

みると、評価可能な6名中5名でCT所見は抗体濃度の変化と相関していた。従って治療に関連してその抗体濃度を低下させることが、病態の改善につながる可能性があるとの仮説を置くことは可能である。今後も抗体産生制御の一つの指標として、血清濃度は参考とする意義があると考えられる。

抗CD20抗体であるリツキシマブは、B細胞リンパ腫に加えて、近年自己免疫性疾患における有用性が報告されている。自己免疫性肺胞蛋白症に関して、複数例での使用報告や²⁾、著効例の症例報告がある³⁾。後者において総抗体濃度に変化はないが、中和抗体濃度が著明に低下したと報告されている。今回我々の検討では、総抗体濃度がやや低下した。患者の血清IgG濃度に大きな変化はなかったため、これは新たな自己抗体産生が全体として抑制されたことを示唆する。しかし1例観察であり、患者は極めて重篤な呼吸不全状態であり、今後も症例を重ねて検討する必要がある。

結論

自己免疫性肺胞蛋白症患者において、血清抗GM-CSF抗体濃度の測定は、経過の中で評価する限り有用な情報をもたらすと考えられる。特に種々の治療法の評価の一助となることが期待される。

参考文献

1. Inoue Y, et al., Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 752 - 762.
2. Brescia D, et al., Efficacy of rituximab therapy in pulmonary proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179; A1131.
3. Borie et al., Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. -a case report-

骨髄移植後に発症した肺胞蛋白症の剖検例

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

山口悦郎

はじめに

肺胞蛋白症の成人例の多くが、抗 GM-CSF 抗体による自己免疫性であることが発見され、発症機序や治療法を考える上で大きな足がかりとなっている。加えて特異病態下での本疾患の発症や経過から、新たな視点と手がかりを得る可能性がある。

症例

患者は男性で、29歳で Hodgkin リンパ腫のため化学療法と放射線療法を施行したが、30歳時に再発にて自家末梢血幹細胞移植を施行された。しかし31歳で再々発したため、実兄より同種骨髄幹細胞移植を施行された。その後リンパ腫は寛解を持続していた。

35歳時の10月に湿性咳嗽が出現し、某大病院にて特発性肺胞蛋白症と診断された。翌年1月に左全肺洗浄が、2月に右全肺洗浄が施行され、すりガラス影の改善を認めるものの呼吸状態不変であった。その後呼吸状態が悪化し、GM-CSF 吸入療法も含めた治療目的で、7月に当科紹介となった。

同年9月から GM-CSF 吸入療法導入目的に入院した。入院時、身長 173cm、体重 56kg、BMI 18.7 と、るい瘦傾向であった。呼吸数 25/分。VC 0.93 l (22.9%)、FEV₁ 0.72 l (35%)、FEV₁/FVC 80.9%。室内気での動脈血ガス分析では、pH 7.374、PaO₂ 55.0 Torr、PaCO₂ 53.4 Torr、HCO₃⁻ 30.5 mEq、SaO₂ 89.1%、A-aDO₂ 28.3 Torr で、血清 KL-6 は 2,670 U/ml であった。

2009年9月より GM-CSF (Amoytop) 150 μg/日の吸入療法を開始した。しかし、同年10月に左側気胸を発症し、一時的に改善したがその

後両側気胸となり、呼吸不全が進行した。同年12月からリツキシマブの静注も行ったが、翌年1月に死亡した。

剖検結果

剖検時、両側に胸水を認め、右肺 320 g、左肺 240 g で、いずれも硬く高度に萎縮していた。気腫性嚢胞は認めず、気胸の原因となるような気漏部位は確認されなかった。上葉はかろうじて含気が保たれていたが、中下肺葉はほとんど含気が無かった。断面は黄色粗像で、黄色粒状物が細気道を埋めるかのように多数分布していた。中下葉を中心に PAS 陽性の好酸性物質が肺胞内に充満していた。その他一部で生細胞とその壊死残骸や泡沫細胞、コレステロール空隙を認めた。マッソントリクローム染色では、肺胞構造を残したままでの広汎な線維化が確認された。

考案

本例はリンパ腫に対する治療として、化学放射線療法に加えて2度の骨髄移植を受け、その後発症した。その間に donor 由来の B 細胞がどのような影響を受け、抗 GM-CSF 抗体を産生するにいたったかが極めて興味深い。これまで骨髄移植後に肺胞蛋白症を発症した例の報告は、1報あるが、その詳細は提示されておらず本例のような自己免疫性であるのか、血液疾患自体に続発したのか不明である¹⁾。またごく最近では同種末梢血幹細胞移植後の発症例の報告があるが、同様に自己抗体は測定されていない²⁾。本例の場合、自己抗体を産生する B 細胞クローンが、どのように生まれたかを推定することは、広く自己免疫疾患の発症の根幹にかかわる課題

であり、非常に興味深い。

結論

同種骨髄移植後に自己免疫性肺胞蛋白症を発症した初例を報告した。発症機序とそれを踏まえた治療戦略を考える上で貴重な例である。

参考文献

1. Sharma S, et al., Pulmonary complications in blood and marrow transplant recipients: Autopsy findings. CHEST 2005, 128: 1385-92.
2. J Pidala J, et al., Pulmonary alveolar proteinosis following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2011, 10 January.

間質性肺疾患における surfactant protein C 遺伝子変異の特徴

東京医科大学内科学第一講座（呼吸器内科）

瀬戸口靖弘

はじめに

家族性間質性肺炎の中に surfactant protein C (SP-C) 遺伝子変異が、また ATP-A3 (ATP-binding cassette A3) 遺伝子変異が小児間質性肺炎と肺胞蛋白症の中に同定されることが欧米で報告されてきた⁽¹⁾⁽²⁾。これらの知見を基に本邦に於ける成人発症 特発性間質性肺炎と家族性間質性肺炎について SP-C 遺伝子変異の検索を行ってきたが、遺伝子多型以外に変異は同定されなかった。この中で exon5 の N186S 遺伝子多型は、孤発性間質性肺炎（非家族性間質性肺炎）の発症との関連性が示唆された⁽³⁾。これまで家族性間質性肺炎や特発性小児間質性肺炎における SP-C 遺伝子や ABC-A3 遺伝子の変異を調べる過程で肺胞蛋白症の合併を経験した。本研究では、SP-C 遺伝子変異からみた肺胞蛋白症の出現頻度を検討してみた。この研究を日本全国まで拡げ、また、成人のみならず小児まで拡大して2010年12月までに実施した SP-C 遺伝子解析、臨床的特徴についてについて報告する。

対象と方法

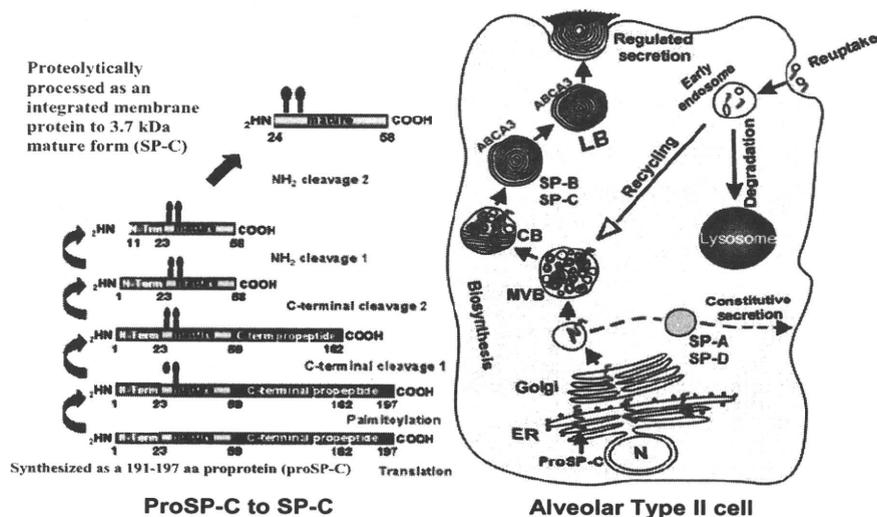
2010年12月までに家族性間質性肺炎27症例、特発性間質性肺炎65症例が集積された。追加された症例について SP-C 遺伝子変異を末梢白血球抽出 DNA を基に調べた。診断は、血清中 KL-6、SP-A、SP-D、胸部 CT 写真、可能な症例については BALF 中サーファクタント解析、VATS による肺組織の病理学的検索を行った。

本研究は東京医科大学倫理委員会の承認を基に各被験者、或いは被験者の両親の同意のもとに実施した。

結果と考察

家族性並びに特発性間質性肺炎症例において SP-C 遺伝子変異は97症例中17症例(17.5%)に認められた。家族性間質性肺炎症例、特発性間質性肺炎症例いずれにおいても18.5%に変異を認めた。家族性間質性肺炎における SP-C 遺伝子変異では、成人発症例12% 小児発症100%であり画像、病理学的にも UIP、NSIP パターンを示し、肺胞蛋白症は存在しなかった。特発性間質性肺炎における SP-C 遺伝子変異では、成人発症例には同定されず、小児発症例には36%同定された。遺伝子変異を認めた症例は、画像では斑状影あるいは、非区域性的の GGO を認め、病理所見を得られたものでは NSIP、DIP パターンを示し、その約△○%が肺胞蛋白症を合併し、その症例の SP-C 遺伝子変異は、exon2、exon3 に集中している傾向をしめした(表1)。SP-C 遺伝子 Exon3 変異の発現ベクターを作成し、変異 SP-C 蛋白の細胞内局在をしらべると early endosome に認められることから再吸収過程の異常が肺胞蛋白症の形成に関わっていることが推測された(図1)。また、SP-C 遺伝子変異のない症例にも肺胞蛋白症を認める例も認められた。Noggee らが ATP-binding cassette A3 (ABCA3) 遺伝子変異を呈した症例にも肺胞蛋白症をしめした症例が存在することを報告していることを考え合わせると SP-C 遺伝子変異のない肺胞蛋白症症例の中に ABCA3 遺伝子変異や GM-CSF 受容体遺伝子変異が存在している可能性があると考えられ、今後探索が必要かもしれない。以上の点から遺伝子変異を原因とする肺胞蛋白症を先天性肺胞蛋白症と仮定すると現在のところ

Biosynthesis of SP-C and metabolism



(図 1)

(表 1)

Frequency of patients with SP-C gene mutation (2010 Dec)

	No. of patient with SP-C gene mutation	Location of mutation	Diagnosis
Familial IP (n=27)	5/27 (18.5%)		
Adult onset-IP (n=25)	3/25 (12%)	Exon3 (BRICHOS)	UIP
Infant onset-IP (n=2)	2/2 (100%)	Exon3 (BRICHOS)	UIP
Sporadic IP (n=65)	12/65 (18.5%)		Infantでexon2 exon3の double mutations 1例
Adult-onset IP (n=32)	0/32 (0%)		
Infant onset-IP (n=33)	12/33 (36%)	Exon2 (n=7) Exon3 (n=4) Deletion of Exon4 Exon5 (n=1)	NSIP, DIP with PAP DIP with PAP DIP

SP-C 遺伝子変異、ABCA3 遺伝子変異、GM-CSF 受容体変異がこれにあたりと考えられる。治療に関しては、それぞれの遺伝子変異による II 型

肺胞上皮細胞、肺泡マクロファージの機能異常の解析に基づくものや細胞移植療法等の開発が期待される。

結論

SP-CやABC-A3遺伝子変異により発症する肺胞蛋白症があること示した。またSP-CやABCA3遺伝子変異のすべてが肺胞蛋白症発症に結びつくのではなく変異の型が関連し、肺サーファクタントの産生分泌に関わる肺胞II型上皮細胞の機能異常に由来する可能性を明らかにした。

謝辞

症例紹介施設

足利日赤病院小児科

岩手医科大学NICU

磐田市民病院小児科

宇都宮済生会病院呼吸器内科

宇部山口医療センター呼吸器内科

江別市民病院小児科

大分県立病院小児科

神奈川県立循環呼吸器センター呼吸器内科

聖マリア病院母子総合医療センター 新生児科

聖マリアンナ医科大学小児科

磐田市立総合病院小児科

大阪大学医学部小児科

京都大学医学部小児科

京都府立医科大学病院小児科

京都医療センター小児科

岸和田市立病院小児科

岐阜県立医療センター小児科

慶応大学医学部呼吸器内科

九州大学医学部呼吸器内科

小諸厚生病院小児科

国立病院機構成育医療センター

国立西埼玉病院小児科

札幌医科大学第三内科

信州大学医学部小児科

順天堂大学医学部呼吸器内科

多摩南部病院内科

坪井病院内科

東北大学医学部小児科

東北大学医学部呼吸器内科

東京医科大学病院NICU

虎ノ門病院呼吸器内科

徳島大学医学部小児科

豊橋市民病院小児科

名古屋掖済会病院小児科

名古屋第一日赤病院小児科

西埼玉中央病院小児科

日本医科大学 第四内科

八戸市民病院小児科

広島大学大学院分子内科

平塚市民病院小児科

姫路赤十字病院小児科

藤沢市民病院小児科

福岡東病院小児科

福岡徳州会病院小児科

横浜市立大学小児科

淀川キリスト教病院小児科

琉球大学医学部小児科

参考文献

1. Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett J. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 344:573-579, 2001.
2. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert S, Whitsett J, Dean M. ABCA3 gene mutation in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 350:1296-1303, 2004.
3. Setoguchi Y, Ikeda T, Fukuchi Y. Clinical feature and genetic analysis of surfactant protein C in adult-onset familial interstitial pneumonia. *Respirology* 11:S41-S45, 2006.

全肺洗浄にて加療した自己免疫性肺胞蛋白症 6 症例の長期臨床経過と抗 GM-CSF 自己抗体価の推移との関連に関する研究

東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科¹、
 獨協医科大学越谷病院呼吸内科²、
 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター³
 一和多俊男¹、赤坂圭一²、中田 光³

はじめに

自己免疫性肺胞蛋白症 (aPAP; Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis) は、抗 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 中和自己抗体により肺胞マクロファージの肺局所における終末分化が障害されるためにサーファクタント分解能が低下する結果、肺胞内にリポ蛋白質が集積して発症する¹⁾。

aPAPは、Seymourら²⁾ は303例中24例 (7.9%)、Inoueら³⁾ は症状を有する本邦105例中32例 (30.4%) が自然軽快すると報告しているが、自然軽快しないaPAPは主にwhole lung lavage

(WLL) により治療されている。WLLの効果は、肺胞内に蓄積したリポ蛋白質の除去といった物理学機序とともに、抗GM-CSF抗体や免疫学的効果を持つ細胞 (II型肺胞上皮やマクロファージ) の除去といった免疫学的機序の関与も推測されている²⁾。aPAPに対するWLLの効果は、30~40%症例は1回のみWLLで軽快するが、60~70%の症例は6~12ヶ月後に再施行が必要となる⁴⁾。また初回WLL施行後の経過については、3年間以上再発しなかった症例が20%未満であったとの報告²⁾ から、7年後の再燃率が30%以下であったとの報告⁵⁾ まで多様である。

aPAPにおける血清パラメーターは、KL-6・SP-A・SP-B・CEA・LDHは重症度と相関関係を認めるが、抗GM-CSF自己抗体価は重症度とは相関しないため病勢マーカーとして有用ではないと考えられている⁶⁾。今回我々は、WLLを施行後5年間以上観察したaPAP 6例における臨床

Table 1 Clinical characteristics of 6 patients with aPAP

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age(yr)	47	56	49	52	56	34
Sex	Male	Male	Male	Male	Male	Male
Period from onset to 1st WLL (month)	9	2	1.5	31	7.5	10.5
Observation Period (month)	247	200	127	99	75	67
Smoking status (smoking index)	Curret smoker (540)	Curret smoker (720)	Curret smoker (580)	Curret smoker (640)	Ex-smoker (320)	Curret smoker (280)
Occupation	Driver	Driver	Worker in freezer	Banker	Driver	Plasterer
Symptoms	Dyspnea	Dyspnea	Dyspnea	Dyspnea	Dyspnea	Cough
		Cough	Cough	Cough	Cough	
fine crackles	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Methods of Diagnosis	TBLB BAL	TBLB BAL	TBLB BAL	TBLB BAL	TBLB BAL	TBLB BAL

経過と抗GM-CSF自己抗体価と、病勢マーカーとして有用なKL-6の推移と提示し、抗GM-CSF自己抗体価と長期予後との関連性について検討した。

対象と方法

対象は、獨協医科大学越谷病院呼吸器内科でWLLを施行し、初回WLL後5年間以上観察し得たaPAP6例である。対象は全例男性で、初診時の平均年齢は49.0±8.2 (34~56) 歳、発症 (検診発見) から初回WLLまでの期間は16.3±12.8 (1.5~31) 月であった。症例4は他医療機関でPAPと診断され、気管支鏡下区域洗浄で加療された後にWLL施行目的紹介となったが、他の5症例は獨協医科大学越谷病院でのWLLが初回治療であった。初診後からの観察期間は平均135.8±72.6 (67~247) 月であった (Table 1)。

Table 2 Serum biomarkers of 6 patients with aPAP

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
GM-CSF Ab ($\mu\text{g/ml}$)	39.5(11yr)	3.1(8yr)	8.4(11yr)	28.0	44.9(9m)	39.8
Hg(g/dl)	17.7	12.4	15.2	14.6	16.0	16.5
LDH(U/ml)	1171	519	663	326	1458	533
CEA(ng/ml)	29.0	3.4	2.2	2.4	15.8	5.5
KL-6(U/ml)	1490(2yr)	1450(7yr)	24200	6100	>9000	5450
SP-D(ng/ml)	371(11yr)	181(8yr)	220	236	1680	325
T-Ch(mg/ml)	254	140	241	229	268	225
TG(mg/ml)	208	334	334	543	137	198
ESR(1hr)	3	8	17	5	28	3

* () Period from 1st WLL to measurement

抗 GM-CSF 自己抗体価は、症例 4、5 以外の症例は WLL 施行後に測定したデータで平均 $25.5 \pm 17.1 (\mu\text{g/ml})$ であった。LDH は平均 $754.2 \pm 459.2 (\text{U/ml})$ 、CEA 平均は $12.9 \pm 11.2 (\text{ng/ml})$ で、KL-6 と SP-D は症例 1、2 は WLL 施行後に測定したデータであるが、それぞれ平均 $7481.7 \pm 8710.3 (\text{U/ml})$ 、平均 $480.7 \pm 590.6 (\text{ng/ml})$ であった。(Table 2)

大気下の動脈血液分析は、 PaO_2 41.3 ± 27.2 (46.0–77.8) Torr、 PaCO_2 48.4 ± 18.8 (34.3–44.8) Torr で、呼吸機能検査は、%VC 92.5 ± 19.4 (74.0–120.9) %、 FEV_1/FVC 88.2 ± 2.4 (79.5–112.5) %、%DLco 63.6 ± 23.4 (35.8–101.9) % であった (Table 3)。

なお、血清抗 GM-CSF 自己抗体価は、凍結した血漿を新潟大学に郵送して ELISA 法に測定した⁷⁾。

また、本研究は、獨協医科大学越谷病院倫理委員会において承認された。

Table 3 Arterial BGA and PFTs of 6 patients with aPAP

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
pH	7.382	7.397	7.437	7.401	7.451	7.411
PaO_2 (Torr)	46.0	62.0	67.7	77.8	57.5	66.3
PaCO_2 (Torr)	37.2	38.9	36.8	44.8	34.3	39.7
VC(L)	2.66	2.93	3.81	3.42	2.65	5.14
VC, % predicted	74.0	85.2	103.5	94.2	79.1	120.9
FEV_1 (L)	2.88	2.42	3.14	2.40	2.26	4.51
FEV_1/FVC (%)	97.6	90.0	101.3	79.5	88.6	112.5
DLco (ml/min/mmHg)	NE	15.59	11.30	23.31	6.15	23.39
DLco, % predicted	NE	80.4	52.9	101.9	35.8	85.5

結果

1. 臨床経過と血清抗 GM-CSF 自己抗体価の推移 (Table 4、Fig. 1,2)

症例 1 は、初回 WLL は低酸素血症が高度であったため ECMO を併用し、1991 年に左右 2 回ずつ WLL を行った。1994 年再増悪したため WLL を行い、両側上肺野に GGO が残存し、2000 年以降測定した KL-6 値は 1500U/ml で推移したが画像上は増悪傾向は認めなかった。しかし、2009 年に胃ガンにて胃全摘出術を施行し、誤嚥などの aPAP 以外の因子が関与して画像上増悪傾向を認めたが、2010 年に測定した抗 GM-CSF 自己抗体価と KL-6 値の低下傾向を認める。

症例 2 は、左右 1 回の WLL のみで寛解し、2002 年以降抗 GM-CSF 自己抗体価は $1.2 \sim 3.9 \mu\text{g/ml}$ 、KL-6 値は $500 \sim 1000 \text{U/ml}$ で推移している。しかし、胸部レントゲンおよび CT 上、GGO や線維化を示唆する陰影を認めない。

Table 4 WLL (frequency, date, side) and disease progression of 6 patients with aPAP

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Total WLL Frequency	6	2	2	8	6	6
Date/side of WLL	1, 91.4.17 R 2, 91.5.20 L 3, 91.6.3 L 4, 91.6.17 R 5, 94.7.14 L 6, 94.7.28 R	1, 94.7.7 L 2, 94.7.14 R	1, 99.12.8 L 2, 00.1.5 R	1, 02.10.1 R 2, 02.10.8 L 3, 05.1.13 R 4, 05.1.20 L 5, 05.12.1 R 6, 05.12.8 L 7, 08.1.29 L 8, 08.2.8 R	1, 04.3.2 L 2, 04.3.9 R 3, 04.5.11 L 4, 04.5.18 R 5, 05.5.16 L 6, 05.5.23 R	1, 06.3.9 R 2, 06.3.16 L 3, 07.10.9 L 4, 07.10.16 R 5, 09.4.14 L 6, 09.5.14 R
Disease progression	Condition gradually improved after last WLL, though Chest X-P & CT revealed slight GGO.	Condition gradually improved after last WLL and Chest X-P & CT didn't reveal GGO.	Condition gradually improved after last WLL and Chest X-P & CT didn't reveal GGO.	Condition gradually improved after last WLL and Chest X-P & CT didn't reveal GGO.	Condition gradually improved after last WLL and Chest X-P & CT didn't reveal GGO.	Condition didn't change after last WLL, and Chest X-P & CT revealed GGO.

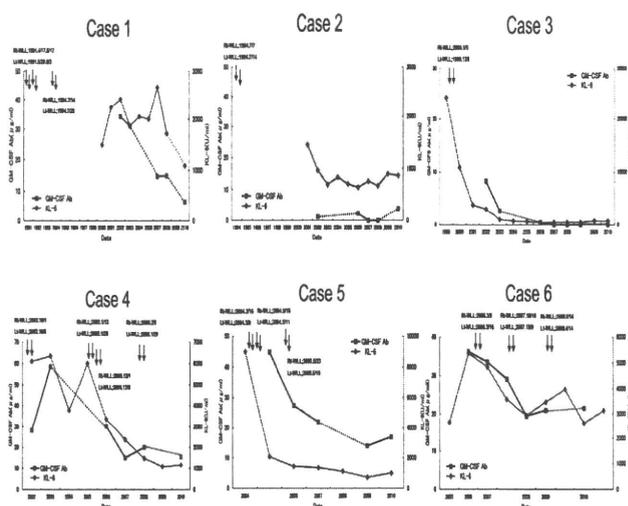


Fig.1 Clinical course since first medical examination

症例 3 は、左右 1 回の WLL のみで寛解し、WLL 施行 3 年目の 2002 年に測定した抗 GM-CSF 自己抗体価は $8.357 \mu\text{g/ml}$ と高値であったが、4 年以降は漸減して 2007 以降は検出されなくなった。KL-6 値も漸減して正常となり、胸部レントゲンおよび CT では GGO を認めない。

症例 4 は、2002 年に第 1 回目の WLL を施行し、2005 年まで左右 3 回ずつ WLL を施行した。その間、KL-6 値は $4000 \sim 6000 \text{U/ml}$ で推移し、画像上も GGO が残存し改善傾向を認めなかった。2006 年以降、KL-6 値は抗 GM-CSF 自己抗体価とともに漸減し、画像上も改善傾向を認め経過良好であった。しかし、患者本人の希望により 2008 年に WLL を施行した。

症例 5 は、2004 年に左右 2 回、2005 年に左右 1 回ずつ WLL 施行し、KL-6 値は抗 GM-CSF 自己抗体価は漸減した。2008 年以降、KL-6 値は 1000U/ml 前後、抗 GM-CSF 自己抗体価は $15 \mu\text{g/ml}$ 前後で推移しているが、胸部レントゲンおよび CT では GGO を認めない。

症例 6 は、2006 年、2007 年と 2009 年に左右 1 回ずつ WLL を施行した。KL-6 値は $2500 \sim$

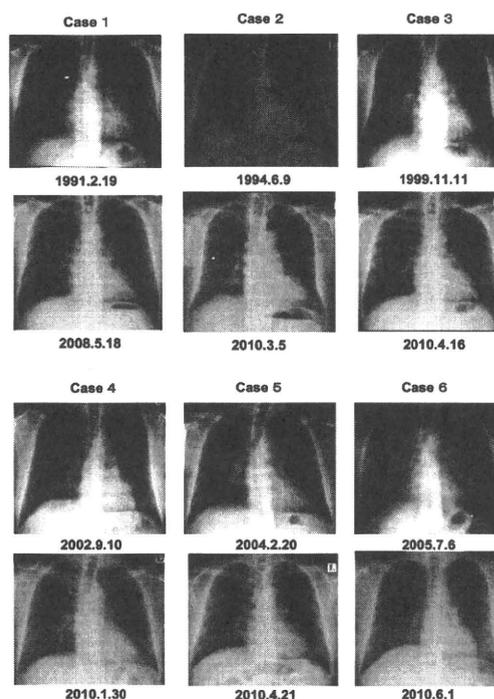


Fig.2 Chest X-ray films before first WLL (upper) and last Chest X-ray films (under) of 6 patients with aPAP

***The last X-ray film of case 1 was taken before total gastrectomy**

4000U/ml、抗 GM-CSF 自己抗体価は 20 μ g/ml 前後で推移し、胸部レントゲンおよび CT では GGO が残存しているが著しい変化を認めない。

以上の 6 症例の臨床経過と抗 GM-CSF 自己抗体価の関連性は、観察期間が最も短期間の症例 6 を除いて、他の 5 症例は抗 GM-CSF 自己抗体価が減少傾向にともなう自覚症状、病勢マーカーと画像所見の改善傾向を認める。一方、症例 6 は KL-6 値が高値で画像上も GGO が残存し、咳などの自覚症状が持続している。

2. 左右 1 回に WLL により寛解した症例と非寛解症例の比較 (Table 5)

左右各 1 回の WLL によって寛解した 2 症例と寛解しなかった 4 症例を比較すると、非寛解例は発症から初回 WLL までの期間が長く、血清 LDH と CEA 値が高い傾向を認めたが、両者に血液ガス・呼吸機能検査では大きな差異を認めなかった。また、左右各 1 回の WLL によって寛解した 2 症例は、WLL 前に抗 GM-CSF 自己抗体価を測定できなかったため、その関与は不明である。

考案

aPAP における無治療で自然に軽快する頻度は報告によって異なっており、一般に有症状症例の病勢は 45%が安定、30%が軽快、25%が増悪し、罹病期間が長い程、進行性である考えられている⁴⁾。また、aPAP の 30~40%症例は 1 回のみ WLL で軽快するが、60~70%の症例は 6~12 ヶ月後に再施行が必要となり、PAP に対して行われる WLL は平均 2 回 (1~22 回) で、フォローアップ期間に比例して WLL 施行回数が増加する²⁾。WLL の適応基準の 1 つとして、組織学的に PAP の診断が確定して、1) PaO₂<65Torr、2) A-aDO₂≥40Torr、3) シヤント率>10-12%、4) 労作時、安静時に重篤な呼吸困難、低酸素血症の 4 項目のうち 1 項目を満たすことが報告されて

Table 5 Comparison between cases of complete remission and non-complete remission by first WL

Case No.	Complete Remission		Non Complete Remission				mean±SD		
	2	3	1	4	5	6			
Age (yr)	56	49	52.5±4.9		47	52	56	34	47.3±9.6
Period from onset to 1st WLL (month)	2	1.5	1.75		9	31	7.5	10.5	15.0±11.1
GM-CSF Ab level (μ g/ml)	NE	NE			28.0	44.9	39.8		37.6±8.7
LDH (U/ml)	519	863	591±102		1171	326	1458	533	872±531
CEA (ng/ml)	3.4	2.2	2.8±0.8		29	2.4	15.8	5.5	13.2±12.0
KL-6 (U/ml)		24200	24200			6100	>9000	2850	5917±3179
T-Ch (mg/ml)	140	241	190.5±71.4		254	228	188	225	218.8±36.2
TG (mg/ml)	311	334	322.5±16.2		208	543	137	198	271.5±183.7
PaO ₂ (Torr)	62	67.7	64.9±4.0		46	77.8	57.5	39.7	55.3±16.7
%VC (%)	85.2	103.5	94.3±13.0		74.0	94.2	79.1	120.9	92.1±21.1
%DLco (%)	80.4	52.9	66.8±19.4		NE	101.9	35.8	85.5	74.4±34.4
Complication						Asthma			

いる⁴⁾。また、WLL 効果基準は確立されていないが、84%の症例で有意に有効であり、WLL の平均有効期間は 15 ヶ月で、WLL 施行後 3 年間に PAP の再燃徴候を認めない症例は 20%未満である²⁾。PAP に対する WLL の有効性は、性別・病変部位・有症状期間・喫煙、診断から WLL までの期間・A-aDO₂・血清 LDH 値などから予測することはできず、若年者ほど有効性が低下する (20 歳以下 ; 58%、21-39 歳 ; 84%、40 歳以上 ; 90%、P=0.03) と報告されている²⁾。

KL-6・CEA・SP-A・SP-B・LDH などのバイオマーカーは、aPAP の重症度や呼吸機能と相関して病勢マーカーとして有用である。一方、抗 GM-CSF 自己抗体価は aPAP の診断には有効であるが、重症度を反映しないために病勢マーカーとして有用ではない³⁾。aPAP は、抗 GM-CSF 中和自己抗体により肺胞マクロファージの肺局所における分化が障害され、サーファクタント分解能が低下するためにサーファクタントが蓄積する¹⁾。抗 GM-CSF 自己抗体価が重症度と相

関しない理由としては、抗 GM-CSF 自己抗体価が抗 GM-CSF 中和抗体量と非中和抗体量の両者を反映しているため、抗 GM-CSF 自己抗体価が必ずしも GM-CSF 中和能を反映せず、GM-CSF 中和能の定量化が病勢マーカーとなる可能性がある⁸⁾。

抗 GM-CSF 自己抗体価は、横断的疫学調査³⁾や GM-CSF 吸入療法 6 コース (24 週間) における検討⁸⁾において、重症度や KL-6・SP-A・SP-B・CEA・LDH などの病勢マーカーはと相関関係を認めなかった。一方、WLL を施行後 5 年間以上観察した aPAP 症例の長期臨床経過と抗 GM-CSF 自己抗体価との関連性について検討した報告はなされていない。今回検討した観察期間が最も短期間 (67 ヶ月) であった症例 6 を除いて、他の 5 症例は抗 GM-CSF 自己抗体価の減少傾向にともなって、自覚症状、病勢マーカーと画像所見の改善傾向を認めた。

結論

抗 GM-CSF 自己抗体価は aPAP の診断のほか、今回の検討から aPAP 症例を長期間フォローアップする上で、1) 長期病勢、2) 治療の施行のタイミング、3) 治癒を判断する上で有用なマーカーであることが示唆された。

参考文献

1. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349:2527-2539
2. Seymour JF, Presneil JJ. Pulmonary Alveolar Proteinosis Progress in the First 44 Years *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35
3. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R. et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 752 - 762
4. Chan E & King TEJ. Diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis in adults. *Up to Date* 2009; 17.1
5. Beccaria M, Luisetti G, Corsico A. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526-531
6. 中田光、井上義一、高田俊範他；わが国の aPAP の病勢、予後、GM-CSF 吸入療法の UP-to-date 分子呼吸器病 2007 11: 72-74
7. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 658-662
8. 大橋和政、金澤裕子、渡辺雅人他；aPAP の血清 GM-CSF 中和能と病勢との相関解析 分子呼吸器病 2007 11: 68-71

肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入治療の予後調査

研究分担者 田澤 立之 新潟大学生命科学医療センター

高田俊範、新井徹、笠原靖紀、寺田正樹、放生雅章、根井貴仁、中山秀章、元井奈都紀、浦野眞也、江田良輔、横場雅典、田中直彦、土橋佳子、南須原康之、審良正則、海老名雅仁、山口悦郎、井上義一、中田光 日本稀少肺疾患コンソーシアム

はじめに

GM-CSF 吸入治療は、自己免疫性肺胞蛋白症に対する新しい治療法として、注目されている。我々は先に、全国多施設第Ⅱ相の臨床研究で本治療を受けた患者のおよそ 60-70%がこの治療に反応し、酸素化の改善、血清マーカーの改善、CT 所見の改善をみたことを報告した⁽¹⁾。

上記の研究では、治療完遂例 35 例に対して終了後 1 年までの経過観察により、遅発性の有害事象はみられず、29 例で追加治療が必要なく、本治療の効果が持続的なことが示された。そこで、さらに 1 年経過後の予後の調査を行い、あわせて追加治療を要した患者群と要しなかった患者群での臨床所見での差異をあきらかにするため本研究を行った。

対象と方法

GM-CSF 吸入治療 (250 μ g/日吸入 8 日間+休薬 6 日間 6 サイクル→125 μ g/日吸入 4 日間+休薬 10 日間の 6 サイクル) の治療を受けた抗 GM-CSF 抗体陽性の 35 例の自己免疫性肺胞蛋白症患者の各施設の担当医に、予後調査表を配布して、追加治療の有無、および、治療後 6 か月ごとの重症度を記載していただき、回収して解析を行った。治療終了後 3 年以内に追加治療を要した群 (再治療群) と無治療のまま経過しえた群 (無治療群) とに分け、各患者 GMCSF 吸入治療中の臨床徴候、呼吸機能検査、画像検査、血算、血清学的検査所見の比較解析を行った。再治療群・無治療群群での評価項目の比率の差

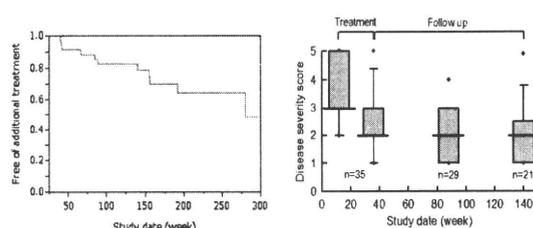


図1: 追加治療に入るまでの期間のKaplan-Meier曲線(左)と、観察期間2年までの重症度の変化(右)。2年以上の経過を追跡できた例は27例で、追加治療を受けた例は11例で、うち10例が治療後3年以内に追加治療をうけていた。

の検定にはカイ 2 乗検定が用いられた。正規分布に沿った分布のデータの比較には対応のある t 検定が用いられた。ノンパラメトリックなデータの比較には Wilcoxon の符号付順位検定が用いられた。群間比較には、対応のない t 検定と Wilcoxon の順位和検定が用いられた。解析は JMP ソフトウェア (Version 8.0.2) を用いて行った。

結果

治療終了後 1 年までの経過観察所見は全例で得られ、2 年までの重症度に関する所見は 27 例で得られた。遅発性の重篤な有害事象はみられなかった。治療後 2 年目まで、無治療群の重症度は、治療終了直後と同レベルの重症度を維持していた (図 1)。追加治療を要した例は 11 例で、このうち 10 例が治療終了後 3 年までに追加治療を要した。

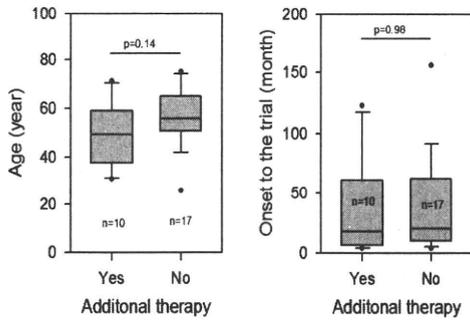


図2: 治療後3年以内に追加治療を受けた群(Yes, 再治療群)と治療後3年間追加治療をうけずに観察できた群(No, 無治療群)との間で臨床徴候に有意差はみられなかった。年齢は再治療群のほうが若い傾向がみられた。

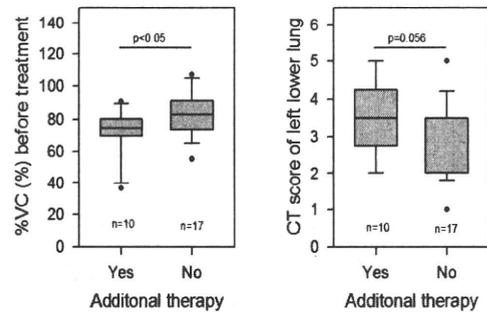


図3: 再治療群では、無治療群に比べて、治療前の%VCが低かった。また治療前の左下肺野のCTスコアが再治療群で高い傾向がみられた。

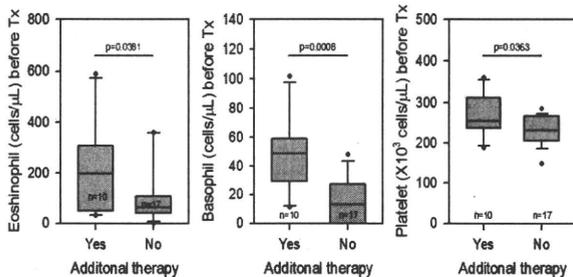


図4: 再治療群では、無治療群に比べて、好酸球数、好塩基球数、血小板数が有意に多かった。

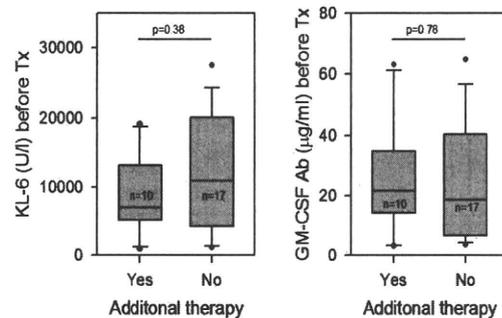


図5: LDH, KL-6, CEA, SP-A, SP-D等の血清マーカーやGM-CSF抗体については、再治療群と無治療群で有意差はなかった。

再治療群は無治療群との比較では、再治療群でやや年齢が低い傾向がみられたが、性別、喫煙歴、粉塵曝露歴、臨床徴候などで差異はみられなかった(図2)。

呼吸機能については、動脈血ガス分析所見では差はみられなかったが、治療前の%VCが再治療群で有意に低かった。画像所見では、左下肺野のCTスコアが、再治療群で高い傾向がみられた(図3)。

血液検査所見では、白血球数、ヘモグロビン濃度に差はみられなかったが、再治療群で、好酸球数、好塩基球数、血小板数が高かった(図4)。LDH、KL-6、CEA、SP-A、SP-D等の血清マーカーについては、再治療

群・無治療群間で差はなく、血清GM-CSF抗体についても同様であった(図5)。オプションで行われていた気管支肺胞洗浄液の解析については、再治療群で3例、無治療群で11例が行われており、例数は少ないが、再治療群では肺泡マクロファージ分画が低く、リンパ球分画が高かった(図6)。

考案

全例でGM-CSF吸入治療終了後2年が経過しているが、これまで重篤な遅発性の有害事象はみられず、追跡しえた27例のうち3年後の追加治療例は10例で、本治療が、安全で、治療効果が持続することが示された。

今回の検討から、サーファクタントや気道上皮細胞由来の血清マーカーでは再治療群を予測することか難しいことが示唆された。GM-CSF抗体価も再治療群・無治療群間で差がなく、これまでに明らかにされている病勢と無関係な面が本研究でも確認された。逆に肺機能や画像検査から、再治療の必要性を予測できる可能性が示唆された。サーファクタント物質の肺内での分布と酸素化の関係や、吸入の効果の機序についての検討は本治療の有効性をさらに広げるために不可欠と考えられる。

結論

肺胞蛋白症患者のGM-CSF吸入治療の長期予後について調査をし、27例で、治療終了後2年までの重症度を確認しえた。重篤な遅発性の有害事象は見られず、治療終了後3年までに追加療法を要した例は27例中10例であった。追加治療を受けた群では、%VCが低く、左下肺野のCTスコアが高い傾向があつて、血液中の好塩基球や好酸球が多く、予後を予測する因子として、また本疾患の病態理解に示唆を与える所見として重要と考えられた。さらに調査を進めてこれら結果の確認を図りたい。

謝辞

GM-CSF吸入治療研究についてご指導ご協力をいただいた日本稀少肺疾患コンソーシアムの先生方に深く感謝申し上げます。

参考文献

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

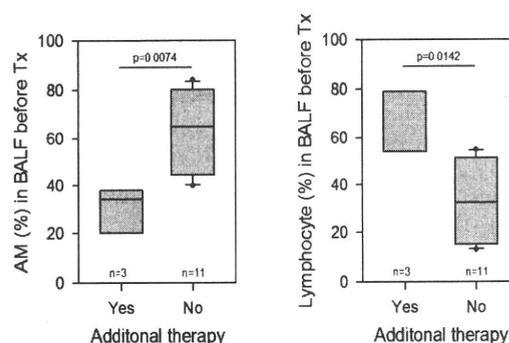


図6: 気管支肺胞洗浄液を解析できた例は、再治療群3例、無治療群11例と少ないが再治療群では、無治療群に比べ、肺胞マクロファージが少なく、リンパ球が多かった。

granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 181:1345-1354, 2010.

続発性肺胞蛋白症 (secondary pulmonary alveolar proteinosis: SPAP) の臨床的特徴 —本邦生前診断例と海外報告例との比較も含む—

杏林大学医学部第一内科学

石井 晴之

はじめに

稀少肺疾患である肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis: PAP)は現在、抗 GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) 抗体の存在により、抗体陽性例を自己免疫性(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: APAP)、抗体陰性で基礎疾患を有する症例を続発性(secondary PAP: SPAP)、抗体陰性かつ基礎疾患をみとめない症例を分類不能(unclassified PAP)と分類している¹⁾。SPAPはAPAPの約10%の症例数と少数のため、いままで集学的研究が行われてなく症例報告のみであった。しかし診断に苦慮し生前診断できないSPAP症例もみられ臨床的特徴を明確にしていくことは重要である。

対象と方法

1999年以降に本邦にて生前診断されたSPAP40例の臨床情報を横断的研究するため、SPAP診断時の臨床像、画像・検査所見、そして診断後の予後を検討した。また海外報告例SPAP57例の臨床情報、そして本邦の自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)223例との臨床的特徴を比較検討した。海外報告例は1958年～1966年まではIndex Medicus、1966年以降はMedlineから“alveolar proteinosis”, “alveolar lipoproteinosis” or “pulmonary alveolar proteinosis”の検索にて生前診断された報告を調査した。本邦例に関しては厚生労働省の疫学研究指針²⁾に基づき連結不可能匿名化した情報を主治医の同意を得て調査した。

結果 (Table 1)

本邦にて1999年から2009年3月までに抗GM-CSF抗体測定され病理学的に生前診断されている肺胞蛋白症は404例で、223例がAPAP、40例がSPAP(全体の約10%)、そして4例が分類不能PAPであった。

<生前診断された本邦SPAPの臨床像>

SPAPが確定した診断方法はbroncho alveolar lavage (BAL) 21例、transbronchial lung biopsy (TBLB) 9例と6割以上が気管支鏡検査で診断されたが、10例は胸腔鏡下肺生検を要していた。30例はSPAP診断時に既に基礎疾患をみとめていたが、他の10例はSPAPと同時に基礎疾患も診断されていた。発症年齢は49歳(中央値)で男女比1.4/1とやや男性に多い。SPAP診断時には77%の症例で何らかの自覚症状を有していたが、呼吸困難40%、発熱38%が多くみとめられていた。

基礎疾患としては大部分が血液疾患で、なかでも骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)が65%と最も多い。またパーチェット病とMDSの合併例が4例、そしてパーチェット病単独も1例³⁾みられた。血液疾患以外の基礎疾患は抗酸菌感染(結核および非結核性抗酸菌症)やANCA関連血管炎(ウェゲナー肉芽腫、micro polyangitis)がみられた。

診断時の動脈血酸素分圧(室内気)は29例の平均値 46.8 ± 55.6 Torrであった。血清学的検査ではKL-6、SP-D、SP-A、CEAは各所見とも平均値は高値であるが、なかでもKL-6はAPAPと同様で有意に上昇するマーカーであった。

Table 1: Demographic characteristics of clinical features for our and the literature cases.

Characteristics	Our cases	Our cases	Literature cases
	APAP (n=223)	SPAP (n=40)	SPAP (n=57)
Median age (min-max.)	50 (9-89)	49 (24-77)	40 (24-74)
Gender (male/female)	151/72	23/17	31/26
Clinical symptoms	n=220 (%)	n=40 (%)	n=21 (%)
<Asymptomatic>	70 (32)	9 (23)	0 (0)
<Symptomatic>	150 (68)	31 (77)	21 (100)
Dyspnea on effort	116 (53)	16 (40)	10 (48)
Febrile	2 (1)	15 (38)	14 (67)
Smoking habits	n=217 (%)	n=35 (%)	N. A.
Never smoker	93 (43)	13 (37)	
Current or Ex smoker	124 (57)	22 (63)	
Underlying diseases		n=40 (%)	n=57 (%)
<Hematological disorders>	None	35 (88)	43 (76)
Myelodysplastic syndrome		26	6
Chronic myeloid leukemia		2	16
Myelofibrosis		2	1
Acute myeloid leukemia		1	8
Acute lymphoid leukemia		1	3
Adult T cell leukemia		1	0
Aplastic anemia		1	1
Lymphoma		1	3
Multiple myeloma		0	1
Plasmacytoma		0	1
Alymphoplasia		0	1
Essential thrombocytosis		0	1
<Infectious diseases>	None	2 (5)	3 (5)
<Autoimmune diseases>	None	3 (7)	4 (7)
<Post organ transplantation>	None	0	4 (7)
<Non hematological malignancy>	None	0	3 (5)
Diagnostic procedure	n=223 (%)	n=40 (%)	n=57 (%)
<Bronchoscopy>	208 (93)	30 (75)	27 (47)
<Video assisted thoracoscopy>	15 (7)	10 (25)	9 (16)
<Open lung biopsy>	0 (0)	0 (0)	21 (37)

また 25 例で診断時に肺機能検査が施行されていた。APAP 同様、%肺活量や 1 秒率は正常範囲内の症例が大部分であるのに対し、%DLCO は $46.2 \pm 13.8\%$ と拡散能障害をみとめていた。

胸部高分解能 CT (high resolution computed tomography : HRCT) は 27 例で診断時施行されていた。以前我々が報告した論文⁴⁾と同様に ground glass opacity (GGO) を patchy geographic pattern, diffuse pattern, or mixed pattern に分類し画像評価を行った。27 例中 17 例 (63%) は diffuse pattern GGO で patchy geographic pattern と mixed pattern は共に 5 例のみであった。また crazy paving appearance は 12% の症例のみにしかみとめなかった。

血液疾患の SPAP 35 例は 2 年臨床経過が確認できており、2 年生存率は 46% と著しく予後不良で、死亡した 17 例の中間生存期間は 16 カ月であった。臍帯血移植により SPAP が改善した 1 症例⁵⁾もあったが、全肺洗浄施行した 5 例中 3 例が洗浄後 2 カ月以内に死亡していた。他の 1 例は全肺洗浄後に骨髄移植施行し SPAP は改善した⁶⁾。また気管支鏡による区域洗浄が行われた 8 例中 4 例は 6 カ月以内に死亡していた。しかし 2 例は SPAP 診断後 5 年以上増悪なく経過していた。それらに対し血液疾患以外の SPAP 5 例ではベーチェット単独³⁾の 1 例のみ呼吸不全・敗血症で死亡していた。

<生前診断された海外 SPAP 症例との比較>

文献検索にて基礎疾患の記載が明らかで病理学的に確定診断されたのは 139 例、69 論文であった。そのうち 66 例が剖検診断、10 例は 20 歳未満、5 例は我々のデータ症例、そして 1 例は明らかな粉塵暴露のため除外し、最終的に 57 例の報告例の臨床情報を比較した。

報告例での発症年齢は 40 歳 (中央値) とやや若年であったが、男女比や基礎疾患の多くは血液疾患である事は本邦例と同様であった。血液疾患の中では本邦例は MDS が多いのに対し、海

外報告例は慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML) が最も多かった。また本邦例として SPAP 40 例と APAP 223 例とでは発症年齢や男女比は同様の傾向であった。発症時の臨床症状は APAP、SPAP および海外報告例では呼吸困難が多い事はかわりなかったが、本邦 SPAP・海外報告例共に APAP に比して発熱を伴う症例が多かった。海外報告例で臨床経過が記載されていた 44 例において中間生存期間は 14 カ月と本邦例と同様予後不良な経過であった。

考案

SPAP は稀少疾患であり、基礎疾患が多彩であることより臨床的特徴が明らかにされていなかった。今回生前診断された症例を海外報告 57 例と合わせて合計 97 例により臨床的特徴を検討した。発症年齢は 40~50 歳でやや男性が多い傾向である。これらは病因の事なる APAP でも同様の傾向にあったのは興味深い。また APAP と明らかに異なる点は発症時の臨床症状である。SPAP は海外報告例も同様、発熱を伴う症例が多い。これは基礎疾患自体もしくは感染症による発熱なのかは不明だが、発熱を伴うびまん性陰影は感染症以外にも PAP の鑑別も進めなければならない重要な所見と考えられる。また APAP 同様、血清マーカーとして KL-6、SP-D、SP-A、CEA 値は SPAP においても高値を示すことが明らかとなった。これは基礎疾患の診療上、びまん性陰影出現時に SPAP 発症を疑う所見として、また感染症との鑑別にも重要である。SPAP は診断に苦慮する事が多い。基礎疾患の診療上、感染症・薬剤性肺障害・心不全・肺胞出血などと鑑別が要求されることが少なくない。実際に今回、本邦 SPAP 27 例の HRCT 所見においても GGO 主体の陰影ではあるが、APAP と比して diffuse pattern GGO を呈し crazy paving appearance に乏しい非特異的な所見をみとめていた。PAP の診断には病理学的所見が必須のため気管支肺

胞洗浄液 (broncho alveolar lavage fluid : BALF) 所見や TBLB もしくは外科的肺生検による組織学的所見が要求される。確定診断に外科的肺生検を要した例は APAP では 15 例 (7%) に対し、本邦 SPAP では 10 例 (25%)、海外報告 SPAP では 30 例 (53%) と診断に難渋する症例が SPAP では少なくない。

SPAP の基礎疾患として血液疾患による報告が多いのは事実であったが、包括して評価した論文はなかった。今回の研究において本邦では MDS が 35 例中 26 例と最多であったが、海外報告例では MDS 6 例に対し CML が 16 例と多かった。しかし海外報告の MDS 症例は 6 例とも全て 2001 年以降の報告^{7,8)}であり、1999 年以降の本邦例と同様に今後は海外報告例も MDS 症例が増加してくる可能性はある。また血液疾患以外の基礎疾患としては抗酸菌感染症や自己免疫性疾患は本邦および海外報告共にみられていた。海外例には臓器移植後や固形癌に SPAP 発症をみとめた報告があるが、本邦例と異なり抗 GM-CSF 抗体測定が行われていない。

SPAP の予後は 2 年生存率 46% と著しく不良であった。これは 2 年生存率 95% 以上の APAP と比較して明らかに異なる点である。この予後不良の原因はさまざまに基礎疾患自体の悪化、感染症の合併、そして SPAP の悪化による。SPAP の治療として肺洗浄は呼吸不全の増悪もしくは洗浄後の感染症合併などにより病状を悪化させてしまう事がある。そのため全身状態不良症例では積極的に行える治療ではない。しかし全身状態安定例であれば洗浄後に基礎疾患の治療 (血液疾患であれば移植など) により予後改善した例^{5),6),9)}もあり、SPAP では基礎疾患のコントロールが治療として優先されるべきである。基礎疾患の治療をすすめていく上で、SPAP 自体はより早期に発見、診断すべきである。そのためには 血液疾患の診療などは感染症・薬剤性肺障害・心不全・肺胞出血などとの鑑別が問題

となり、積極的に気管支鏡や肺生検を行うべきである。

結論

SPAP は基礎疾患として血液疾患、特に MDS に合併することが多い。40~50 歳代に発症し、診断後の生存期間は 20 カ月以下と予後不良であることを明らかにした。APAP と異なり基礎疾患を含めた多くの病態を考慮しなければならず診断困難な症例が多い。SPAP の画像所見は非特異的で多彩なため血清マーカー測定や積極的な肺生検などのアプローチを要する。しかし全身状態不良例では侵襲的検査は行えないため、より早期に SPAP を疑うことが重要である。今回、SPAP の臨床像を明らかにした。これらは SPAP の生前診断へのアプローチをより早期に行うための重要な情報になると考えられる。

謝辞

本研究の症例調査にあたりわが国の以下に記載する施設の先生方には多大なる御協力をいただき深く感謝致します。(国立国際医療センター 戸山病院、西宮市民病院、日本医科大学、都立駒込病院、東北大学、東京大学医科学研究所、三宿病院、神戸市立医療センター中央市民病院、京都大学、山口大学、兵庫医科大学、新潟大学、藤田保健衛生大学、九州大学、社会保険中央総合病院、東海大学、虎ノ門病院、福島県立医科大学、水戸医療センター、豊見城病院、松戸市民病院、名古屋医療センター、近畿中央胸部疾患センター、杏林大学) また本研究の費用の一部は厚生労働省難治性疾患「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」(H22-難治-一般-146)の援助を受けた。

参考文献

1. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a Large Cohort of

- Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Patients in Japan. *Am J Respir. Crit Care Med* 2008;177: 752-762
2. Ministry of Health, Labour, and Welfare. Protecting personal identifiable data: ethical guidelines for epidemiological research. Tokyo, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan, 2002; pp 18-20
 3. Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology* 2009;14(2):305-308
 4. 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
 5. Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, et al. Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. *Bone Marrow Transplantation* 2006;38:581-582
 6. Tabata S, Shimoji S, Murase S, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by severe pulmonary alveolar proteinosis. *Int J Hematol* 2009;90:407-412
 7. Pollack SM, Gutierrez G, Ascensao J. Pulmonary alveolar proteinosis with myeloproliferative syndrome with myelodysplasia: bronchoalveolar lavage reduces white blood cell count. *Am J Hematol* 2006;81(8):634-638
 8. Chung JH, Pipavath SJ, Myerson DH, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a confusing and potentially serious complication of hematologic malignancy. *J Thorac imaging* 2009;24(2):115-118
 9. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, et al.: Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 788-794

肺胞蛋白症(PAP)の病理所見(病理診断と鑑別診断)に関する研究

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター臨床検査科¹、
同臨床研究センター²、
長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野³
北市正則^{1,2}、高木理博^{1,3}、清水重喜¹

はじめに

私達の知る限りでは肺胞蛋白症(PAP)の病理所見について自己免疫性、続発性、先天性に分けての記載はない。自己免疫性肺胞蛋白症(PAP)の症例で慢性線維化間質性肺炎の合併例についての病理所見もまとまった症例で解析した報告はない。これらを考慮した肺胞蛋白症(PAP)の病理診断基準の提案が存在しない状況です。これらを解決するために1975年以降の肺胞蛋白症(PAP)の自験例の病理所見の整理を行う研究を開始した。

対象と方法

1995年報告の特発性肺胞蛋白症(PAP)68例、第2回大阪呼吸器疾患シンポジウム(2007年8月)での肺胞蛋白症(PAP)48例と近畿中央胸部疾患センターでの43例の肺胞蛋白症(PAP)を対象とした。病理組織学的所見はHE染色所見を基本とした。必要に応じてperiodic acid Schiff(PAS)染色とsurfactant apoprotein A (SpA)の免疫染色を行った。気管支肺胞洗浄液(BALF)の細胞診ではPapanicolaou染色で検討した。

結果

(1) 肺胞蛋白症(PAP)の相対的頻度：肺胞蛋白症(PAP)は稀少疾患である。しかし、肺胞蛋白症(PAP)に頻度についての調査は少ない。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。この資料から肺胞蛋白症(PAP)症例の相対的頻度は現時点での日本では呼吸器疾患のために受診する患者様のうち0.16%程度であるとの成績を得た。

(2) 肺胞蛋白症(PAP)の病理所見の整理について。肺胞蛋白症(PAP)の病理診断基準を提案する立場から。

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。

以上の内容に肺胞蛋白症(PAP)の病理所見を整理できた。これに基づき、添付文書(A4, 12 pages, 図50枚)の内容で肺胞蛋白症(PAP)のガイドライン(案)のための文書を作成した。