

(図 10-25)

図 10-15: 症例 3: 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、外科的肺生検検体と 5 年後の剖検肺所見:

図 10

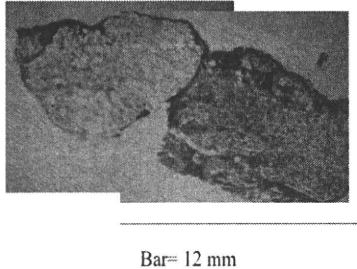


図 10: 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、外科的肺生検検体: 胸膜下に優勢な慢性線維化間質性肺炎病変と末梢気腔内主体の肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変を見る。この症例の慢性線維化間質性肺炎は非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing) (NSIP-2) pattern と評価した (HE 染色, x1)。

図 11: 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、外科的肺生検検体: 斑状分布で胸膜下に優勢な慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) と末梢気腔内主体の肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変を見る (HE 染色, x1)。

図 13

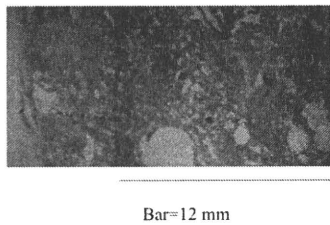
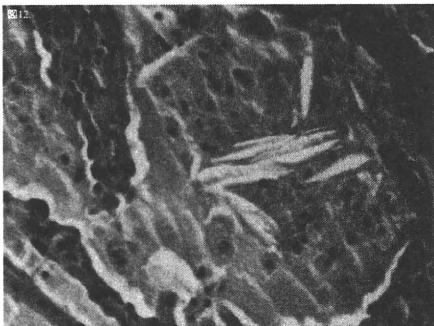


図 12. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、外科的肺生検検体: 慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) を伴う症例。末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質と 2-7 microns 幅の lipid clefts と泡沫細胞の集積を見る。肺胞壁にはリンパ球系細胞浸潤を伴う線維化病変による肥厚と 2 型肺胞上皮細胞増生を見る (HE 染色, x40)。

図 13. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、剖検肺所見: 慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) を伴う症例。外科的肺生検から 5 年後の死亡時点では肺組織に肺胞構造の消失を伴う線維化病変と線維化病変で囲まれた嚢胞様病変 (fibrocystic lesions) が胸膜下に優勢に広範に見られた。(HE 染色, x1)。

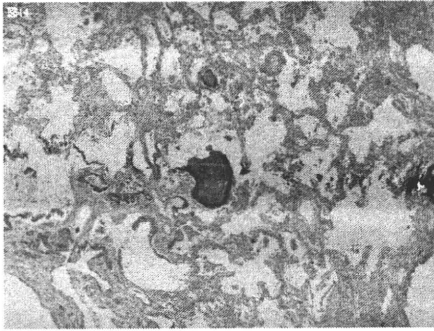


図 14. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、剖検肺所見：慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) を伴う症例。外科的肺生検から 5 年後の死亡時点では肺組織の深部で肺胞構造を認識できる部位では肺胞壁に沿った線維化病変、末梢気腔内の骨形成、肺胞蛋白症 (PAP) 物質の凝集が見られた (HE 染色, x4)。

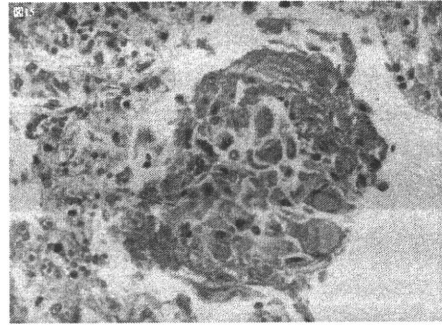


図 15. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、剖検肺所見：慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) を伴う症例。外科的肺生検から 5 年後の死亡時点では肺組織の深部で肺胞構造を認識できる部位では肺胞壁に沿った線維化病変、数十 microns 大の好酸性顆粒状物質凝集が見られた (HE 染色, x4)。

図 16-25. 症例 4：自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、外科的肺生検所見：

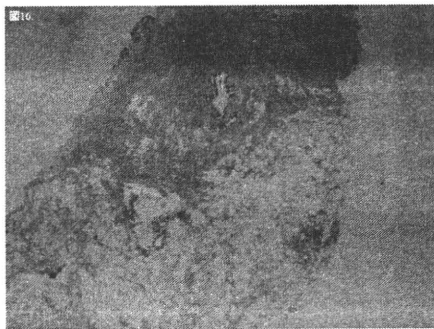


図 16. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、外科的肺生検所見。慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。胸膜下に優勢な密な線維化病変が形成されている。この症例の慢性線維化間質性肺炎は通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia) (UIP) pattern と評価した (HE 染色, x1)。

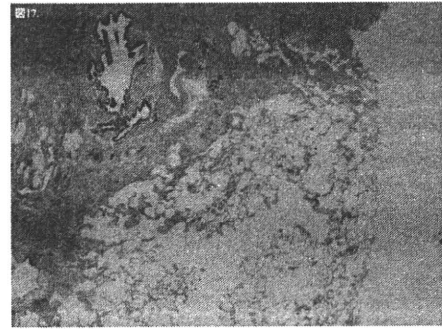


図 17. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。胸膜下に優勢な密な線維化病変が形成されている。末梢気腔内の好酸性物質はこの拡大では目立たない (HE 染色, x4)。

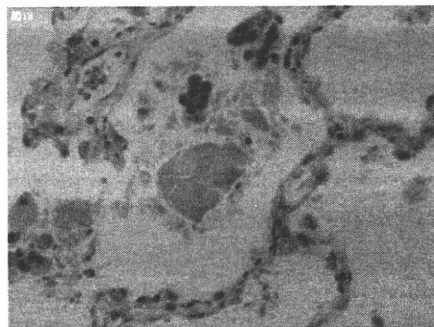


図 18. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。末梢気腔内に 0.2 microns 径の好酸性顆粒状物質を集簇して見る。10-20 microns 大の顆粒状物質も集簇して状態で見える。これらは肺胞蛋白症 (PAP) としての所見と考える (HE 染色, x40)。

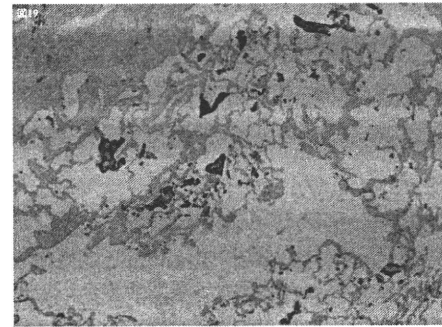


図 19. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)、外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。SpA 免疫染色では末梢気腔内に陽性物質を多数の箇所で見える。HE 染色所見から予測したよりも多数の箇所では肺胞蛋白症 (PAP) に相当する所見を見る (SpA 染色, x4)。

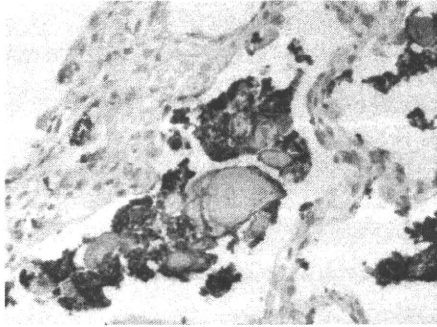
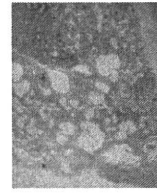


図 20. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP), 外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。SpA 免疫染色で末梢気腔内に 0.2 microns 大の細顆粒状物質に強い陽性所見を見る。10-20 microns 径の顆粒状物質には弱い陽性所見を見る。HE 染色所見と合わせて肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変が存在すると診断した (SpA 染色、x40)。

図 21



Bar=12 mm

図 21. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP), 外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。胸膜下 10-12 mm の深さの肺組織に線維化病変で囲まれた嚢胞様病変 (fibrocystic lesions) を見る。深部の肺胞領域では末梢気腔内に好酸性細顆粒状物質が充満している (HE 染色、x1)。

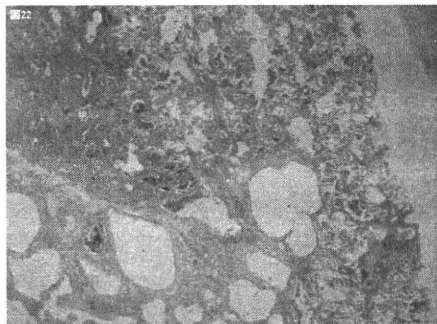


図 22. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP), 外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。胸膜下の肺組織に線維化病変で囲まれた嚢胞様病変 (fibrocystic lesions) を見る。深部の肺胞領域では末梢気腔内に好酸性細顆粒状物質が充満している (HE 染色、x4)。

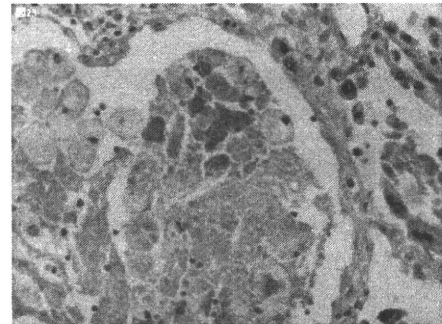


図 23. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP), 外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。肺胞構造が残された部位では末梢気腔内に 0.2 microns 大の弱好酸性細顆粒状物質が多数集簇している。7-15 microns 径の好酸性顆粒状物質と 20-30 microns 大の泡沫細胞の集簇を見る。肺胞蛋白症 (PAP) としての肺病変と考える (HE 染色、x40)。

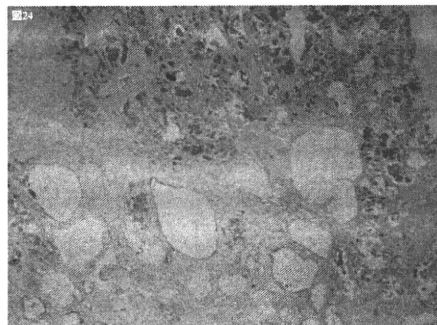


図 24. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP), 外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。SpA 染色では肺組織の深部の肺胞領域で末梢気腔内に細顆粒状の陽性物質が充満している。肺胞蛋白症 (PAP) としての所見と考える。胸膜下の fibrocystic lesions には陽性物質は少ない (SpA 染色 x4)。

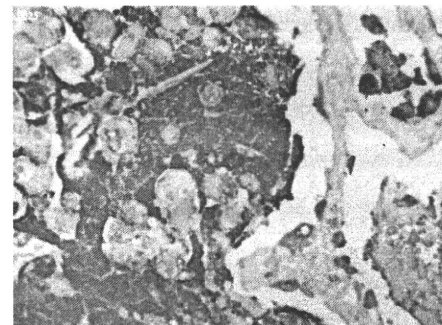


図 25. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP), 外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。SpA 染色では末梢気腔内に 0.2 microns 大の細顆粒状物質に強い陽性所見を見る。10-20 microns 大の顆粒状物質は軽度に染色されている。肺胞壁を被覆した上皮細胞のも SpA に対する陽性所見を見る。HE 染色所見と合わせて肺胞蛋白症 (PAP) としての肺病変が存在すると診断した (SpA 染色、x40)。

(3) 続発性肺胞蛋白症 (PAP)

続発性肺胞蛋白症(PAP)の肺病理所見は生検時点では自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の病理所見と類似している。

図 26-29: 症例 5: 慢性骨髄性白血病に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP)。

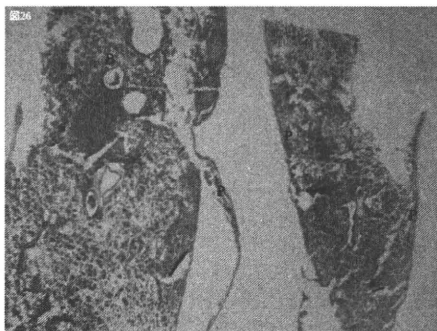


図 26. 慢性骨髄性白血病に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP)。胸膜下を含めた肺組織の呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性細顆粒状物質の充満を見る。導管部細気道 (B) の気腔内にも肺胞蛋白症 (PAP) の好酸性物質を見る。臓側胸膜を (P) で示す (HE 染色, x1)。

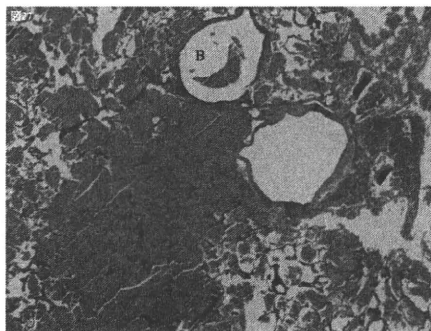


図 27. 慢性骨髄性白血病に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP)。呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性細顆粒状物質の充満を見る。導管部細気道 (B) の気腔内にも肺胞蛋白症 (PAP) の好酸性物質を見る (HE 染色, x1)。

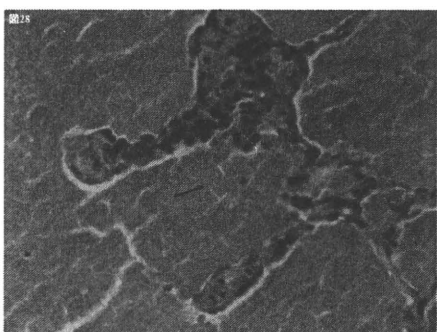


図 28. 慢性骨髄性白血病に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP)。末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質の充満を見る。好酸性細顆粒状物質が集簇した部位に 1x10 microns 大の裂隙 (lipid cleft) を見る (矢印) (HE 染色, x40)。

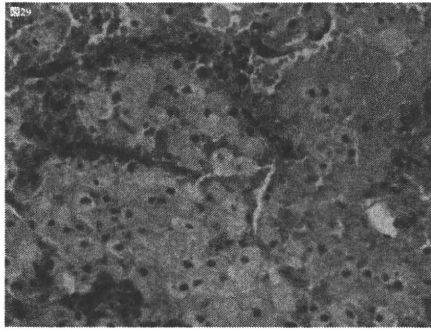


図 29. 慢性骨髄性白血病に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP)。末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質の充満を見る。末梢気腔内に泡沫細胞の集積を示す部位も見る (HE 染色, x40)。

剖検例では死亡前の肺出血と水腫性変化などが加わるために複雑となる。肺胞蛋白症(PAP)の病理診断の作業としては 0.2 microns 径の細顆粒状物質の集簇部位を検出することが大切である。

図 30-36: 症例 6. myelodysplastic syndrome (MDS) に合併した
二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP)、剖検例。

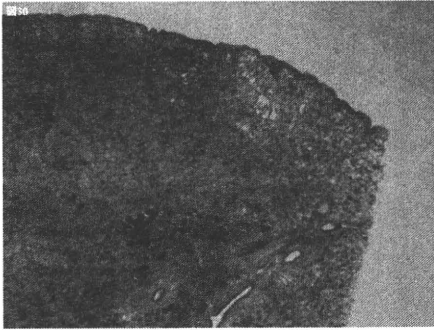


図 30. myelodysplastic syndrome (MDS) に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP), 剖検例。末梢気腔内に出血、水腫性変化のほか、肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変を認めた。肺胞壁には広範に幼若な線維化病変による肥厚を認めた。自己免疫性肺胞蛋白症 (PAP) の外科的肺生検所見の観察経験から末梢気腔内に出血、水腫性変化は死亡直前の肺病変と考えた。肺胞壁の広範な線維化病変による肥厚は骨髓腫に対する薬物治療の影響を考えた。生検された肺組織に比べて、剖検肺では肺病変の解析は困難な作業となる (HE 染色, x1)。

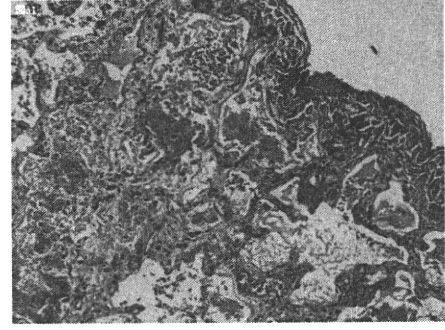


図 31. myelodysplastic syndrome (MDS) に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP), 剖検例。末梢気腔内に出血、水腫性変化のほか肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変を認めた (HE 染色, x10)。

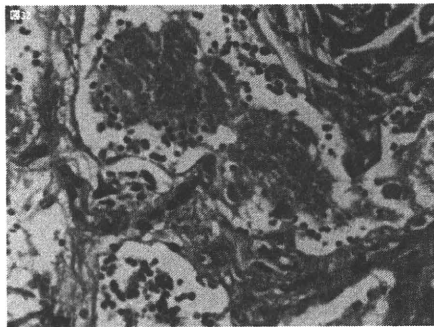


図 32. myelodysplastic syndrome (MDS) に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP), 剖検例。末梢気腔内に出血。水腫性変化のほか肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変を認めた。肺胞壁に広範に幼若な線維化病変による肥厚を認めた (HE 染色, x40)。

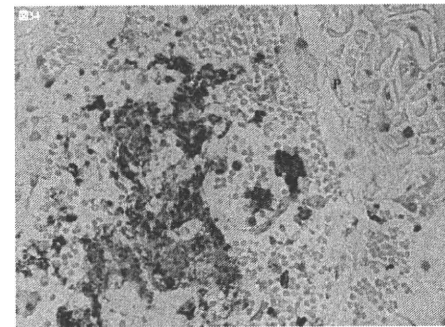


図 33. myelodysplastic syndrome (MDS) に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP), 剖検例。SpA 染色では末梢気腔内の細顆粒状物質に陽性所見をみる (SpA 染色, x4)。

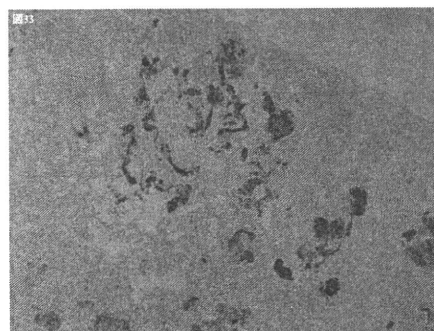


図 34. myelodysplastic syndrome (MDS) に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP), 剖検例。SpA 染色で末梢気腔内の細顆粒状物質に陽性所見を見る。臓側胸膜 (P) には陰性所見である。HE 染色所見と合わせて肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変が存在すると診断した (SpA 染色, x40)。



図 35. myelodysplastic syndrome (MDS) に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP), 剖検例。末梢気腔内に出血、水腫性変化のほか肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変を認めた。肺胞壁には広範に幼若な線維化病変による肥厚を認めた (HE 染色, x10)。

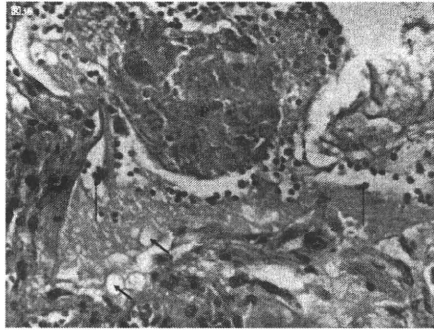


図 36. myelodysplastic syndrome (MDS) に合併した二次性肺胞蛋白症 (secondary PAP), 剖検例。末梢気腔内に出血、水腫性変化のほか肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変を認めた。肺胞蛋白症 (PAP) の成分は 7-20 microns 径の好酸性顆粒状物質が主体である (P)。水腫性変化は好酸性が軽度で、細顆粒状の性格を欠く。水腫性変化には 3-10 microns 大の空胞形成を見る (短い矢印)。赤血球は 3-4 microns 径の強い好酸性の類円形構造として見る (長い矢印)。

(4) 先天性肺胞蛋白症 (PAP) :

肺胞蛋白症(PAP)としての基本病変は自己免疫性肺胞蛋白症(PAP)の場合と類似している。GM-CSF レセプターβ鎖異常の 1 例の病理所見を示す。

図 37



Bar=12mm

図 37. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。胸膜下に慢性線維化間質性肺炎の肺病変を見る。肺組織の深部では肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変を見る (HE 染色, x1)。

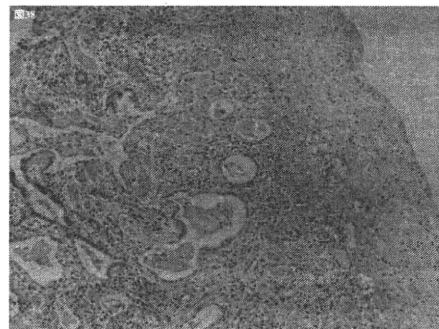


図 38. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。胸膜下に慢性線維化間質性肺炎の肺病変を見る。胸膜下の線維化病変内に平滑筋増生を見る (HE 染色, x10)。

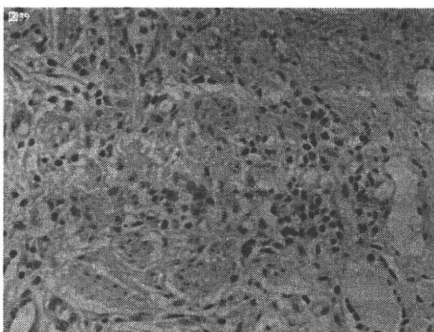


図 39. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。胸膜下の線維化病変内に平滑筋増生とリンパ球系細胞浸潤を見る (HE 染色, x40)。

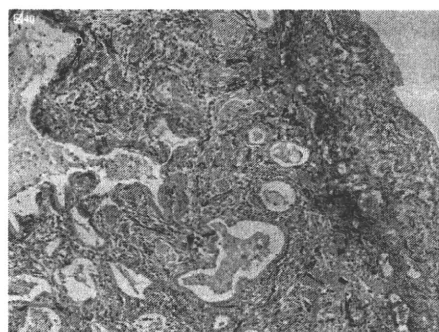


図 40. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。胸膜下に優勢に慢性線維化間質性肺炎の肺病変を見る。胸膜下の線維化病変内で既存の弾性線維網は融解消失の傾向である (EvG 弾性線維染色, x10)。

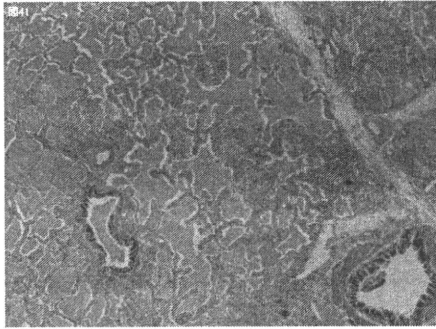


図 41. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。肺組織の深部では肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変を見る。呼吸細気管支以下の末梢気腔内に 0.2 microns 大の細顆粒状物質の充満を見る (HE 染色, x2)。

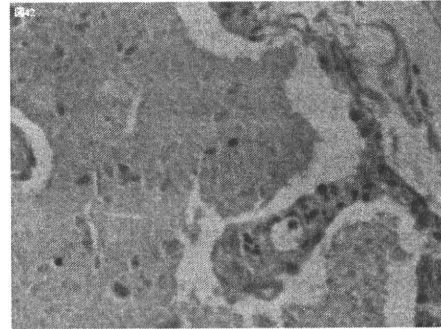
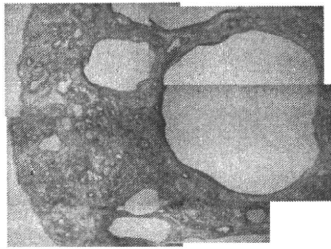


図 42. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。肺組織の深部では 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質の充満を見る。数十 microns 大の好酸性顆粒状物質を含む。肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変が存在すると診断した (HE 染色, x40)。

図 43



Bar=12 mm

図 43. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺下葉。右肺下葉では嚢胞様病変を含む線維化病変が広範に見られる。線維化病変は慢性線維化間質性肺炎と考える (HE 染色, x1)。

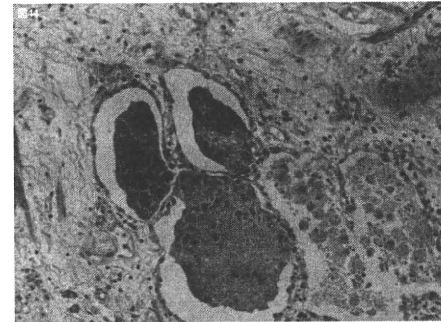


図 44. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺下葉。右肺下葉では嚢胞様病変を含む線維化病変が広範に見られた。線維化病変を免れた末梢気腔内に好酸性顆粒状物質の充満を見る。隣接した末梢気腔には泡沫細胞の集簇を見る。肺胞蛋白症 (PAP) としての肺病変と診断した (HE 染色, x10)。

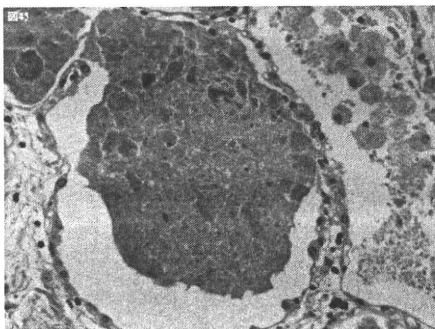


図 45. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺下葉。末梢気腔内に 0.2 microns 大の細顆粒状物質の充満を見る。数十 microns 大の好酸性物質を含む。隣接した末梢気腔に泡沫細胞の集簇を見る。これらは肺胞蛋白症 (PAP) としての肺病変と考える (HE 染色, x40)。

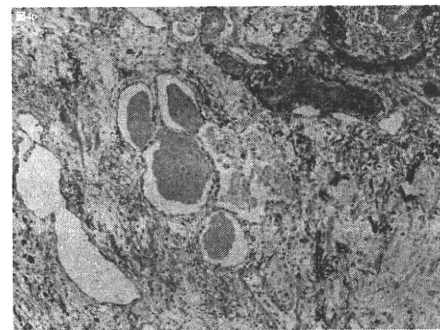


図 46. 先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP)。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺下葉。EvG 弾性線維染色では末梢気腔内の肺胞蛋白症 (PAP) 物質は黄染している。肺胞領域の線維化病変内では既存の弾性線維網は融解消失の傾向である。線維化病変は慢性線維化間質性肺炎の機序と考える (EvG 染色, x4)。

(5) 肺胞蛋白症 (PAP) の気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞診所見

Papanicolau 染色で 0.2 microns 大の細顆粒状物質の集簇を light green に淡染した状態で見える。数十 microns 大の顆粒状物質は light green に濃染して見られる。

図 47-78: 自己免疫性肺胞蛋白症 (PAP) の気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞診所見 (症例 2)

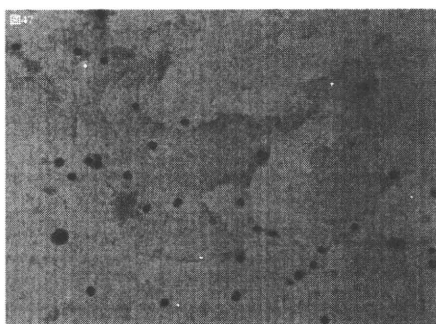


図 47. 自己免疫性肺胞蛋白症 (PAP) の気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞診所見

Papanicolau 染色で light green 好性の 0.2 microns 大の細顆粒状物質を見ます。肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変由来と考える (Papanicolau 染色, x60)。

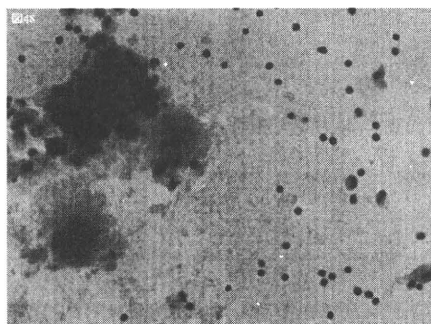


図 48. 自己免疫性肺胞蛋白症 (PAP) の気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞診所見

Papanicolau 染色で核径 3x3 microns- 3x4 microns のリンパ球とともに、0.2 microns 大の light green 好性の細顆粒状物質を多数見ます。細胞径 40x38 microns, 50-35 microns のマクロファージの細胞境界が不明瞭となり、light green 好性の細顆粒状物質に移行する所見を見ます。数十 microns 大の light green 好性の顆粒状物質も見ます。これらが肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変をもつ症例での気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞診所見と考える (Papanicolau 染色, x60)。

(6) 肺胞蛋白症 (PAP) の鑑別診断

肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変としては腫瘍性病変、肉芽腫性病変、好中球あるいは好酸球の浸潤、壊死病変、肺胞壁毛細血管の鬱血、フィブリン析出、炭粉沈着、偏光性物質の沈着を見ない。末梢気腔内の肺病変として水腫性変化、粘液貯留、壊死病変が特に問題となる。水腫性変化と粘液貯留とは末梢気腔内の好酸性物質が 0.2 microns 径の細顆粒状物質から構成されていることから鑑別する。末梢気腔内の壊死病変とは好酸性物質の内部に好中球を見ないこと、好酸性物質が有核細胞の ghost cells から構成されていることを確認して鑑別する (表 1-2: 表 2 は英語版)。

図 49-50: 症例 8. 肺胞蛋白症 (PAP) の鑑別診断

図 49



図 49. 肺胞蛋白症 (PAP) の鑑別診断。末梢気腔内に好酸性物質を見た症例。2 年前からの胸部異常影のため右肺上葉の部分切除が施行された。別の標本には感染症推定の壊死性肉芽腫性病変が観察された。この標本では 4x6 mm の範囲で末梢気腔内に好酸性物質を見ることから肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変との鑑別が問題となった (この標本には肉芽腫性病変を見ない) (HE 染色, x2)。

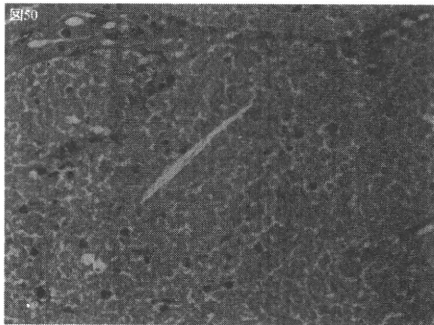


図 50. 肺胞蛋白症 (PAP) の鑑別診断。末梢気腔内に好酸性物質を見た症例。2 年前からの胸部異常影のため右肺上葉の部分切除が施行された。末梢気腔内に好酸性物質を観察した部位の強拡大では末梢気腔内に多数の ghost cells と数個の好中球の浸潤を見る。この視野では 5x80 microns の lipid cleft を見るが、周囲の好酸性物質はマクロファージの大きさに類似した単位の集簇として観察され、ghost cells と判断できたことと好中球の浸潤を見ることから、肺胞蛋白症 (PAP) の肺病変とは区別できた (HE 染色, x40)

文献：

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Engl J Med* 258: 1123-1158, 1958.
2. 泉 孝英、北市正則、長井苑子、西村浩一。病気の生化学(XCVI), 肺胞蛋白症。代謝 21:462-469, 1984.
3. Prakash UBS, Barham SS, Carpenter HA, Marsh HM. Pulmonary alveolar lipoproteinosis: Experience with 34 cases and a review. *Mayo Clinic Proc* 62: 499-518, 1987.
4. 浅本 仁、北市正則、西村浩一、伊藤春海、泉 孝英。わが国における原発性肺胞蛋白症(PAP)—68 症例の臨床的検討一。日胸疾会誌 33: 835-845, 1995.
5. Barrios RJ. Pulmonary alveolar proteinosis. In: *Pulmonary Pathology*, Zamder DS and Farver CF(eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, 2008, p.362-366.
6. 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: 752-756.
7. Green D, Dighe P, Ali NO, Katele GV. Pulmonary alveolar proteinosis complicating chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 46: 1763-1766, 1980.

表 1: 肺胞蛋白症 (PAP) の病理組織学的所見

PAP の基本的な所見：左右肺に肺病変を来たした症例で

(1)末梢気腔内に 0.2 microns 大の弱好酸球細顆粒状物質が充満する。

細顆粒状物質に数十 microns 大の好酸性顆粒状物質が混在する。

数 microns 大の lipid clefts が混在する

(2)末梢気腔内の細顆粒状物質は PAS 染色で陽性所見を示す。

(3)末梢気腔内の細顆粒状物質は免疫染色で Surfactant apoprotein A (SpA)に陽性所見を示す。

PAP に伴うことがある所見：

(1)末梢気腔内に大型泡沫細胞が集積する。細胞質の崩壊過程を示す泡沫細胞を含む。

(2)肺胞領域の間質にリンパ球系細胞浸潤を見る。多くは軽度まで。

(3)間質性線維化病変が存在することがある。稀に線維化病変が著明な症例がある。

PAP の肺病変自体では陰性の所見：

- (1)腫瘍性病変
- (2)肉芽腫性病変
- (3)好中球あるいは好酸球の浸潤
- (4)壊死病変
- (5)肺胞壁毛細血管の鬱血
- (6)フィブリン析出
- (7)炭粉沈着、偏光性物質の沈着

表 2: :Histologic Features of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP)

The patient has bilateral lung disease showing the key histologic features:

- (1)Terminal air spaces are filled with weakly eosinophilic microgranular materials measuring 0.2 microns in association of more eosinophilic macrogranular materials measuring several decades microns and lipid clefts measuring several microns in width
- (2)Intralveolar microgranular materials are positive for PAS stain(purple red to red)
- (3)Intraalveolar microgranular materials are positive for surfactant apoprotein A (SpA) immunostain

Possible histologic associations:

- (1)Intraalveolar aggregation of large foamy cells that may show cytoplasmic degradation
- (2)Interstitial infiltration of lymphoid cells: Minimal to mild
- (3)Interstitial fibrosis: May be present in the chronic stage.

Pertinent negative findings:

- (1)Neoplastic lesion
- (2)Granulomatous lesion
- (3)Infiltration of neutrophils and eosinophils
- (4)Necrosis
- (5)Congestion of alveolar walls
- (6)Fibrination
- (7)Deposition of carbon pigments and birefringent materials

(北市正則、高木理博、清水重喜)

【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のほぼ一致したため(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、いづ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):2679-81,2009.
- 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阻害物質の抽出に成功し、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呈することを確認する^{6,7}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^(注)に照らして証明されたと考えられている。

(注) コッホの 4 原則：ドイツの細菌学者ロベルト・コッホがまとめた、感染症の病原体を特定する際の指針の一つで、以下の通りである。

1. ある一定の病気には一定の微生物が見出されること
2. その微生物を分離できること
3. 分離した微生物を感受性のある動物に感染させて同じ病気を起こせること
4. そしてその病巣部から同じ微生物が分離されること

「微生物」を「物質」へ、「感染」を「投与」と置き換えて、特定の物質が、疾患の病原であると証明する指標として用いた。⁶

1. 自己免疫性肺胞蛋白症患者には、抗 GM-CSF 中和自己抗体が高濃度検出される
2. 抗 GM-CSF 中和自己抗体は分離出来る
3. 分離した抗 GM-CSF 中和自己抗体をカニクイザルに投与すると、肺に同様の組織学的変化を来す
4. 投与したサルから再び抗 GM-CSF 自己抗体を分離できる

[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⁸、 $K_{AV}=20.0\pm 7.5\text{pM}$ 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⁹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¹⁰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自己免疫性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¹¹。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¹²。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¹³。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¹⁴。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¹⁴。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という経路を抑制し、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ない。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¹⁵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¹⁶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¹⁷。

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¹⁶。

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 $\mu\text{g/mL}$ とされている¹⁶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, Chronos 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. Sakagami T, Beck D, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Nakata K, Keller G, Wood RE, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Luisetti M, Davies S, Krischer JP, Brody A, Ryckman F, Trapnell BC. Patient-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in nonhuman primates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul 1;182(1):49-61.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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
12. 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; 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
13. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-235.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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⁽⁶⁾、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

欧米で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⁾。中国の論文報告241例の集計では、男性166例の中央値は44歳、女性75例の中央値は41歳であった⁽⁷⁾。しかしながら、いずれも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⁽⁶⁾。これらの結果から、論文報告されるような中等症／重症例は若年発症であるかもしれない。

4. 性別

欧米で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⁾。中国の論文報告241例の集計では、男女比は2.21：1.0であった⁽⁷⁾。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⁽⁶⁾。

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い⁽⁶⁾。

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⁽⁶⁾。

7. 文献

- 1.deMello DE, Lin Z. Pulmonary alveolar proteinosis: A review. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001;20:413-432.
- 2.Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: Clinical features and outcomes. *Chest* 1998;114:1357-1362.
- 3.Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, Dines DE, Marsh HM. 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;166:215-235.
- 5.Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, 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.
- 6.Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, Soliman A, Bishara H, Zelligson E, Grief J, Mazar A, Perelman M, Vishnizer R, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in israel: Ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999;1:75-78.
- 7.Xu Z, Jing J, Wang H, Xu F, Wang J. Pulmonary alveolar proteinosis in china: A systematic review of 241 cases. *Respirology* 2009;14:761-766.
- 8.Inoue Y, Nakata K, Arai T, Tazawa R, Hamano E, Nukiwa T, Kudo K, Keicho N, Hizawa N, Yamaguchi E, et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in japan. *Respirology* 2006;11 Suppl:S55-60.

(高田俊範)