はこれまで全肺洗浄が標準療法とされてきた。2000 年に始まった GM-CSF 吸入療法はこれまで 60 例を超え、奏効率 60% をおさめており、本報告書に田澤らが報告している。続発性の治療は、原疾患の治療で、骨髄移植により改善した骨髄異形成症候

群の報告があるが、有効な治療法はほとんど見
出されていない。先天性についても同様である。

本研究の目的は、自己免疫性については、自己
抗体が何故患者で産生されるのか、どのように
にコントロールされているのかを明らかにし、
新治療へとつなげることである。続発性につ
いては、全体像を把握するために患者データベ
ースを作成し、予後を調査する。また、診断ア
ルゴリズムを提案する。先天性については、遺
伝子異常のスクリーニングができる体制を本研
究班で整えたい。

B. 研究方法

元井、根井、中田、田澤、及び主任研究者井
上の項を参照。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を
受け、録時に研究参加者に説明し書面での同意
をえて施行した。

C. 研究結果

①自己抗体陰性の肺胞蛋白症の遺伝子解析：

長崎大学の症例で、35歳発症の抗 GM-CSF 自
己抗体陰性症例で、元井、田中らの研究により、
常染色体劣性遺伝の先天性症例であることが判
明した。

②健常者及び自己免疫性肺胞蛋白症患者の自己 抗体産生 B 細胞クローンの研究：

根井らにより、抗 GM-CSF 自己抗体の IgM、
IgA 抗体が初めて確認された。EBVtransformB 細
胞による *in vitro* の抗体産生モデルで、健常者の
末梢血にも IgM 型の抗 GM-CSF 自己抗体を産生
するクローンは存在するが、IgG 型、IgA 型
のクローンは患者にのみ検出されることから、
患者ではもともと健常者にも備わっている
IgM 型抗 GM-CSF 抗体産生クローンがクラス
スイッチにより IgG 型、IgA 型にコンバートさ
れることが、産生に繋がるということがわかっ

た。

③抗 GM-CSF 自己抗体中和能の無細胞測定系の 確立：

GM-CSF 自己抗体の中和能を測定する方法は
バイオアッセイが主流であるが、細胞の状態に
よって値の変動があるため、再現性に難があり、
多施設間でのデータの比較が困難である。そこ
で我々は細胞膜状の GM-CSF receptor (GMR)
を mimic する無細胞系の開発のため、蚕に可溶
性の GMR を作らせ、プレートに固相化し、バ
イオアッセイによる中和能と結合阻害能の相関
を各種 GM-CSF 抗体を用いて調査した。無細胞
系は細胞膜状の GMR と同等の解離定数を示し
たことから、細胞膜上の GMR を mimic すると
考えられる。無細胞系は、中和抗体とヒトポリ
クローナル抗体で拮抗阻害を示し、またヒトポ
リクローナル抗体で求めた結合阻害能と中和能
に相関が見られた。患者血清から精製した IgG
抗体でも中和能との間に有意な相関が見られた。
我々は新規な GM-CSF 抗体の中和能を測定する
無細胞系システムを開発した。

④自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入 療法と予後因子の検討：

肺胞蛋白症 (PAP) に対する GM-CSF 吸入治
療の安全性と効果を検討するため、内 9 施設共
同による第 II 相試験を行った。内気吸入下 PaO₂
が 75 Torr 未満の患者を対象に、まず 12 週間の
無治療観察を行った。観察期間中の改善例
(AaDO₂ が 10 Torr 以上減少した場合) は自然寛
解として、除外され、それ以外の患者は高用量
治療(250 μg 吸入 d1-8, 休薬 d9-14; ×6 サイ
クル; 12 週)、ついで低用量治療 (125 μg 吸入
d1-4, 休薬 d5-14; ×6 サイクル; 12 週)、さらに
経過観察(52 週)を連続して受けた。50 例が登録
され、無治療観察期間中に 9 例が自然寛解、2
例が脱落し、いずれも除外された。39 例が治療
に入り、35 例が治療を完遂し、24 例が改善し奏
功率は 62% (24/39; intention to treat)で、35 例全

例の AaDO₂ の減少は平均で 12.3 Torr (95% CI, 8.4-16.2; p<0.001)であった。重篤な副作用はみられず HRCT 上すりガラス影は治療後改善した。1年間の治療後観察を受けた35例中29例は再増悪なく追加治療を要しなかった。以上の結果から GM-CSF 吸入治療は、自己免疫性 PAP 患者において安全で、持続的な治療効果をもたらすものと考えられた。

⑤ 予後調査のためのデータ収集とデータベース作成

血清診断の目的で新潟大学生命科学医療センターに送付された血清と臨床データをもとに自己免疫性肺胞蛋白症のデータベースを構築し、すでに 2006年7月までの223例については、2008年1月に AJRCCM (Inoue, 2008) に報告した。それ以降、2009年9月までの173例の追加データベースを主任研究者井上に送付し、データの解析を終えている。本報告書の井上らの報告書を参照。2010年度中に100例規模のレトロスペクティブな予後調査を実施する予定である。

参考文献

1. Trapnell, B., Whitsett, J. and Nakata, K. (2003). Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 349, 2527-39.
2. Tanaka, N., Watanabe, J., Kitamura, T., et al. (1999). Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett* 442, 246-50.
3. Kitamura, T., Tanaka, N., Watanabe, J., et al. (1999). Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 190, 875-80.

4. Uchida, K. et al. (2004). 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.
5. Uchida, K. et al. (2007). GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 356, 567-79.
6. Uchida, K. et al. (2009). Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood* 113, 2547-56.
7. Revoltella, R., Laricchia-Robbio, L., Moscato, S., et al. (1997). Natural and therapy-induced anti-GM-CSF and anti-G-CSF antibodies in human serum. *Leuk Lymphoma* 26 Suppl 1, 29-34.
8. Inoue, Y. et al. (2008). Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 177, 752-62.

F. 健康危険情報

本研究で生じた有害事象については、澤分担研究報告結果の有害事象の項に記載した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled

- granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar proteinosis. in press.
2. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira 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(5):1348-55.
 3. 田澤立之, 中田光: 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療. *日本胸部臨床*. 第 67 卷(4 号)269-274 頁, 2008 年.
 4. 田澤立之, 中田光: 肺胞蛋白症 基礎から臨床まで. *呼吸と循環*. 第 57 卷 (11 号) 1147-1154 頁, 2009 年.
 5. Uchida K, Carey B, Suzuki T, Nakata K, Trapnell B. Response: Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy persons *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):431-3.
 6. Hata M, Takahara S, Tsuzaki H, Ishii Y, Nakata K, Akagawa KS, Satoh K. Expression of Th2-skewed pathology mediators in monocyte-derived type 2 of dendritic cells (DC2). *Immunol Lett*. 2009 Sep 22;126(1-2):29-36.
 7. Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K, Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H. Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *J Infect Dis*. 2009 Jun 1;199(11):1707-15.
 8. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe Koch D, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey B, Keicho N, Krischer JP, and Trapnell BC. GM-CSF Autoantibodies and Myeloid Cell Immune Functions in Healthy Individuals *Blood*. 2009;12:113(11):2547-56
 9. Kawase T, Okuda K, Kogami H, Nakayama H, Nagata M, Nakata K, Yoshie H. Characterization of human cultured periosteal sheets expressing bone-forming potential: in vitro and in vivo animal studies. *J Tissue Eng Regen Med*. 2009 Mar;3(3):218-29.
 - Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, Fujii T, Ichiwata T, Nakata K, Tani K, Hayashi T. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology*. 2009 Mar;14(2):305-8.
- ## 2. 学会発表
1. Urano, S, Tomita M, Motoi N, Sato A, Trapnell BC, and Nakata K, A cell-free assay system to estimate GM-CSF neutralizing capacity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Apr 2009;
 2. Nei T¹⁾, Urano S¹⁾, Kaneko C¹⁾, Motoi N¹⁾, Takizawa J¹⁾, Tazawa R¹⁾, Nakagaki K²⁾, Akagawa K³⁾, Trapnell BC⁴⁾, Nakata K¹⁾ Mechanisms for Excessive Production of GM-CSF Autoantibody in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Apr 2009;
 3. Tazawa R, Inoue Y, Takada T, Arai T, Nasuhara T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Oishi K, Terada M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Trapnell BC, Nakata K. Aerosolized GM-CSF Therapy of Pulmonary

Alveolar Proteinosis (PAP). Am. J. Respir. Crit.
Care Med., Apr 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

【発明の名称】中和抗体など理活性タンパク質の活性と拮抗し制御する物質の測定方法、生理活性タンパク質とその受容体との結合を制御する物質のスクリーニング方法、および、生理活性タンパク質の受容体への結合を制御する物質を検出するためのキット

整理番号:000012DP 特願2009-119320 (Proof) 提

出日:平成21年 5月15日

【国際特許分類】 C 0 7 K 1 6 / 2 4

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県新潟市中央区旭通1
- 7 5 4 新潟大学医歯学総合病院生命科学医
療センター内

【氏名】 中田 光

【住所又は居所】 広島県東広島市鏡山三丁目
1 3 番 2 6 号 株式会社ネオシルク内

【氏名】 富田 正浩

【特許出願人】

【識別番号】 3 0 4 0 2 7 2 7 9

【氏名又は名称】 国立大学法人新潟大学

【特許出願人】

【識別番号】 5 0 6 3 0 9 4 5 6

【氏名又は名称】 株式会社ネオシルク

1. 特許取得

特許第 4 3 7 2 9 0 4 号

発明の名称：抗 GM-CSF 自己抗体及びその測
定試薬

特許権者：中田 光

2. 実用新案登録

記載すべきことなし。

3. その他

記載すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

「肺胞蛋白症の病理所見」に関する研究

研究分担者 北市正則 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター研究検査科

研究要旨

近畿中央胸部疾患センター症例、大阪呼吸器シンポジウムの症例に関して病理を整理し肺胞蛋白症の病理所見を整理しガイドライン案を報告した。

A. 研究目的

肺胞蛋白症の診断における特異的所見を抽出しガイドライン案を作成する。

B. 研究方法

近畿中央胸部疾患センター症例、大阪呼吸器シンポジウムの症例に関して病理を整理しこれまでの報告をまとめた。

（倫理面への配慮）

患者のプライバシーを考慮し、患者を特定しうる情報を削除した。

C. 研究結果

肺胞蛋白症の病理を整理しガイドラインを作成した。

D. 考察

自己免疫性、二次性、先天性の区別も必要であり今後症例の集積を行って検討する。また現在進行中の国際ガイドラインのとの整合性を検討する。

E. 結論

肺胞蛋白症のガイドライン案を作成した。

F. 健康危険情報

特記事項無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 251:271-9, 2009.
2. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, et al. Prognostic factors in rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology*. 15: 257-2674, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

『肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と指針の確立』に関する研究 画像所見のまとめ

研究分担者 審良 正則 NHO近畿中央胸部疾患センター放射線科部長

研究要旨

肺胞蛋白症の画像所見を検討するため、肺胞蛋白症の胸部 X 線写真と HRCT 画像をレビューした。肺胞蛋白症の CT 所見の検討では、スリガラス影が全例に認められ、Crazy-paving pattern は 68%に認められた。Crazy-paving pattern の頻度は自己免疫性肺胞蛋白症では 79%、2 次性肺胞蛋白症では 36%と差がみられた。HRCT で評価した肺野の病変の程度は呼吸機能と良く相関した。CT による経過観察でスリガラス影から線維化を示唆する牽引性気管支拡張像や蜂窩肺、嚢胞が形成された。

A. 研究目的

肺胞蛋白症の画像所見を明らかにすること。

B. 研究方法

肺胞蛋白症の自験例の再検討(44 例、2007 PAP meeting)と文献レビュー。

(倫理面への配慮)

画像の患者名はブラインドとし、臨床試験審査会の承認を得て実施。

C. 研究結果

肺胞蛋白症の CT 所見の検討では、スリガラス影が全例に認められた。Crazy-paving pattern は 68%、Subpleural sparing は 32%、地図状分布は 30%に認められた。蜂窩肺は初回 CT では認められなかったが、2 例(5%)において経過 CT で蜂窩肺が出現した。

自己免疫性肺胞蛋白症と 2 次性肺胞蛋白症では、Crazy-paving pattern の出現頻度に有意差が認められた (79% vs 36%)。

HRCT より視覚的に定量した severity score

は DLco%と良く相関した。

D. 考察

自己免疫性肺胞蛋白症では Crazy-paving pattern が約 80%に認められる。

肺胞蛋白症の経過で肺線維症に移行した症例報告がまれにみられる。肺胞蛋白症が肺の線維化を惹き起こすか、2 つの疾患の合併かどうか不明である。

E. 結論

肺胞蛋白症では HRCT ですべての症例でスリガラス影が認められ、Crazy-paving pattern は自己免疫性肺胞蛋白症では 80%、2 次性肺胞蛋白症では 40%程度であった。CT による経過観察でスリガラス影から線維化を示唆する牽引性気管支拡張像や蜂窩肺、嚢胞が形成された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T. Quantitative CT in chronic obstructive