

## はじめに

肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害があり、そのことが原因で肺胞腔内、終末細気管支内にサーファクタント由来物質の異常貯留を来す疾患の総称である。患者数の少ないこの疾患に対して、近年特に自己免疫性肺胞蛋白症を中心に、病因にもとづく発見から、新たな治療に関する報告まで、めざましい進歩が認められつつある。しかしながらまだまだ不明な点が多く残されている。

厚生労働省では稀少難病対策の一環として、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業として研究奨励分野で 177 の稀少疾患をとりあげ肺胞蛋白症もその中で含まれた{肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班（課題番号 H21-難治—一般-161）研究代表井上義一}。その研究班活動の一環として、約半年間という短い期間であったが、平成 21 年 3 月 31 日肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針（案）Ver.3.3 を発行した。更に今回平成 22 年 3 月 31 日、改訂第二版（Ver.5.0）を発行する運びとなった。当初、ガイドラインとして作製を始めたが、本分野は現段階ではエビデンスレベルは低く、指針（ガイド）とし、現段階では「案」に留めて報告する事とした。臨床応用に際しはあくまでも主治医の責任のもと、参考として本指針をが活用いただきたい。ご意見ご批判があれば遠慮無くご連絡をいただければ幸いである。

今後、引き続き、更に多くの国内、国外のコンセンサスを集め、各種制度の改定を取り込み、検証し、順次改訂してゆく予定である。本指針案が肺胞蛋白症の診療、管理、活動の参考となり、患者、国民に還元できる事を祈念する。

平成 23 年 3 月  
研究班 一同

（文責 井上義一）

# 肺胞蛋白症 疾患概要

## 1. 概要

肺胞蛋白症(PAP)は 1958 年 Rosen らにより記載され、我が国では 1960 年岡らによって紹介された稀少肺疾患である。肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害があり、そのことが原因で肺胞腔内、終末細気管支内にサーファクタント由来物質の異常貯留を来す疾患の総称である。

## 2. 疫学

PAP は自己免疫性 PAP、続発性 PAP、先天性 PAP、未分類 PAP に分類される。それぞれ頻度は 90%、9%、1%以下と推定。我が国の自己免疫性 PAP 有病率は 6 人/1,000,000 人 (*Am J Respir Crit Care Med*, 177:752, 2008) であり、自己免疫性 PAP は日本で約 700~800 人と推定される。続発性 PAP、先天性 PAP の正確な罹患率のデータは不明。PAP 全体として多く見積もっても 1000 人程度と推定される。

## 3. 原因

自己免疫性 PAP では、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) に対する中和自己抗体が存在し、肺胞マクロファージ、好中球の機能障害が病態に関与する。続発性 PAP は骨髄異形性などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等で認められる。先天性 PAP としては surfactant protein (SP)-B, SP-C、ABCA3 transporter 遺伝子の異常や GM-CSF レセプターの異常が報告されている。

## 4. 症状

自己免疫性 PAP の男女比は 2:1、診断時年齢の中央値は男女ともに 51 歳であった。症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。続発性では PAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。先天性は重篤な場合が多い。

## 5. 合併症

自己免疫性 PAP 212 名の調査では、6%に感染症 (肺アスペルギルス症、非結核性抗酸菌症、肺結核、肺炎)、1.9%に悪性疾患、1.4%に自己免疫疾患、1.4%に肺線維症を合併していた (*Am J Respir Crit Care Med*, 177:752, 2008)。続発性 PAP では原疾患の合併症が加わる。

## 6. 治療法

自己免疫性 PAP には、洗浄療法 (全肺洗浄) が行われる。試験的治療として GM-CSF 吸入、GM-CSF 皮下注も試みられている。続発性 PAP では基礎疾患の治療、あるいは、洗浄療法 (全肺洗浄あるいは区域洗浄) の効果についてはエビデンスがない。骨髄異形成症候群に伴う続発性 PAP で骨髄移植により PAP も改善したとの報告がある。先天性 PAP は、対症療法等行うも予後は不良である。

## 7. 研究班

「肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立」研究班

## 【1】肺胞蛋白症総論

## 【肺胞蛋白症の疾患概念】

肺胞蛋白症 (PAP) はサーファクタントの生成または分解過程に障害があり、そのことが原因で肺胞腔内、終末細気管支内にサーファクタント由来物質の異常貯留を来す疾患の総称である。

## 【肺胞蛋白症の定義】

肺胞蛋白症は、肺胞腔内、終末細気管支内にサーファクタント由来物質が異常に貯留し、原則として両側肺にびまん性に病変が見られる。

## 【肺胞蛋白症の分類】

以下のように分類する。表1に従来の分類と新分類の比較を示す。

- (1) 先天性肺胞蛋白症
- (2) 自己免疫性肺胞蛋白症 (特発性肺胞蛋白症・注)
- (3) 続発性肺胞蛋白症
- (4) 未分類肺胞蛋白症

注：かつて特発性あるいは原発性肺胞蛋白症と呼ばれていた肺胞蛋白症のほとんどが抗GM-CSF自己抗体陽性であることが明らかとなっている。抗体が測定され陽性である場合は自己免疫性肺胞蛋白症と呼ぶ。先天性、続発性が否定され、かつ抗体が未測定の場合は特発性肺胞蛋白症と呼ぶ。

表1 肺胞蛋白症の従来の分類と新分類

従来の PAP 分類	血清抗 GM-CSF 自己抗体	新分類(案)
先天性 (congenital)	無	先天性
続発性 (secondary)	無	続発性
	有	自己免疫性(特発性)蛋白症
特発性 (idiopathic) 原発性 (primary) 後天的 (acquired)	有	
	無	未分類

(中田光)

## 【肺胞蛋白症の診断基準と診断のアルゴリズム】

自己免疫性 PAP の男女比は 2:1、診断時年齢の中央値は男女ともに 51 歳であった。症状は労作時呼吸困難、痰、咳など。約 30% の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。自己免疫性 PAP 患者の胸部レントゲン写真は、中下肺野、中枢部中心に陰影を認めることが多いが (bat wing)、上肺野に陰影を認める事もある。高分解能 CT では、小葉間隔壁の肥厚と小葉内間質肥厚を伴ったすりガラス陰影が特徴的である (メロンの皮状あるいは crazy-paving appearance)。続発性 PAP は多彩な画像所見を呈する。また気管支肺胞洗浄液 (BAL) は“米のとぎ汁様”に白濁し、放置すると沈殿する。泡沫状マクロファージを認め、PAS 陽性の無構造物質が認められる。経気管支肺生検では、終末細気管支、肺胞腔内に PAS 陽性のリポ蛋白様物質が蓄積する。自己免疫性 PAP では血清中抗 GM-CSF 抗体が陽性である。血清中の KL-6、CEA、SP-D、SP-A は重症度に応じて著明に上昇する。PAP の診断は画像所見、血清所見から肺胞蛋白症を疑い、BAL 所見を参考として病理所見で確定される。PAP の診断後、抗 GM-CSF 自己抗体を測定し分類の診断を進める。

以下、診断基準と診断のアルゴリズムを示す (図 1)。

### [肺胞蛋白症の診断基準 (案)]

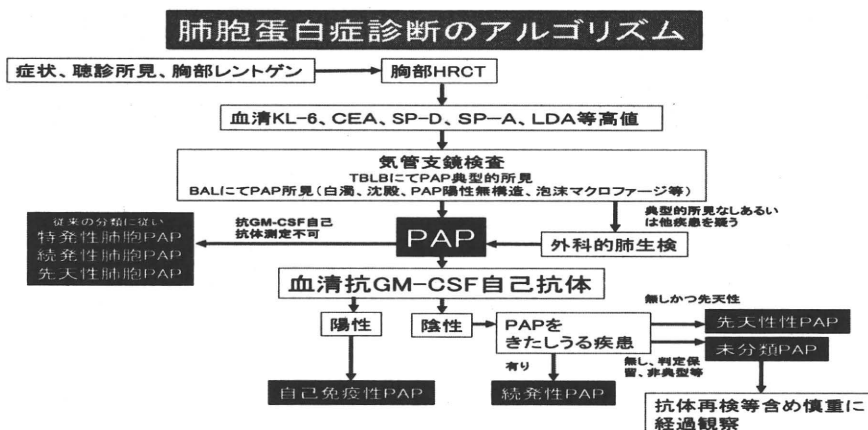
以下の 2 項目を満たすこと

1. 画像所見：胸部高分解能 CT 撮影で、肺胞蛋白症を支持する所見を有する。
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、放置すると沈殿する。顕微鏡で、顆粒状の外観を呈する好酸性、無構造物質の沈着や、泡沫状マクロファージ (foamy macrophage) がみられる。
  - b. 肺生検の病理組織 (経気管支肺生検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。

注 1) 胸部高分解能 CT にて、びまん性すりガラス影 (GGO) が見られる。GGO の分布は、自己免疫性肺胞蛋白症では地図状 (辺縁が鮮明) であり、続発性肺胞蛋白症では均一 (辺縁が不鮮明) であることが多い。

注 2) 自己免疫性肺胞蛋白症の診断には血清中の抗 GM-CSF 抗体が陽性であることを必要とする。抗 GM-CSF 抗体の測定がなされていない場合はこれまでの分類に従い特発性肺胞蛋白症と呼ぶに留める。

図1 肺胞蛋白症診断のアルゴリズム (PAP:肺胞蛋白症)



(井上義一)

### 【肺胞蛋白症の重症度分類】

肺胞蛋白症の重症度は症状と動脈血液ガス(PaO<sub>2</sub>)を用いて分類する。

重症度	症状	PaO <sub>2</sub> *
1	無し	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 torr
2	有り	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 torr
3	不問	70 torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 60 torr
4	不問	60 torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 50 torr
5	不問	50 torr > PaO <sub>2</sub>

\* PaO<sub>2</sub> : 室内気吸入下、安静臥位。

### 【肺胞蛋白症の分類重症度別、治療管理指針】

先天性 PAP は、対症療法等行うも予後は不良である。続発性 PAP は基礎疾患の治療、あるいは、洗浄療法(全肺洗浄あるいは区域洗浄)を行う。骨髄異形成症候群に伴う続発性 PAP で骨髄移植により PAP も改善したとの報告がある。自己免疫性 PAP は、洗浄療法(全肺洗浄)が一般的である。試験的治療として GM-CSF 吸入、GM-CSF 皮下注も試みられている。

我々は、PAP の症状と安静臥位の動脈血液酸素分圧の値から重症度分類を考案し、疫学調査を行った。その結果、重症度 1、あるいは無症状の自己免疫性 PAP 患者は、無治療でも比較的病状は安定していた。経過の長い症例、重症度の高い症例では、増悪例も多く、全肺洗浄もより多く必要であった。28%の患者は洗浄を行わなくても自然寛解した。図に、我々が標準的と考える重症度に応じた治療方針を示す。最近、Chan らも我々の疫学調査の結果を踏まえ、患者をカテゴリー化した治療方針を推奨している。つまり、(1)無症状(機能障害なし、あるいは軽度機能障害あり)には、経過観察(症状、肺機能、画像検査等)、(2)軽症〜中等症(中等度の労作で呼吸困難。労作時に酸素吸入を要する程度の

機能障害あり)には、酸素療法による支持療法。そして悪化しないか慎重に経過観察する(症状、肺機能、画像検査等)(3)中等症-重症(軽度の労作あるいは安静時に呼吸困難。安静時酸素吸入を要する程度の機能障害あり)には、全肺洗浄あるいは試験的治療(GM-CSF、血漿交換等)を行うとしている。

全肺洗浄の適応基準について、Ioachimescuらは、日常生活困難な呼吸困難、 $PaO_2 < 60$  torr、shunt fraction  $> 10-12\%$  (4)、Chanらは、組織学的に診断が確定され、以下の一つを満たす場合としている：① $PaO_2 < 65$  torr、② $AaDO_2 \geq 40$  torr、③shunt fraction  $> 10-12\%$ 、④労作時、安静時に重篤な呼吸困難、低酸素血症を認めるとしている(3)。

全肺洗浄の方法は、全麻下に左右分離換気を行う。1回1-2Lの洗浄液を注入回収し、回収液の白濁が減少するまで繰り返す。洗浄液は温生理食塩水を用いることが多いが、アセチルシステイン等を加える場合もある。全肺洗浄後患者は劇的に症状が改善するが多いが、40-60%の患者は繰り返し洗浄が必要である。区域洗浄は全肺洗浄が実施できない症例で、実施される事があるが、効果は十分ではなく、海外では一般的ではない。局所麻酔下で、気管支ファイバースコープを用いて、区域、亜区域を洗浄する。

薬物療法としてアンブロキシソールの内服が行われることがあるがエビデンスは乏しい。尚、ステロイドや免疫抑制剤は効果を期待できない。

### 図 重症度に応じた治療のめやす

#### 重症度に応じた肺胞蛋白症の治療

重症度	1	2	3	4	5
症状	無	有	不問		
$PaO_2^*$ (Torr)	$PaO_2 \geq 70$		$70 > PaO_2 \geq 60$	$60 > PaO_2 \geq 50$	$50 > PaO_2$
治療方針	経過観察		去痰剤 対症療法	区域洗浄、全肺洗浄 あるいは試験的治療	
	長期酸素療法				

\*  $PaO_2$  : 室内気吸入下、安静臥位。

\*\* 経過観察: 重症度、症状、肺機能、画像検査、血清マーカー等  
続発性肺胞蛋白症では原疾患の治療で肺胞蛋白症が改善する事がある。

#### 参考文献

- (1) 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 (6), 185-80, 1999.
- (2) 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.
- (3) Chan E, King TEJ. Diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis. Up To Date 17.1. 2009.
- (4) Ioachimescu OC, Kavuru MS.: Pulmonary alveolar proteinosis. Chronic Respiratory Disease 3: 149, 2006
- (5) Seymour JF, Presneill JJ: Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years, Am J Respir Crit Care Med. 166: 215, 2002

(井上義一)

## 【日常管理と利用できる医療費補助制度】

### 1. 感染症の予防

#### 【インフルエンザワクチン】

呼吸器疾患を有する患者において、その増悪や新たな肺炎併発予防のために、インフルエンザワクチンの接種は有用であると考えられている。しかし肺胞蛋白症患者におけるワクチンの効果を検証した報告はないので、以下に一般論として解説する。

インフルエンザワクチンの発病予防についての有効率は、65歳未満の健常者で70～90%とされている(米国CDC、1997年)。2009～2010年の新型インフルエンザウイルスの大流行に鑑み、CDCでは2010年2月に、それまでの方針を変更し、生後6カ月以上で接種禁忌事項に該当しないすべての対象者への接種を推奨している(A)。

また最近のCochrane reviewによると、不活化非経口ワクチンがWHO推奨のインフルエンザ株を用いて作製され、それがその年の流行株と合致している場合、健常者におけるワクチン接種によるインフルエンザの相対危険度は、0.27 [95%信頼区間：0.16-0.46]であった(I)。医療機関受診相対危険度は0.58 [0.37-0.91]となり、有症状期間は0.48日 [0.62-0.34]短縮されるが、休業期間は0.21日の短縮 [0.36-0.05]にとどまり、入院や肺炎を予防する効果は確認されなかった。

新型インフルエンザについては、成人では1回の接種で70～90%の抗体陽性化率が得られ、ほぼ十分であると考えられている<sup>2)</sup>(B)。また季節型と新型インフルエンザワクチンの同時接種は、安全性と有効性の点で問題ないと報告されている<sup>3)</sup>。

#### 【肺炎球菌ワクチン】

肺胞蛋白症患者における肺炎球菌ワクチンの効果をみた報告はない。一般にワクチン接種により、肺炎球菌性疾患は56～81%予防できると言われる。近年のCochrane reviewによると、肺炎、菌血症、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌疾患の発症オッズ比は、ワクチン接種によって0.26 [0.15-0.46]に低下する(I)<sup>4)</sup>。またインフルエンザワクチンと併用すると、インフルエンザや肺炎による入院率を29～52%、死亡率を57%低減させることができたとする報告がある<sup>5)</sup>。

日本では23価多糖類ワクチンであるニューモバックスNP<sup>®</sup>が使用できる。健康保険が適応となるのは2歳以上の脾摘患者のみであるが、一般に65歳以上の高齢者や慢性呼吸器疾患患者では接種が推奨されている<sup>4)</sup>。その場合自由診療となるために6000円～9000円の費用負担がある。公費助成制度がある自治体もあり、助成対象者や費用割合について確認することが望ましい。

有効期間は5年間とされるが、再接種時の強い局所反応への懸念から、本邦では再接種が認められていなかった。しかし2009年10月から65歳以上の高齢者、機能的または解剖学的無脾症の患者、種々の免疫抑制状態にある患者等を対象に、再接種が可能となった。

#### 【マスク装着と手洗いの励行】

飛沫核感染すると考えられているインフルエンザの予防法として、マスクの使用が勧奨されている。救急部や小児科、内科病棟の看護師を対象とした試験では、外科マスク装着による感染予防効果は、N95マスク装着と比較し非劣性が証明されている<sup>7)</sup>。家族にインフルエンザ患者が発症した場合、手洗い単独では他の家族への二次感染予防効果は乏しいが、発端者の発病36時間以内にマスクの装着と手洗いの励行を始めれば、有意な予防効果があるとされている<sup>8)</sup>。

## 2. 医療費補助および減免、減税制度

### 【呼吸機能障害の認定】

身体障害者福祉法に基づく内部障害としての呼吸機能障害には、2級が無く、1級（自己の身の日常生活活動が極度に制限されるもの）、3級（家庭内での日常生活活動が著しく制限されるもの）、4級（社会での日常生活活動が著しく制限されるもの）の3つの等級が設定されている。医師が身体障害者診断書・意見書に、自覚症状以外に胸部レントゲン所見、呼吸機能検査所見、動脈血液ガス分析所見を記載し、該当する等級で申請する。なおそのための診断書を作成する医師となるには、各自治体の審査がある。診断書の作成にあたっては、障害の固定、永続性の判定の参考となる情報を記載すること、障害名は「呼吸機能障害」と記入することなどに留意する。

- 各等級の判定（身体障害者福祉法で定められている記述を以下に引用）

呼吸器の機能障害の程度についての判定は、予測肺活量1秒率（以下「指数」という）、動脈血ガス及び医師の臨床所見によるものとする。指数とは1秒量（最大吸気位から最大努力下呼出の最初の1秒間の呼気量）の予測肺活量（性別、年齢、身長 of の組合せで正常ならば当然あると予測される肺活量の値）に対する百分率である。

1. 等級表1級に該当する障害は、呼吸困難が強いため歩行がほとんどできないもの、呼吸障害のため指数の測定ができないもの、指数が20以下のもの又は動脈血O<sub>2</sub>分圧が50 Torr以下のものをいう。
2. 等級表3級に該当する障害は、指数が20を超え30以下のもの若しくは動脈血O<sub>2</sub>分圧が50 Torrを超え60 Torr以下のもの又はこれに準ずるものをいう。
3. 等級表4級に該当する障害は、指数が30を超え40以下のもの若しくは動脈血O<sub>2</sub>分圧が60 Torrを超え70 Torr以下のもの又はこれに準ずるものをいう。

- 申請の手続き

患者が福祉事務所（町村部は身体障害者福祉担当課）に「身体障害者診断書・意見書（呼吸機能障害）」と「申請する方の写真」を提出して申請する。

- 身体障害者手帳により患者あるいは家族が受けられる福祉サービス

所得税の障害者控除、住民税の障害者控除、老人等少額貯蓄非課税制度、自動車税、軽自動車税、自動車取得税の減免、JRの旅客運賃割引、航空旅客運賃割引、その他の公共交通機関の旅客運賃割引（私鉄も含む）、NHK放送受信料の減免（障害者のいる世帯で低所得の場合）心身障害者（児）団体用郵便物（低料第3種郵便物）、NTT番号案内の無料措置などがある。但し受けられる控除や減免は住民票のある自治体によってかなり異なる。

### 【高額療養費】

高額療養費とは、病院などの窓口で支払う医療費を一定額以下にとどめる目的で支給される制度。1ヶ月間(同月内)に同一の医療機関でかかった費用を世帯単位で合算し、自己負担限度額を超えた分について支給される。但し同月内同一医療機関が原則のため、月をまたがった場合(月末から月初に入院し

た場合など)や、医療機関をまたがった場合は、高額な療養費を負担していても合算されないため自己負担限度額を超えずに支給を受けられない場合がある。

● 70 歳未満の人の自己負担限度額

区分	自己負担限度額	4回目以降
一定以上の所得者 <sup>1)</sup>	150,000円+(医療費総額-500,000円)×1%	83,400円
一般	80,100円+(医療費総額-267,000円)×1%	44,400円
市町村民税非課税者 <sup>2)</sup>	35,400円	24,600円

1) 健康保険の場合は標準報酬月額が53万円以上の方、国民健康保険の場合は基礎控除後の総所得額が600万円を超える世帯(世帯全員の合計)

2) 世帯全員が住民税非課税の世帯

● 70 歳以上 75 歳未満の人の自己負担限度額

区分	自己負担限度額		
	通院 (個人ごと)	通院+入院(世帯ごと)	
		1回~3回	4回目以降
一定以上の所得者 <sup>3)</sup>	44,400円	80,100円+(医療費総額-267,000円)×1%	44,400円
一般	12,000円	44,400円	
市町村民税非課税者Ⅱ <sup>4)</sup>	8,000円	24,600円	
市町村民税非課税者Ⅰ <sup>5)</sup>		15,000円	

3) 健康保険の場合は標準報酬月額が28万円以上の方、国民健康保険および後期高齢者医療制度の場合は課税所得が145万円以上の方(ただし申請により、年収ベースで二人世帯の年収が520万円未満、単身者の場合は383万円未満であれば一般となる)

4) 世帯全員が住民税非課税の世帯

5) 世帯全員が住民税非課税であり、所得が一定基準以下の世帯

● 長寿医療制度対象者(75歳以上)の自己負担限度額

70歳以上75歳未満の人の自己負担限度額の2分の1

● 高額療養費貸付制度・委任払い制度

高額療養費給付を受けるには一度3割負担分を支払わなければならないが、金銭的な余裕がない場合は、後ほど還付される高額療養費を担保とし融資を受けることができる貸付制度、初めから還付額を見越した自己負担限度額のみ支払いにする委任払制度が利用できる場合がある。

● 高額療養費の現物給付化

平成19年4月より、70歳未満の被保険者に対する高額療養費が現物給付化された。従来の制度では3割負担額を支払った後、保険者に高額療養費の申請を行うという形であったが、現在では保険者に高額療養費限度額適用認定証(以下、認定証と略す)の申請を行い、交付された認定証を医療機関に提示することによって後ほど還付される高額療養費を見越した自己負担限度額のみ支払いで済むようになった。申請先は、国民健康保険の場合は市町村役場、全国健康保険協会(協会)

んぽ：旧政府管掌保険）の場合は全国健康保険協会の各都道府県支部、それ以外の社会保険を使用  
の場合は勤め先の健康保険組合である。

#### 【所得税の医療費控除】

自己又は自己と生計を一にする配偶者やその他の親族のために医療費を支払った場合には、一定の金額の所得控除を受けることができる。これを医療費控除という。医療費控除の対象となる金額は、次の式で計算した金額で、最高は 200 万円である。

$$\text{医療費控除額} = \text{実際に支払った医療費の合計額} - \text{①} - \text{②}$$

#### ①保険金などで補てんされる金額

(例) 生命保険契約などで支給される入院費給付金や健康保険などで支給される高額療養費・家族療養費・出産育児一時金など

#### ②10万円

(注) その年の総所得金額等が 200 万円未満の人は、総所得金額等 5%の金額

控除を受ける手続きは、医療費控除に関する事項を記載した確定申告書、医療費の支出を証明する書類(領収書など)および給与所得の源泉徴収票(原本)などを所轄税務署長に提出することとなっている。

#### 文献

- 1) Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 7. Art. No.: CD001269.
- 2) Greenberg ME, Greenberg ME, Lai MH, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. New Engl J Med 2009; 361:2405-2413.
- 3) Vajo Z, Tamas F, Sinka L, et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2010;375:49-55.
- 4) Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD000422.
- 5) Christenson B, et al., Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. Lancet 2001; 357:1008-1011.
- 6) (No author listed) Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997;46:1-24.
- 7) Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al., Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. JAMA 2009; 302:1865-1871.
- 8) Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al., Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. Ann Intern Med. 2009; 151:437-46.

(山口悦郎)

## 【肺胞蛋白症画像所見】

### 胸部 X 線所見

自己免疫性 PAP では両側対称性に中下肺野に分布する浸潤影が最も多い<sup>1)~3)</sup>。側胸壁直下、肺尖部、肋骨横隔膜角部に異常影の出現を欠く(図 1 A)。そのような陰影は PAP 症例の 30~60%程度に認められると報告されている<sup>2)4)</sup>。両側肺門部からびまん性に広がる肺水腫に似た両側対称性の蝶形の浸潤影も時にみられる。うっ血性心不全と異なり心肥大やカーリーの B 線は認められない(図 2)。両肺野対称性陰影であることが多いが、左右非対称な陰影や片肺性の陰影もられる。まれに上肺野優位に陰影がみられることもある<sup>2)</sup>。

肺胞蛋白症の陰影の性状は、気管支透亮像を伴う濃厚な均等影ではなく、いわゆる air space nodule といえる辺縁不鮮明な微細粒状影あるいはすりガラス影であることが多い<sup>5)</sup>。大小不同の斑点状陰影のこともある。粟粒結核に似た粟粒陰影を呈した症例も報告されている<sup>2)</sup>。粘濁な肺胞蛋白症のリポ蛋白が末梢気管支を閉塞することによって生じると考えられている板状や区域性の無気肺がみられることがある。プラヤニューマトセルも生じることがある<sup>1)2)</sup>。胸部 X 線上の陰影の程度と臨床症状が解離していることがある“clinicoradiographic discrepancy”<sup>4)</sup>。

肺胞蛋白症の胸部 X 線像は非特異的であり、初期には肺炎とみなされている場合も多い。

肺胞蛋白症の陰影は自然に緩解したり、移動性がみられることがある。長期例で肺胞性陰影から線維化を示唆する間質性陰影へ移行した症例がみられる<sup>1)2)</sup>。陰影が消失する場合、肺末梢から中枢側へ消失するか<sup>6)</sup>、いわゆる“spotty”に消失し非対称の陰影となる傾向がある<sup>2)</sup>。

続発性 PAP の胸部 X 線所見(図 3 A)も基本的には同様の像をとりうるが、自己免疫性 PAP と比べ遍在性であることが多い。また、下肺野優位性もみられない<sup>7)</sup>。悪性造血性疾患に関連した PAP では、両側対称性の蝶形の浸潤影以外に、肺葉性の浸潤影、結節影、肺門リンパ節腫大などがみられる<sup>8)</sup>。

サーファクタント異常の胸部 X 線像は肺胞硝子膜症と似た像を呈する<sup>9)</sup>。サーファクタント異常では最初は胸部 X 線像が一見正常であったり、両肺野の軽度のすりガラス影を示す。生後 24 時間以内で、びまん性の気管支透亮像を伴うすりガラス影が認められる<sup>10)</sup>。肺胞硝子膜症、肺炎、肺胞出血、肺水腫などとの鑑別が必要である。

先天性 PAP の胸部 X 線所見は非特異的な両側性びまん性の網状・微細粒状影を伴う consolidation ないしすりガラス影である。

### 胸部 HRCT 所見

典型的には、すりガラス影、小葉間隔壁肥厚像、小葉内間質肥厚像およびこれらが重なり合った所見、いわゆる crazy-paving pattern が認められる(図 1 B)。Consolidation もみられる。Crazy-paving pattern は PAP に高頻度に認められ診断に有用な所見であるが、稀に他疾患でもみられることがある。ニューモシチス肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎(図 4)、肺胞出血(図 5)、細気管支肺胞上皮癌(図 6)、非特異の間質性肺炎(図 7)、器質化肺炎、サルコイドーシス<sup>3)</sup>、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺静脈閉塞症<sup>4)</sup>、肺水腫<sup>11)</sup>、ウイルス性肺炎<sup>12)13)</sup>、レプトスピラ症<sup>14)</sup>、吸引性肺炎<sup>15)16)</sup>、肺胞微石症<sup>17)</sup>、菌状息肉症<sup>18)</sup>、カポシ肉腫<sup>19)</sup>などでみられる。自己免疫性 PAP では 80%以上、続発性 PAP で 40%程度、ARDS、急性間質性肺炎で 20~30%程度、薬剤性肺炎、肺胞出血で 10%程度、その他の疾患では 10%以下である<sup>20)</sup>。Crazy-paving pattern の描出には高分解能 CT 撮影(スライス厚 1~2mm)が必要である(図 8)。

しばしば地図状分布 geographic distribution を示し、正常肺領域とすりガラス影が混在し、正常部

と病変部が明瞭に区分される（汎小葉性分布）（図9）。また、胸膜直下の肺野領域が正常に保たれている所見（subpleural sparing）も良く認められる（図10）。稀な所見として嚢胞、牽引性気管支拡張、蜂窩肺形成がある（図11）。

HRCT 画像病理対応から、PAP のすりガラス影は肺胞腔内を占拠した PAP 陽性物質と肺胞壁の異常による考えられる。Crazy-paving pattern は浮腫と拡張したリンパ管による小葉間隔壁の肥厚によると考えられている<sup>4)21)</sup>。PAP 陽性物質が小葉間隔壁でバリアーされ、正常肺野と隣接することがあるため geographic-lobular distribution と示す。Microscopic 的に結節状の病変を呈するのと同様に結節状陰影がみられる。

HRCT 上のすりガラス影の程度は拘束性障害、拡散能障害の程度と良く相関する<sup>22)23)</sup>。

肺洗浄により、すりガラス影と小葉間隔壁肥厚像はともに減少するが、いくらかの症例ですりガラス影は減少するが、小葉間隔壁肥厚像が改善しないことがある。肺洗浄により改善を示す症例では、肺門部の改善が先行する症例と全肺野で均等に改善する症例がみられる<sup>24)</sup>。

続発性 PAP の HRCT 所見もすりガラス影が主体であるが、自己免疫性 PAP と比べ、Crazy-paving pattern、geographic distribution、subpleural sparing の所見がみられる頻度が低い（図3B）すりガラス影の分布は、自己免疫性肺胞蛋白症では地図状で辺縁が鮮明であり、続発性肺胞蛋白症では均一で辺縁が不鮮明であることが多い<sup>7)</sup>。2次性 PAP の5～10%はシリカなどの粉塵を吸入することによって起こる<sup>4)</sup>。高濃度のシリカの吸入で急性けい肺が生じる。その病理組織像は PAP と類似しており、“silicoproteinosis”とも呼ばれている。急性けい肺の HRCT 所見は、両側性背側優位の consolidation である。結節も認められ、主に小葉中心性に分布する。融合影もみられる。Crazy-paving pattern はほとんど認められない<sup>25)</sup>。

先天性 PAP、サーファクタント異常では HRCT が施行されにくいのが、crazy-paving pattern がみられると報告されている。サーファクタント異常の HRCT 所見は、初期には著明な小葉間隔壁肥厚像を伴うびまん性のすりガラス影であり、経過の CT で線維化を伴う著名な小葉間隔壁肥厚像がみられる。HRCT 所見はサーファクタント異常が考えられる時には有用な情報を提供すると報告されている<sup>26)</sup>。

先天性 PAP の初期の HRCT では、両背側に consolidation を伴うびまん性の微細網状粒状影がみられる<sup>27)</sup>。広範な consolidation を伴う症例は予後が悪いことが報告されている<sup>27)</sup>。

## 参考文献

- 1) Preger L. Pulmonary alveolar proteinosis. Radiology 1969; 92: 1291-1295.
- 2) Prakash UBS, Barham SS, Carpenter HA, et al. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review. Mayo Clin Proc 1987; 62: 499-518.
- 3) Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, et al. “Crazy-paving” pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. Radiographics 2003; 23:1509-1519.
- 4) Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, et al. From the archives of the AFIP: pulmonary alveolar proteinosis. Radiographics. 2008; 28: 883-899.
- 5) Ramirez RJ. Pulmonary alveolar proteinosis. AJR 1964; 92: 571-577.
- 6) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958; 258: 1123-1242.
- 7) Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. Chest 2009; 136: 1348-1355.
- 8) Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: its association

- with hematologic malignancy and lymphoma. *Radiology* 1977; 122: 303-306.
- 9) Herman TE, Noguee LM, McAlister WH, Dehner LP. Surfactant protein B deficiency: radiographic manifestation. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 373-375.
  - 10) Newman B. Imaging of medical disease of the newborn lung. *Radiol Clin North Amer* 1999; 37: 1049-1065.
  - 11) Storto ML, Kee ST, Golden JA. Hydrostatic pulmonary edema: high-resolution CT findings. *AJR* 1995; 165: 817-820.
  - 12) Marchiori E, Escuissato DL, Gasparetto TD, et al. "Crazy-paving" pattern on high-resolution CT scans in patients with pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Radiol* 2009; 10: 21-24.
  - 13) Chan MM, Chan IYF, Fung KH, et al. High-resolution CT findings in patients with severe acute respiratory syndrome: a pattern-based approach. *AJR* 2004; 182: 49-56.
  - 14) Marchiori E, Gasparetto TD, Escuissato DL, et al. Leptospirosis of the lung presenting with crazy-paving pattern: correlation between the high-resolution CT and pathological findings. *Rev Port Pneumol* 2008; 14: 887-891.
  - 15) Lee KH, Kim WS, Cheon JE, et al. Squalene aspiration pneumonia in children: radiographic and CT findings as the first clue to diagnosis. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 619-623.
  - 16) Franquet T, Giménez A, Rosón N, et al. Aspiration diseases: findings, pitfalls, and differential diagnosis. *Radiographics* 2000; 20: 1623-1635.
  - 17) Gasparetto EL, Tazoniero P, Escuissato DL, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis presenting with crazy-paving pattern on high resolution CT. *Br J Radiol* 2004; 77: 974-976.
  - 18) Sverzellati N, Poletti V, Chilosi M, et al. The crazy-paving pattern in granulomatous mycosis fungoides: high-resolution computed tomography-pathological correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 843-845.
  - 19) da Silva Filho FP, Marchiori E, Vallante PM, et al. AIDS-related Kaposi sarcoma of the lung presenting with a "crazy-paving" pattern on high-resolution CT: imaging and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2008; 23: 135-137.
  - 20) Johkoh T, Itoh H, Müller NL, et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999; 211: 155-160.
  - 21) Miller PA, Ravin CE, Walker Smith GJ. Pulmonary alveolar proteinosis with interstitial involvement. *AJR* 1981; 137: 1069-1071.
  - 22) Lee KN, Levin DL, Webb WR. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic and functional correlation. *Chest* 1997; 111: 989-995.
  - 23) 審良正則. 画像からみた肺胞蛋白症の特徴. *日本胸部臨床* 2003; 62: 214-222.
  - 24) 滝口恭男, 内山隆司, 長尾啓一, ほか. 肺胞蛋白症の胸部 CT 像を中心とした経時的变化に関する検討. *日胸疾会誌* 1994; 32: 233-238.
  - 25) Marchiori E, Souza CA, Escuissato DL, et al. Silicoproteinosis: high-resolution CT findings in 13 patients. *AJR* 2007; 189: 1402-1406.
  - 26) Newman B, Kuhn JP, Kramer SS, et al. Congenital surfactant protein B deficiency – emphasis on imaging. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 327-331.
  - 27) Albafouille V, Sayegh N, Coudenhove SD, et al. CT scan patterns of pulmonary alveolar proteinosis in children. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 147-152.

## 表 1：肺胞蛋白症の HRCT 所見

### 主要所見

1. すりガラス影、通常両側性
2. 小葉内間質肥厚像および小葉間隔壁肥厚像
3. Crazy-paving pattern： 所見 1 と 2 の重なり合い
4. Consolidation
5. 地図状分布 geographic distribution
6. Subpleural sparing

### その他の所見

1. 牽引性気管支拡張像
2. 嚢胞
3. 蜂窩肺

### 図の説明文

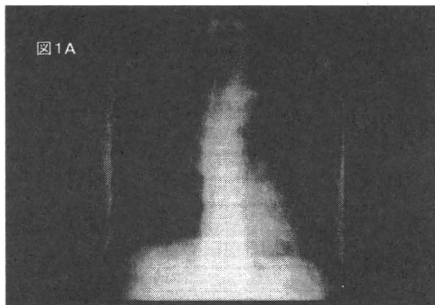


図 1 A. 自己免疫性 PAP の胸部 X 線像  
両肺中下野優位に浸潤影が認められる。側胸壁直下、肋骨横隔膜角部に異常影を欠いている。

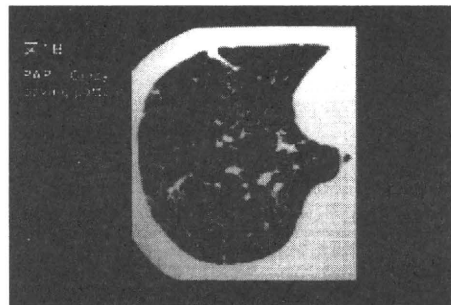


図 1 B. 自己免疫性 PAP の胸部 HRCT 像。  
Crazy-paving pattern.  
小葉間隔壁、小葉内間質肥厚像を伴うすりガラス影が認められる。

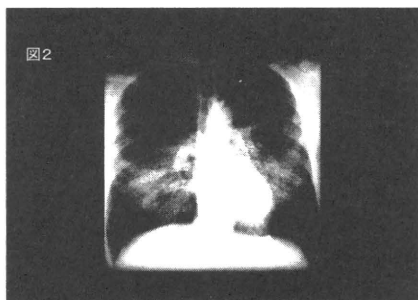


図 2. 自己免疫性 PAP の胸部 X 線像  
両側肺門部からびまん性に広がる肺水腫に似た両側対称性の蝶形の浸潤影が認められる。うっ血性心不全と異なり心肥大やカーリーの B 線は認められない。

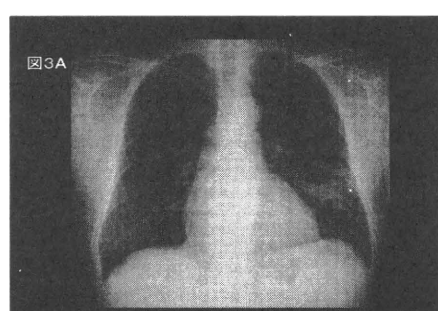


図 3 A. 続発性 PAP (骨髄異型性症候群) の胸部 X 線像  
左中肺野に浸潤影が認められる。

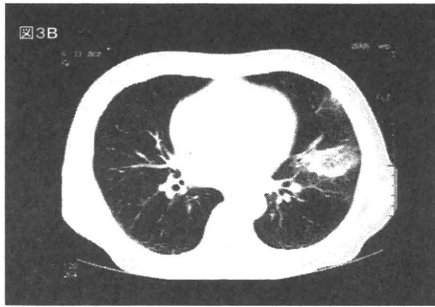


図 3B. 続発性 PAP (骨髄異型性症候群) の胸部 HRCT 像。  
左舌区と S<sup>8</sup>に consolidation が認められる。

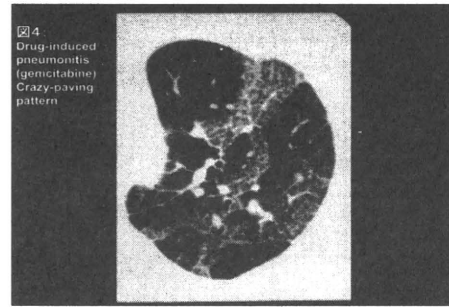


図 4. 薬剤性肺炎 (gemcitabine) の胸部 HRCT 像。Crazy-paving pattern.

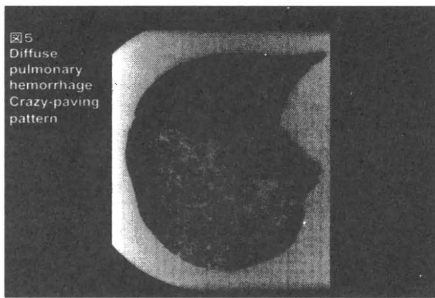


図 5. 特発性肺泡出血の胸部 HRCT 像。  
Crazy-paving pattern.

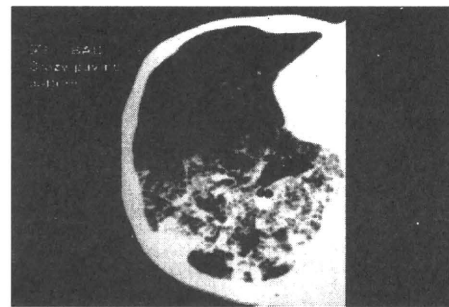


図 6. 細気管支肺泡上皮癌の胸部 HRCT 像。  
Crazy-paving pattern.

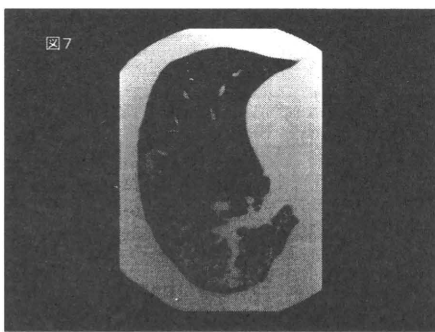


図 7. 非特異的間質性肺炎の胸部 HRCT 像。  
Crazy-paving pattern.

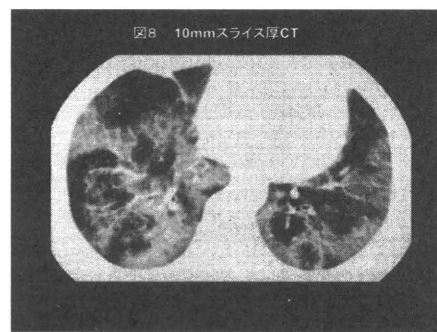


図 8. 自己免疫性 PAP の胸部 CT 像  
(10mm スライス厚)。  
スライス厚 10mm の CT では小葉間隔壁、  
小葉内間質肥厚像が描出されない。

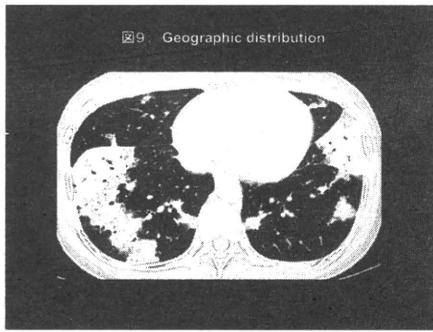


図9. 自己免疫性 PAP の胸部 HRCT 像. 地図状分布 geographic distribution.  
世界地図の大陸のように多発性に陰影がみられ、異常影は小葉間隔壁で明瞭に境界されている。

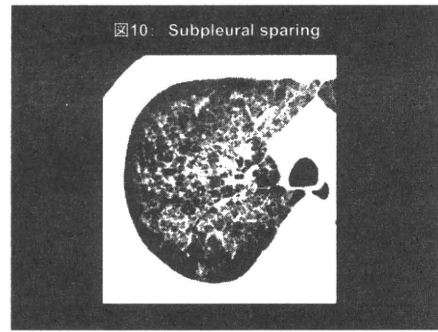


図10. 自己免疫性 PAP の胸部 HRCT 像. Subpleural sparing.  
胸膜直下に正常肺野が介存し、異常影は胸膜よりわずかに離れてみられる。

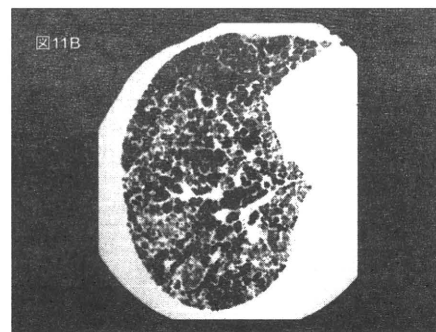
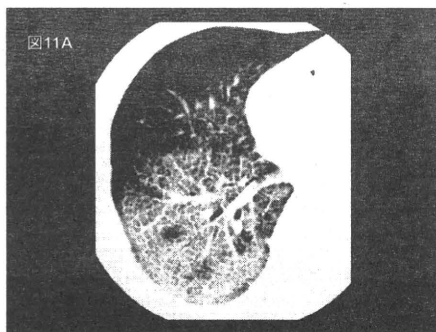


図11. 自己免疫性 PAP の胸部 HRCT 像.  
初診の HRCT では小葉内網状影を伴うすりガラス影 (crazy-paving pattern) が認められる。10年後の経過 HRCT では牽引性気管支拡張と多数の嚢胞が形成されている。

(審良正則)

## 【肺胞蛋白症の病理所見(病理診断と鑑別診断)】

肺胞蛋白症(Pulmonary alveolar proteinosis)(PAP)は病理組織学的に末梢気腔内に好酸性の蛋白様物質が充填された所見が認められる肺疾患である。この蛋白様物質は Periodic acid-Schiff(PAS)染色に陽性で、脂質に富む。1958年、Rosen, Castleman, Liebow の3名の病理学者が3施設で経験した27症例を総括して pulmonary alveolar proteinosis として報告したのが最初である<sup>(1)</sup>。(1)肺胞蛋白症(PAP)では胸部 X 線で肺水腫に類似して肺門部を中心に両側びまん性に微細粒状陰影が密に分布し、気管支肺胞洗浄液(BALF)で黄色味を帯びた白濁した液が回収される<sup>(2-5)</sup>。

肺胞蛋白症(PAP)は稀少疾患である。肺胞蛋白症(PAP)の症例は呼吸器疾患のために医療機関に受診する患者様のうち 0.16%程度の頻度と推定している。近畿中央胸部疾患センターでの 2004 年から 6 年間での呼吸器疾患主体である新外来患者数 27,021 例を対象とした病理組織診断業務 9,015 件、細胞診診断業務 56,638 件と剖検 96 例のうち、肺胞蛋白症(PAP)の病理診断は 43 例(新外来患者数の 0.16%)であった資料からの推測である。肺胞蛋白症(PAP)の分類は従来、特発性と評価していた肺胞蛋白症(PAP)症例の血清に抗 GM-CSF 抗体陽性所見が多く認められたことから、肺胞蛋白症(PAP)症例を血清抗 GM-CSF 自己抗体の有無を中核にして自己免疫性(特発性)、続発性、先天性、未分類に 4 大別する考え方が中心となりつつある<sup>(6)</sup>。一方、個々の症例での肺胞蛋白症(PAP)の診断では 1.胸部画像所見(HRCT で肺胞蛋白症を支持する所見), 2 肺病理所見(気管支肺胞洗浄液(BALF)の細胞診所見あるいは組織学的所見)の 2 項目を満たすことを条件にしている<sup>(6)</sup>。

症例に重複はあるが、1995 年報告の 68 例<sup>(4)</sup>、2007 年 8 月の第 2 回大阪呼吸器疾患シンポジウムでの 48 例と当院での 43 例の肺胞蛋白症(PAP)症例の病理所見の観察経験から肺胞蛋白症(PAP)の病理像について記載する。肺胞蛋白症(PAP)の病理所見は表 1 とその英訳の表 2 で概括できると考える。

### (1) 自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune PAP) (APAP) の肺病理所見

肺病変には斑状分布あるいは部位による強弱を見る。病変部では末梢気腔内に蛋白様の好酸性物質が充満している。膜性細気管支の気腔内にも好酸性物質の充満をみることがある。肺胞蛋白症(PAP)では末梢気腔内の蛋白様の好酸性物質は 0.2 microns 径程度の細顆粒状物質であることが特徴である。この細顆粒性は対物 x40 の視野で確認できる。好酸性細顆粒状物質の充満部位に幅 2-3 microns の裂隙として lipid clefts を見る。これらの細顆粒状物質の集積部に 10-20 microns 径の好酸性物質の形成を見る。肺胞蛋白症(PAP)の病変部位で肺間質に軽度までのリンパ球系細胞浸潤をみる。末梢気腔内の細顆粒状物質に対して periodic acid-Schiff 染色(PAS 染色)と surfactant apoprotein A(SpA)が陽性所見を示す。

(図 1-9)

図 1-6: 症例 1: 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 外科的肺生検検体 :

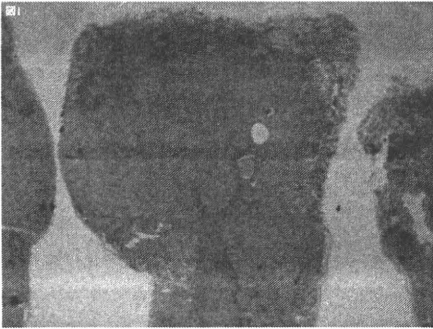


図 1. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 外科的肺生検検体: 肺病変には斑状分布あるいは部位による強弱を見る。病変部では末梢気腔内に好酸性物質が充満している。(HE 染色, x1)

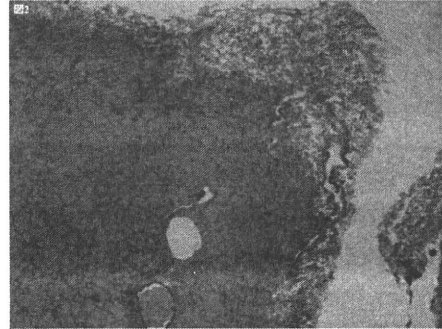


図 2. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 外科的肺生検検体: 病変部では膜性細気管支の気腔と呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性物質が充満している。(HE 染色, x2)

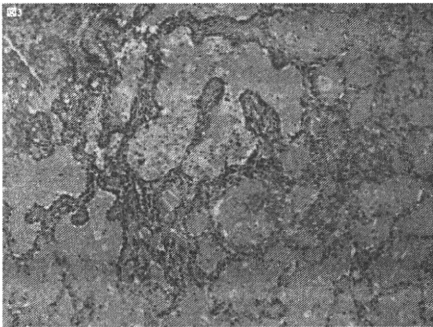


図 3. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 外科的肺生検検体: 肺病変の中央部では呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性物質が充満している。泡沫細胞の集積も見。 (HE 染色, x4)

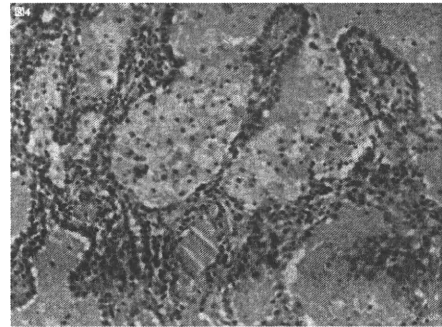


図 4. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 外科的肺生検検体: 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性物質が充満している。肺胞蛋白症 (PAP) の基本病変である。末梢気腔内に泡沫細胞の集積も見。肺胞壁に 2 型肺胞上皮細胞の増生とリンパ球系細胞浸潤を見る。(HE 染色, x20)

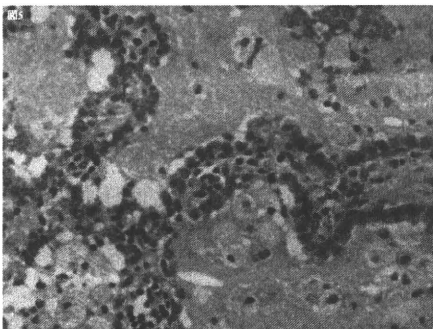


図 5. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 外科的肺生検検体: 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性物質が充満している。このような細顆粒状物質の集簇部位に幅 2-3 microns の clefts を含んでいる。細顆粒状物質と lipid clefts の所見から水腫性変化との鑑別診断を行う。肺胞壁に 2 型肺胞上皮細胞増生とリンパ球系細胞浸潤を見る。(HE 染色, x40)

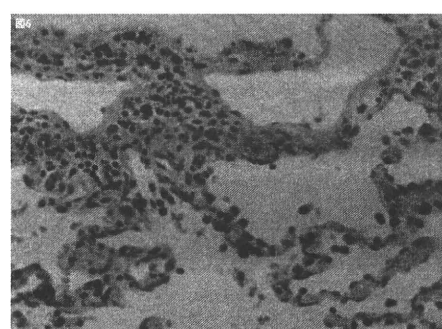


図 6. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 外科的肺生検検体: 末梢気腔内に好酸性物質の貯留を見ない部位で、肺間質にリンパ球系細胞浸潤を見る。(HE 染色, x40)

図 7-9 : 症例 2: 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 経気管支肺生検検体 :

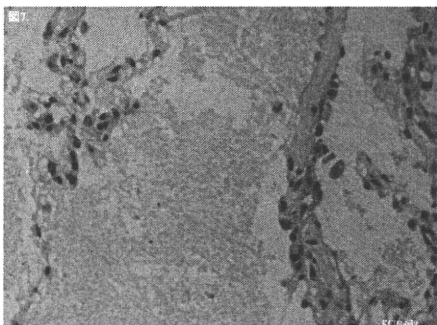


図 7. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 経気管支肺生検検体 : 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質が充満している。(HE 染色, x40)

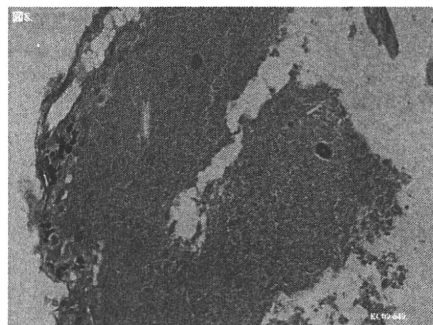


図 8. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 経気管支肺生検検体 : 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質は PAS 染色で陽性所見を示す。数十 microns 大の顆粒状物質は PAS 染色で強い陽性所見を示す。(PAS 染色, x40)

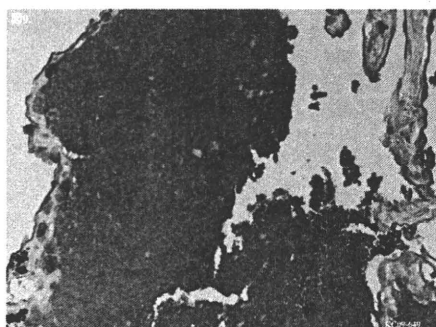


図 9. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) : 経気管支肺生検検体 : 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質は surfactant apoprotein A (SpA) に対して陽性所見を示す。肺胞壁被覆細胞も SpA に対して陽性所見を示す (SpA 染色, x40)

## (2) 慢性線維化間質性肺炎を合併した自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)

自己免疫性肺胞蛋白症 (PAP) では慢性線維化間質性肺炎を伴うことがある。5-10 年の肺胞蛋白症 (PAP) としての臨床経過の過程で慢性線維化間質性肺炎の肺病変が明らかになる症例と、初診時点から慢性線維化間質性肺炎の肺病変を合併している症例がある。慢性線維化間質性肺炎の病型は通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia) (UIP) パターンあるいは線維化非特異性間質性肺炎 (fibrosing nonspecific interstitial pneumonia) (fNSIP) パターンのことが多い。