

考案

肺胞蛋白症(PAP)症例は1995年報告の68例の報告に比べて、2007年8月の第2回大阪呼吸器疾患シンポジウムでの48例の検討症例を比べると約10歳、患者様の診断時点での年齢が高くなっている。このような患者様の高齢化の影響もあるのか、現時点では肺胞蛋白症(PAP)の診療と病理所見の検討では肺の線維化病変を考慮することが避けて通れない事象となっている。この線維化病変の機序と肺線維化病変の肺胞蛋白症(PAP)症例に対する治療成績と予後に対する影響の検討を行う予定です。

結論

約159例の肺胞蛋白症(PAP)症例の肺病理所見の検討から自己免疫性肺胞蛋白症(PAP)、続発性肺胞蛋白症(PAP)、先天性肺胞蛋白症(PAP)の肺病理所見を整理した。この経験をもとに肺胞蛋白症(PAP)の病理診断基準を提案した。

謝辞

1991年12月21日開催の第3回京滋呼吸器疾患研究会、「肺胞蛋白症をめぐって」と2007年8月開催の第2回大阪呼吸器疾患シンポジウムで症例呈示等の協力を頂いた研究者に感謝します。また、近畿中央胸部疾患センターで気管支鏡検査、外科的肺生検、抗GM-CSF抗体測定を含めて肺胞蛋白症(PAP)症例の診療をされた方々に感謝致します。

参考文献

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—。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.

添付文書

1. 北市正則、高木理博、清水重喜。肺胞蛋白症(PAP)のガイドライン(2010-2011)、肺胞蛋白症(PAP)の病理所見(病理診断と鑑別診断)(本文 p.1-12, 図 50 枚)。

肺胞蛋白症の HRCT 画像の線維化所見に関する研究

NHO 近畿中央胸部疾患センター放射線科

審良正則

はじめに

肺胞蛋白症において、HRCT は診断に有用である。肺胞蛋白症の HRCT 像では Crazy-paving pattern を呈することが良く知られている¹⁾。肺胞洗浄や GM-CSF 吸入療法で陰影の消失がみられるが、通常陰影は残存し、一部は線維化所見を呈するようになる (5%以下²⁾)。

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報告されているが、画像所見に関する記載はほとんどみられない。今回、肺胞蛋白症の胸部 HRCT 所見の経過を検討した。

対象と方法

肺胞蛋白症の自験例 (44 例、2007 PAP meeting) の HRCT 所見の再検討を行なった。初回 CT と最終 CT において、線維化を示す異常所見とその程度を評価した。

病変の程度は、陰影の拡がりによって視覚的に評価した。すなわち、陰影の拡がり (extent score) を 4 ポイント・スケールで評価 (陰影の範囲が肺野の 25%以下=1 ポイント; 肺野の 25~50%=2 ポイント; 肺野の 50~75%=3 ポイント; 肺野の 75%以上=4 ポイント) し、これを左右上中下肺野の 6 領域で行った (表 1)。

結果

表 2 に初回 CT と最終 CT における線維化を示す HRCT 所見の頻度を示した。線維化を示唆する牽引性気管支拡張像の所見は、初回の CT では 4 例(9%)であったが、経過 CT では 10 例(23%)に増加した(図 1)。蜂窩肺は初回 CT では認められなかったが、2 例(5%)において経過 CT で蜂窩

表 1 Visual scoring

HRCTの左右上中下の計6肺野の病変の占める面積の割合を半定量し以下の基準でグレードに分ける。各肺のグレードの平均を計算し用いる。画像の判定法は以下の基準による (Akira et al, Thorax 2000)。

Grade 0; none
Grade 1 (+); less than 5%
Grade 2 (++); 5-24%
Grade 3 (+++); 25-49%
Grade 4 (++++); 50-74%
Grade 5 (+++++); 75% or more

表 2 HRCT Findings in PAP (n=44)
(The 2nd Osaka Respiratory Symposium, 2007)

CT findings	Initial CT	Last CT
Traction bronchiectasis	4 (9)	10 (23)
Honeycombing	0 (0)	2 (5)
Cysts	3 (7)	9 (20)

肺が出現した (図 2)。嚢胞は初回の CT で 3 例 (7%)、経過 CT で 9 例(20%)に認められた(図 3)。

考案

肺胞蛋白症の HRCT 像は、典型的にはすりガラス様陰影、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 である。Consolidation

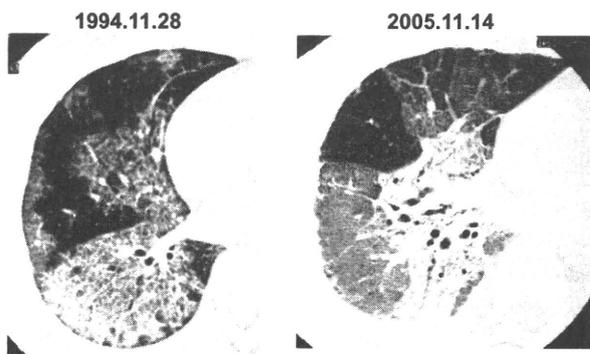


図1 自己免疫性 PAP の経過胸部 HRCT 像

初診の HRCT では小葉内網状影を伴うすりガラス様陰影 (crazy-paving pattern) が認められる。10 年後の経過 HRCT では肺野中層部に収縮を伴う牽引性気管支拡張が形成されている。

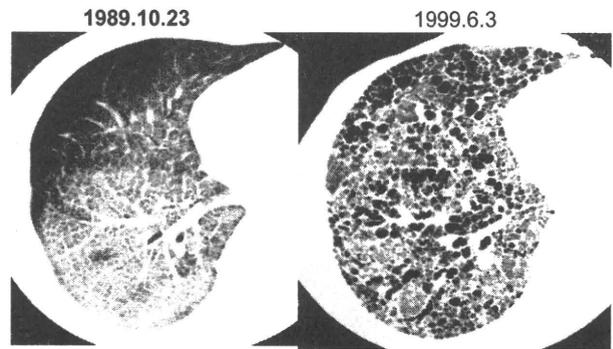


図2 自己免疫性 PAP の経過胸部 HRCT 像

初診の HRCT では小葉内網状影を伴うすりガラス様陰影 (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蜂窩肺様の多数の嚢胞が形成されている。

もみられる。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様陰影が混在し、正常部と病変部が明瞭に区分される (汎小葉性分布)。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。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。

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。

肺胞蛋白症の経過で肺線維症に移行した症例報告がまれにみられる³⁾⁻⁶⁾。これらの報告では、線維化は PAP の長期症例に起こる。Hudson らは PAP の最初の診断から約 13 年後に高度の線維化のために死亡した症例を報告している⁴⁾。Clague らは PAP の比較的病初期に高度な線維化が認められ PAP の診断が遅れた症例を報告している⁵⁾。肺胞蛋白症が肺の線維化を惹き起こすか、2つの疾患の合併かどうか不明である。



図3 自己免疫性 PAP の経過胸部 HRCT 像

初診の HRCT では小葉内網状影が認められる。1 年後の経過 HRCT では牽引性気管支拡張と多数嚢胞が形成されている。

我々の検討症例では、経過 CT で最初すりガラス様陰影が認められた領域において牽引性気管支拡張や蜂窩肺、嚢胞が形成された。

結論

CT による経過観察ですりガラス様陰影から線維化を示唆する牽引性気管支拡張像や蜂窩肺、嚢胞が形成される症例が約 20%に認められた。

謝辞

The 2nd Osaka Respiratory Symposium (2007) で症例を提供していただいた先生方に 謝辞の意を表します。

参考文献

1. 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.
2. HRCT of the Lung: anatomic basis, imaging features, differential diagnosis. Gurney JW (ed). Amirsys Inc. Utah. 3:276, 276-281.
3. Fraimow W, Cathcart RT, Kirshner JJ, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: a correlation of pathological and physiological findings in a patient followed up with serial biopsies of the lung. *Am J Med* 1960; 28: 458-467.
4. Hudson AR, Halprin GM, Miller JA, et al. Pulmonary interstitial fibrosis following alveolar proteinosis. *Chest* 1974; 65: 700-702.
5. Clague HW, Wallace AC, Morgan WKC. Pulmonary interstitial fibrosis associated with alveolar proteinosis. *Thorax* 1983; 38: 865-866.
6. Kaplan AI, Sabin S. Case report: interstitial fibrosis after uncomplicated pulmonary alveolar proteinosis. *Postgrad Med* 1977; 61: 263-265.

GM-CSF 吸入療法中に発症し、血清中の抗 GM-CSF 抗体濃度の推移を確認し得た結核性リンパ節炎合併自己免疫性肺胞蛋白症の一例

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター¹、内科²、病理³

新井 徹^{1,2}、北市正則³、井上義一¹

自己免疫性肺胞蛋白症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP)においては、免疫機能の低下を認めることから感染症を合併する例が報告されている。今回、我々は granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)の吸入療法中に胸壁結核性リンパ節炎を発症した症例を経験した。

GM-CSF 吸入療法により明らかに APAP の病状が改善中に結核性リンパ節炎が発症したこと

【はじめに】

自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP) は、抗 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)抗体により肺胞マクロファージの機能不全を生じ、肺胞腔内にサーファクタント蛋白などが貯留する疾患である¹⁾。近年の研究により、肺胞マクロファージのみならず好中球機能不全が生ずることが明らかとなり²⁾、APAP にノカルジアやアスペルギルスなどの感染症が発生する原因と考えられている³⁾。GM-CSF 吸入療法は APAP の標準療法とされる全肺洗浄術と異なり、病気の本体である GM-CSF の作用低下に対する治療であり⁴⁾、肺胞腔内のサーファクタント蛋白等の貯留のみならず、免疫不全に対しても有効な治療となることが予測される。しかし、我々は GM-CSF 吸入療法開始後に左肺尖部前胸壁に腫瘤が明らかとなり、切除標本から胸壁の結核性リンパ節炎と診断された症例を経験し、中村らが報告した⁵⁾。今回、その症例について経過中の血清抗 GM-CSF 抗体濃度の推移を検討し、臨床経過との関連について考察を加えたので報告する。

から、その病態解析のために血中抗 GM-CSF 抗体濃度の推移を検討したところ、抗結核薬開始後、抗体濃度の減少が認められた。結核感染そのものが抗 GM-CSF 抗体濃度に影響した可能性も考えられた。

感染症の際の抗 GM-CSF 抗体血中濃度については、その生理的意義も含めて、今後、症例を積み重ねて検討する必要があると考えられる。

【対象と方法】

経時的に血中抗 GM-CSF 抗体濃度を測定し、病状の関係について検討した。

【結果】

臨床経過の詳細については、中村らの報告⁵⁾に記載されているが、要点を以下に記載する。

1. 患者背景

当院初診時 69 歳、男性

主 訴：労作時呼吸困難 (MRC3 度)、咳嗽

既往歴：頭蓋内出血、眼底出血

喫煙歴：Never smoker

職 業：鉄工所勤務 (溶接等施行)、解体業、空調配管

2. 現病歴

2001 年 8 月に肺野の浸潤陰影、CRP 上昇から近医において肺炎と診断され、抗菌薬投与を受けた。これにより CRP 上昇は改善したが、陰影が残存するため、気管支鏡が施行され肺胞蛋白症と診断された。経過観察が行われていたが、咳嗽、労作時呼吸困難が増強するため、2006 年 5 月 24 日、当院へ紹介、入院となった。

Table 1 当院初診時検査所見 (2006年5月)

RBC 513 x 10 ⁴ /mm ³	IgG 1487 mg/dl	ツベルクリン反応
Hb 15.5g/dl	IgA 208 mg/dl	0x0/14x10(弱陽性)
WBC 8100/mm ³	IgM 82 mg/dl	
Neut 71.7%	IgE 137 IU/ml	肺機能
Ly 18.9%		VC 2310ml(74.5%)
Mo 8.4%	β-D-グルカン <5pg/ml	%DLo 34.6%
Eo 0.9%	クリプトコッカス抗原 (-)	
Baso 0.1%	アスペルギルス抗原 (-)	動脈血ガス
Pit 18.3x10 ⁴ /mm ³	アスペルギルス抗体 (-)	pH 7.492, PaCO ₂ 34.0torr,
		PaO ₂ 39.9torr,
		AaDO ₂ 67.6torr
AST 27 IU/L	KL-6 15100 U/ml	BAL (rB ⁵ a):
ALT 19 IU/L	SP-D 159 ng/ml	回収 98ml/150ml
LDH 283 IU/L	SP-A 162 ng/ml	TCC 2.27x10 ⁵ /ml
γ-GTP 39 IU/L	CEA 17.5 ng/ml	分画:
FBS 95 mg/dl	CYFRA 11.0 ng/ml	Mph 16.6%, Ly 81.2%,
BUN 13.2 mg/dl	可溶性IL-2R 348 U/ml	Neu 0.4%, Eo 0.4%,
Cr 0.7 mg/dl	ACE 13.3 IU/L	その他1.4%,
UA 6.2 mg/dl	ANA <40	CD4/CD8 3.04
TP 6.8 g/dl	RF 5 IU/ml	
ALB 3.9 g/dl	その他の膠原病特異的自己抗体(-)	
ESR 50 mm/hr	抗GM-CSF抗体 38.1 μg/ml	
CRP 13.8 mg/dl		

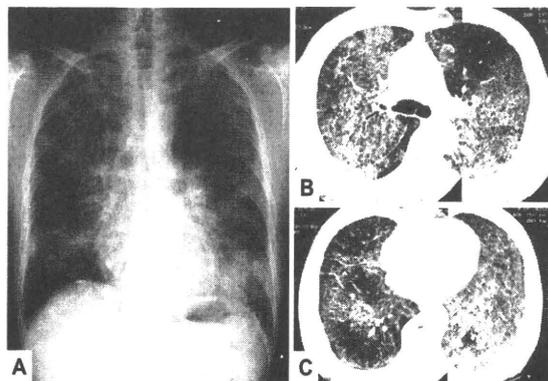


図1 当院初診時画像所見

胸部レントゲン (A) では両肺野びまん性にすりガラス様陰影を認める。胸部 HRCT 像 (B、C) では、両肺野に crazy paving appearance を伴ったすりガラス様陰影を認めた。

3. 臨床経過

当院で再度、診断の確認を行った。血液検査では (Table 1)、KL-6、SP-D、SP-A、CEA、CYFRA が高値を示した。気管支鏡検査では、気管支肺胞洗浄液 (右 B⁵) が米のとぎ汁様を示し、経気管支肺生検では肺胞腔内に PAS 染色陽性の物質の貯留を認めた (図 2 A)。胸部 CT では crazy-paving pattern を呈するすりガラス様陰影を認めた (図 1)。これらの所見は、前医での肺胞蛋白症との診断に矛盾しないものであった。また、抗 GM-CSF 抗体陽性を示したことから、APAP との診断に至った。しかし、当院における診断時の経気管支肺生検の組織所見で、褐色調色素と巨細胞 (図 2 B) を認めることから背景に塵肺の所見を認めること、および末梢気腔内に肉芽腫性病変を認め (図 2 C、D) 感染症が推定されることから、APAP のみですべての病態を説明することは困難と考えられた。

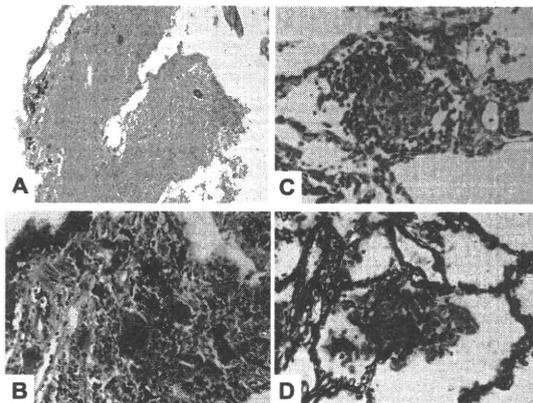
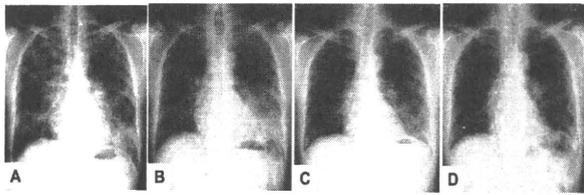


図2 当院診断時の経気管支肺生検所見

肺胞腔内には PAS 染色陽性の蛋白様物質を認め (A; PAS 染色)、肺胞蛋白症として矛盾しない所見であった。また、褐色色素沈着と巨細胞を認め (B; Hematoxylin-eosin 染色)、塵肺の所見と考えられた。また、気腔内に類上皮細胞肉芽腫を認め (C; Hematoxylin-eosin 染色、D; Elastica van Gieson 染色)、感染症を示唆する所見であった。



KL-6 15100U/ml SP-D 159ng/ml AaDO ₂ 67.6Torr	KL-6 18100U/ml SP-D 292ng/ml AaDO ₂ 51.7Torr	KL-6 7470U/ml SP-D 178ng/ml AaDO ₂ 29.0Torr	KL-6 4110U/ml SP-D 150ng/ml AaDO ₂ 35.1Torr
---	---	--	--

図3 画像および検査所見の推移

(A:2006年5月(初診時)、B:2006年7月、C:2006年10月、D:2007年1月)を示す。陰影の明らかな改善傾向を認めたと、血液ガス所見では2006年10月から2007年1月までの3ヶ月で改善傾向を認めなかった。

画像、肺機能所見などが自然軽快傾向を認めためたために(図3)、無治療にて経過観察を行った。しかし、2006年10月から2007年1月で著明な改善を認めなかったため、GM-CSF吸入療法の第II相試験のスケジュール⁴⁾により治療を開始した。1クール2週間、12クルールの治療スケジュールのうち8クールを終了した時点で胸部CT上、肺野のすりガラス様陰影の著明な改善とともに(図4A、B)、左肺尖部の前胸壁に腫瘤陰影が出現した(図4D)。胸部造影CTにて腫瘤内に血管が認められたこともあり、外科的生検を行うこととなった。

生検の結果、腫瘤はリンパ節であり、組織学的には壊死を伴った類上皮細胞肉芽腫を呈し

(図5)、胸壁結核性リンパ節炎と診断された。組織の抗酸菌塗抹検査陰性であったが、組織培養で結核菌が検出された。培養にて結核菌培養陽性が確認された後、INH、RFP、EBによる治療を行った(図6)。

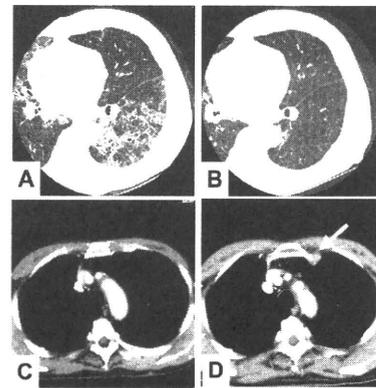


図4 GM-CSF吸入療法8クール後の胸部CT所見

HRCTではGM-CSF吸入療法開始時(A)に比較して、すりガラス様陰影の著明な改善を認めた(B)。胸部造影CTでは診断時には認められなかった(C)腫瘤陰影を左上肺野前壁に認めた(D、矢印)。

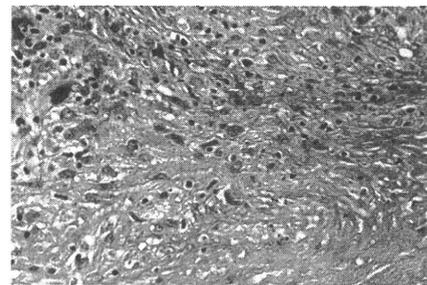


図5 外科的生検で採取された前胸壁腫瘤の組織所見

腫瘤はリンパ節であり、組織学的にリンパ節全体が壊死を伴った類上皮細胞肉芽腫で置換されていた(Hematoxylin-eosin染色)。Ziehl-Neelsen染色、グロコット染色では抗酸菌、真菌様構造物を認めなかった。

4. 血中抗GM-CSF抗体濃度の推移と臨床経過
診断時からの血清中抗GM-CSF抗体の濃度を測定した(図6)。診断時時に一時的に抗GM-CSF抗体濃度の軽度の低下を認めたが、その後は10μg/ml前後にて推移し、GM-CSF吸入療法開始後も抗体濃度は変化しなかった。抗結核薬による治療開始後に抗体濃度の低下傾向を認めた。

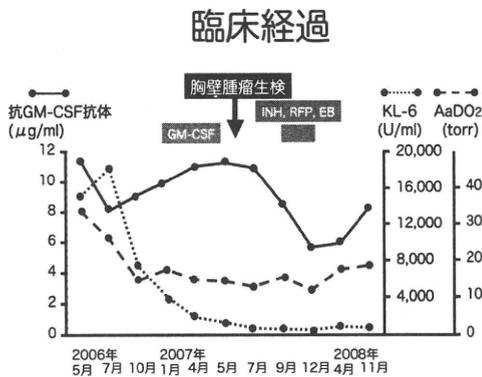


図6 臨床経過

無治療で2007年10月までKL-6、AaDO₂の低下傾向を認めた。2007年1月のGM-CSF吸入療法開始後、さらにKL-6、AaDO₂は徐々に低下傾向を示した。抗GM-CSF抗体濃度は診断後に一度やや低下したものの、その後は10 μg/ml程度で推移していたが、抗結核療法開始後、明らかに低下傾向を示し、抗結核療法終了後に軽度上昇傾向を示した。

【考察】

Inoueらの報告³⁾では、本邦の212例のAPAPのうち、12例に経過中に感染の合併が認められ、2例が結核、3例が非結核性抗酸菌症であった。したがって、結核とAPAPの合併は比較的な稀と考えられる。また、過去の特発性肺胞蛋白症（現在は、その大部分がAPAPと考えられている）と肺結核の合併例の報告では、結核の治療後にPAPの病状が改善した報告⁶⁾や結核治療開始後5ヶ月でPAPの病状の改善が認められないために全肺洗浄が施行された報告⁷⁾が認められる。いずれもPAPに対する治療開始前の肺結核合併の報告であり、GM-CSF吸入療法という、本来は免疫を活性化する治療で結核病変が出現したことは一見、矛盾した現象と考えられる。

本例においては、GM-CSF吸入療法開始前に行われたTBLBにて気腔内の肉芽腫性病変および塵肺所見を認めたことから、以下のような推論が可能と考えた(図7)。APAPによる免疫機

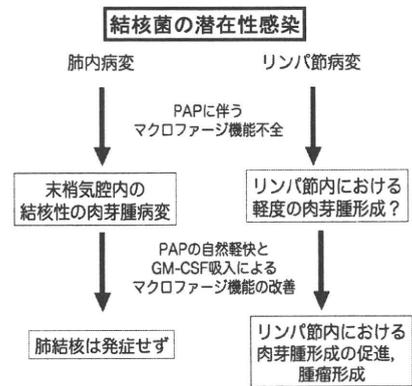


図7 本例の結核性リンパ節炎発症に関するメカニズム(仮説)

能低下状態および塵肺の合併から、本例は肺結核の潜在性感染の状態で推移していた可能性がある。その後、APAPの活動性の低下、GM-CSF吸入療法の開始により肺野病変については顕在化することなく推移していた。一方、リンパ節病変はもともと潜在していた可能性があるが、一般にリンパ節病変は宿主の免疫反応と菌量および抗原量の微妙なバランスにより病変の増悪、緩解が発生すると考えられている。本例においては、GM-CSF吸入によるマクロファージ機能の改善に伴い、肉芽腫形成が促進し、結果としてリンパ節腫脹がもたらされた可能性が考えられる。

感染症を合併したAPAP症例において抗GM-CSF抗体の血中濃度の推移を検討した報告はない。本例においてはGM-CSF吸入療法開始後、AaDO₂の改善にもかかわらず、抗体濃度の変化を認めなかった。しかし、結核性リンパ節炎と診断され抗結核療法が開始された後、抗体濃度の低下傾向を認めた。抗体濃度とAPAPの病状の間には相関を認めないことは報告されており^{3) 8)}、本例のように血液ガス所見の改善にも関わらず、抗体濃度が低下しないことは矛盾しないが、抗結核療法開始後、抗体濃度の低下傾向を

認めたことは興味深い。結核菌の菌体成分である Mycobacterium tuberculosis 19-Kilodalton lipoprotein がマクロファージの Fc γ receptor の発現を抑制する⁹⁾ことから、結核治療により Fc γ receptor の発現が回復し、Fc γ receptor を介した抗 GM-CSF 抗体のオプソニン化による代謝が進行し、抗体濃度が低下した可能性が考えられる。逆に言えば、結核感染により抗 GM-CSF 抗体の血中濃度が上昇する可能性が考えられ、APAP による免疫能低下によって感染症が発生するのみならず、感染症の合併が APAP の病状の変化に影響する可能性が示唆された。Uchida らは、健常者にも抗 GM-CSF 抗体が存在し免疫能の調整に関わるが、一定の閾値を超えると肺胞蛋白症が発生すると推測している¹⁰⁾。本例のように感染の治療経過で抗 GM-CSF 抗体の血中濃度が変化することは、何らかの外的要因により抗体濃度が変化し、APAP が発生する可能性を示唆し、Uchida らの仮説とも矛盾しないと考えられた。

1例のみの経過であり、結核性リンパ節炎発生のメカニズムおよび GM-CSF 抗体濃度の変化については、今後の類似した症例の経過も含めて再検討する必要があると考えられる。

【結論】

GM-CSF 吸入療法中に胸壁結核性リンパ節炎を起こした APAP の1例を経験した。その経過中の抗 GM-CSF 抗体の推移から、結核感染が APAP における抗 GM-CSF 抗体血中濃度に影響する可能性が考えられた。

【参考文献】

1. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39
2. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 567-579
3. Inoue Y, Trapnell 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: 752-762
4. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage colony-stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1345-54
5. 中村幸生, 松村晃秀, 桂浩, 他. 特発性肺胞蛋白症に合併した縦隔リンパ節結核の1例. *日呼外会誌* 23, 45-8, 2009
6. 大成洋二郎, 山岡直樹, 谷脇雅也ほか. 肺結核治療中に改善を示した肺胞蛋白症の1例. *日呼吸会誌* 41; 392-396, 2003
7. Lathan SR, Williams JD, MacLean RL, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment of a case complicated tuberculosis. *Chest* 1971; 59: 452-454
8. Lin FC, Chang GD, Chern MS, et al. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 2006; 61: 528-534
9. Gehrung AJ, Rojas RE, Canaday DH, et al. The Mycobacterium tuberculosis 19-Kilodalton lipoprotein inhibits gamma interferon-regulated HLA-DR and FC γ R1 on human macrophage through Toll-like receptor 2. *Infect Immun* 2003; 71: 4487-97
10. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood* 2009; 113: 2547-56

肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と指針の確立に関する研究

千葉大学呼吸器内科

巽 浩一郎、笠原 靖紀

はじめに

肺胞蛋白症は稀少難病疾患であり、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。その成果をふまえて、多施設で共同研究をおこなうことによって、肺胞蛋白症ガイドラインを作成し、診療の質を高めることを目指す。

対象と方法

昨年度より自己免疫性肺胞蛋白症の治療について、ガイドラインを作成しているが、とくに呼吸管理について、ガイドラインをより良い内容に加筆する。

結果

肺胞蛋白症の重症度分類によって酸素療法の適応を考慮し以下のように作成した。無症状(重症度1、あるいは重症度2)には、経過観察(症状、肺機能、画像検査等)をおこなう(グレードC1)。軽症～中等症(重症度3)には、酸素療法による支持療法をおこなう。中等症～重症(重症度4あるいは重症度5)は、長期酸素療法の適応である。(グレードC1)。

また肺胞洗浄療法時の呼吸管理についても、文献的に考察をおこなった。全肺洗浄時におきる高度な低酸素血症を回避するため、体外式肺補助やそれ以外にもいくつかの試みが報告されている。1980年代後半から1990年前半では高圧酸素下で全肺洗浄を施行し、酸素分圧を上昇できたという報告がある。また洗浄時に洗浄側の肺動脈内にバルーン付きカテーテルを挿入し

て、バルーンを膨らませ洗浄側の肺血流量を低下させて動脈血酸素分圧を上昇させたという報告もある。NO吸入も酸素化の改善に有効であるという報告もある。Hyperoxygenatedさせた生食を用いて肺洗浄をおこなうと酸素供給を改善できたという報告もある。これらの呼吸管理について記載した。

考案

肺胞蛋白症は稀少疾患であり、エビデンスレベルが高い臨床研究はあまりない。現段階ではエビデンスレベルは低いが、指針(ガイド)として作成した。

結論

自己免疫性肺胞蛋白症の治療とくに呼吸管理について、ガイドラインを作成した。

参考文献

1. Chan E, King TEJ. Diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis in adults. Up To Date 18.3. 2009.
2. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(2):215-35.
3. Bautin N, Fournier C, Marie E, et al. Exercise performance of patients with alveolar proteinosis. Rev Mal Respir. 2005;22(6 Pt 1):943-50.
4. 日本呼吸器学会、日本呼吸管理学会編集 酸素治療ガイドライン
5. 中村俊信, 小笠原智彦, 新城恵子, 他

- High-frequency jet ventilation を用いた全肺洗淨が有効であった肺胞蛋白症の1例 日呼吸会誌 2001;39(7):514-518
6. 田中益司, 寺井岳三, 鈴木直道 肺胞蛋白症に対する肺洗淨施行中 superimposed HFJV が肺酸素化能を悪化させた1症例 麻酔 2001;50(7):779-782
 7. R.K. Larson and R. Gordinier, Pulmonary alveolar proteinosis: report of six cases, review of the literature and formulation of a new theory [review of 79 cases]. *Ann Intern Med* 1965;62: 292-312.
 8. M.D. Altose, R.E. Hicks and M.W. Edwards, Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. *Arch Surg* 1976;111: 1148-1153.
 9. W.M. Zapol, R. Wilson, C. Hales, D, et al. Venovenous bypass with a membrane lung to support bilateral lung lavage. *J Am Med Assoc* 1984; 251(24): 3269-3271.
 10. Cooper, JD, Duffin, J, Glynn, MFX, et al. Combination of membrane oxygenator support and pulmonary lavage for acute respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71 304-308
 11. 田辺貞雄, 佐野英基, 横田洋, 他. ECMO の臨床応用: 気管支肺洗淨による肺胞蛋白症の1 治験例. *人工臓器* 1992 ; 21 : 731-736.
 12. 一和多俊男, 時田心悟, 相馬亮介, 他 肺胞蛋白症に対する片側全肺洗淨の経験と洗淨手順を選択するためのアルゴリズムについて 日呼吸会誌 2009;47(3):185-190
 13. Lin FC, Chen YC, Chang HI, et al. Effect of body position on gas exchange in patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: no benefit of prone positioning. *Chest* 2005; 127(3): 1058-64.
 14. Jansen HM, Zuurmond WW, Roos CM, et al. Whole-lung lavage under hyperbaric oxygen conditions for alveolar proteinosis with respiratory failure. *Chest*. 1987;91(6):829-32.
 15. Biervliet JD, Peper JA, Roos CM, et al. Whole lung lavage under hyperbaric conditions: 1. The monitoring. *Adv Exp Med Biol*. 1992;317:115-20
 16. van der Kleij AJ, Peper JA, Biervliet JD, et al. Whole lung lavage under hyperbaric conditions: 2. Monitoring tissue oxygenation. *Adv Exp Med Biol*. 1992;317:121-4
 17. Nadeau MJ, Côté D, Bussièrès JS. The combination of inhaled nitric oxide and pulmonary artery balloon inflation improves oxygenation during whole-lung lavage. *Anesth Analg*. 2004;99(3):676-9
 18. 吉村安広, 山賀昌治, 松岡博史, 他 肺胞蛋白症に対する肺洗淨時の低酸素血症を軽減するための工夫 宮崎県医師会医学会誌 2001;25(2):133-136
 19. Moutafis M, Dalibon N, Colchen A, et al. Improving oxygenation during bronchopulmonary lavage using nitric oxide inhalation and almitrine infusion. *Anesth Analg*. 1999;89(2):302-4.
 20. Zhou, B., Zhou, H., Xu, P., Wang, H., Lin, X. and Wang, X. (2009) Hyperoxygenated solution for improved oxygen supply in patients undergoing lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chin Med J* 2009;122: 1780-1783.

成人発症遺伝性肺胞蛋白症の病態解析に関する研究

長崎大学感染症内科(熱研内科)¹、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター²、
川崎医科大学学生化学教室³

田中健之¹、土橋佳子¹、元井奈都紀²、田澤立之²、根井貴仁²、栗林 太³、
有吉紅也¹、中田 光²、森本浩之輔¹

はじめに

抗GM-CSF抗体陰性で成人発症の肺胞蛋白症患者に対して頻回の全肺洗浄やGM-CSF吸入療法を試行したが、効果が継続せず肺の線維化と呼吸不全が進行した。2次性の肺胞蛋白症(SPAP)を来すと知られている基礎疾患もなく、未分類肺胞蛋白症とされていた¹⁾。成人期発症であり、自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)に類似した臨床像を呈しているものの、病因が異なっているものと考えられた。末梢血及びBALF中のGM-CSFは正常を超えており、なんらかのGM-CSFシグナル経路の異常があると仮定し、以下の検討を行った。

対象と方法

2000年36歳時に診断された肺胞蛋白症の45歳女性。患者及び健常人の末梢血単核球を分離し①GM-CSF刺激下でのPBMCのマクロファージへの分化(形態的評価)、②PBMCのGM-CSFの細胞内への取り込み能、③GM-CSF、IL-3刺激でのSTAT5リン酸化の評価(Western blotting)、④全血を用い、GM-CSF刺激下での好中球活性化能の評価(Flow cytometryでCD11b発現の評価)⑤全血を用い、GM-CSF刺激下での好中球由来活性酸素産生能の評価(Flow cytometry)を行った。共同研究で新潟大学では健常者および患者、患者の両親のPBMCにおけるGM-CSFRβ鎖の発現の有無を確認し、GM-CSFRβ鎖遺伝子のシーケンス解析を行った(H21年度研究報告書に結果報告あり)。

図1 GM-CSF刺激下でのマクロファージ分化能

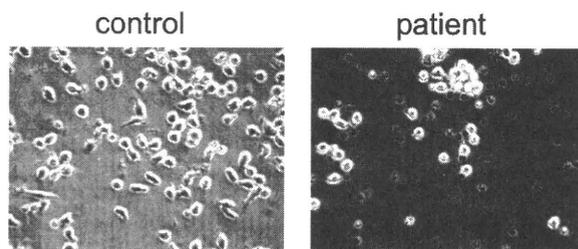
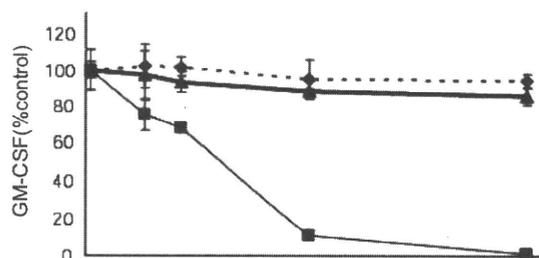


図2 GM-CSFの細胞内への取り込み能の評価



結果

①PBMCをGM-CSF(10ng/ml)で5日間培養したところ患者由来の単球はマクロファージへの分化能が障害されていた(図1)。②PBMCにGM-CSF(100pg/ml)を加えて経時的にGM-CSF濃度を測定(clearance assay)したところ、患者由来PBMCでは明らかにクリアランスの低下を認めた(図2)。GM-CSFレセプターを介したGM-CSFの細胞内への取り込みが障害されていた。③患者由来PBMCではGM-CSF刺激下、IL-3刺激下いずれにおいてもSTAT5のリン酸化は障害

図3 GM-CSF刺激、IL-3刺激での単球のSTAT5リン酸化の評価

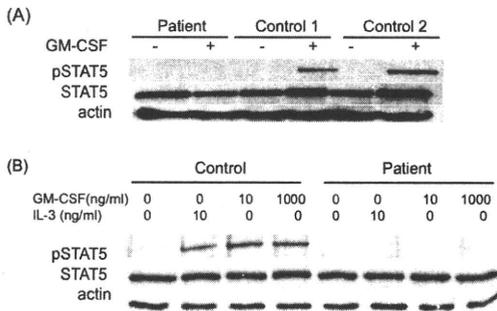
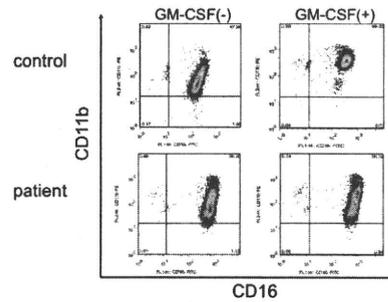


図4 GM-CSF刺激下で好中球のCD11bの活性化評価

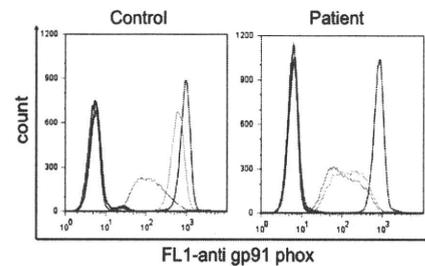


されていた。GM-CSF/IL-3の両者の共受容体であるGM-CSFRβ鎖の異常が示唆された(図3)。④患者由来ヘパリン全血ではGM-CSF(10μg/ml)刺激下でCD11bの活性上昇(すなわち好中球活性化能)が障害されていた(図4)。⑤患者由来全血では、GM-CSF(250ng/ml)刺激下で好中球活性酸素産生能の障害が見られた(図5)。単球、好中球ともに機能異常が認められたこと、GM-CSFとIL-3刺激下でいずれも異常が見られたことから、シグナル伝達経路、特にβ鎖に異常があると考え、病因について新潟大学で検討した。結果はすでにH21年度報告書に元井らが提示しているように、患者由来PBMCではGM-CSFRβ鎖が発現していないこと、患者の両親はともに、第22番目染色体のβ鎖遺伝子Exon6に1塩基欠損をヘテロ接合型で有していること、患者自身がホモ接合型で遺伝子異常を有していることが判明した。結果、GM-CSFRβ鎖が正常に発現しなかったために肺胞蛋白症を発症したと考えられた²⁾。

考案

これまでもGM-CSFRβ鎖の欠損による遺伝性肺胞蛋白症の報告がなされているが²⁾、いずれも生後早期に発症している。本例のような成人期の発症の報告は初めてである。本例では両親がそろってヘテロ接合型の遺伝子異常を保有

図5 GM-CSF刺激下で好中球由来活性酸素産生能の評価



しており、ホモ接合型の患者が蛋白症を発症した。同様に、GM-CSFRβ鎖遺伝子Exon7のpoint mutationホモ接合型で発症した症例(9歳で発症)が最近報告されている⁴⁾。比較的年長な小児期や、成人期に発症する例には、何らかの代償機構が存在することが示唆される。そのメカニズムを明らかにし、治療法を見いだすことが今後の課題である。

結論

未分類肺胞蛋白症の病因についてGM-CSFRβ鎖の遺伝子異常を報告した。遺伝子異常による蛋白症の成人発症例はこれまで報告がなく、今後さらにその病態について検討を重ねたい。

参考文献

1. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada

T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kenko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:752-62

- 2 . Tanaka T, Motoi Natsuki, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet*. 2010 Nov 12. [Epub ahead of print]
- 3 . Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J Clin Invest* 1997;100:2211-17
- 4 . Suzuki T, Maranda T, Sakagami P, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J* 2011;37:201-217

平成22年度研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Trapnell BC, Nakata K, Kavuru M.	Pulmonary Alveolar Proteinosis.	Robert J Mason, V.Countney Broaddus, Thomas R Martin.	Textbook of Respiratory Medicine.	ELSEVIER	米国	2010	1516-1536
Bruce C. Trapnell, Koh Nakata, and Yoshikazu Inoue.	Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Edited by Francis X. McCormack, MD, Ralph J. Panos, MD, Bruce C. Trapnell, MD.	Molecular Basis of Pulmonary Disease Insights from Rare Lung Disorders.	Humana Press	英国	2010	111-132
井上義一	稀少肺疾患に対する 薬剤開発の現状と課題		THE LUNG perspectives	メデイカルレ ビュー社		2010	49-51
井上義一	特発性間質性肺炎の 分類と問題点 〔総説〕新規概念の 展開 3 間質性肺炎と 肺線維症		治療学	ライフサイエ ンス出版		2010	16-20
貫和敏博、 杉山幸比古、 井上義一、 吾妻安良太	新しい時代に入った 肺線維症治療。〔座談 会〕間質性肺炎と肺 線維症		治療学	ライフサイエ ンス出版		2010	87-93
杉本親寿、 井上義一	乳び胸、診断、治療 と病態		呼吸器内科	科学評論社		2010	398-404
井上義一	『肺胞蛋白症』病態 解明への新展開 (up -date) 特集 びまん 性肺疾患診療の進歩		成人病と生活習慣病	東京医学社		2010	704-707
井上義一	IPF と肺 癌 合 併 (VII. IPF の臨床と 診断-5) 特発性肺線 維症 (IPF)	杉山幸比古 編		医学ジャーナ ル社		2010	118-123
佐々木由美子、 井上義一	慢性好酸球性肺炎 (CEP) IV-E. 肉芽 腫形成性疾患		間質性肺疾患診療マ ニュアル	南江堂		2010	302-304
井上義一	リンパ脈管筋腫症		看護学テキスト 疾 病と治療 I	南江堂		2010	94
井上義一	LAM の内科的治療 と管理 わが国の手 引きと欧州呼吸器学 会ガイドライン. 特 集 リンパ脈管筋腫 症 (LAM) の新展開		呼吸と循環	医学書院		2010	

井上義一	リンパ脈管筋腫症 (LAM) の治療、LAM の病態、LAM の治療、具体的薬物療法		Annual Review 呼吸器 2011	中外医学社		2011	
井上義一、杉本親寿、新井 徹	肺ランゲルハンス細胞組織球症：臨床像と予後、特集 呼吸不全を来す難治性呼吸器疾患克服への取り組み		呼吸と循環	医学書院		2011	
垣下榮三、中田 光、吉矢和久	T. 肺胞タンパク症	松田 暉、萩原俊男、難波光義、鈴木久美、林 直子	疾病と治療 I	南江堂	東京	2010	96
安保 徹、中田 光、渡辺雅人	8. 肺疾患	関 修司、安保 徹	病態のしくみがわかる免疫学	医学書院	東京	2010	176-178
藤田次郎、久保恵嗣、中田 光、岸本卓巳	IV 間質性肺疾患の病態と治療マニュアル E. 肉芽腫形成性疾患・その他の間質性肺疾 6, 肺胞蛋白症 (PAP)	藤田次郎、久保恵嗣	間質性肺疾患 診療マニュアル	南江堂	東京	2010	309-311
田澤立之、中田 光	肺胞蛋白症の治療 最近の進歩	永井厚志、巽浩一郎、桑野和善、高橋和久編	Annual Review 呼吸器 2010	中外医学社	東京	2010	219-223
瀬戸口靖弘	抗アレルギー薬	貫和敏博、杉山幸比古編	呼吸器疾患最新の治療 2010-2012	南江堂	東京	2010	93-97
内田寛治	肺胞蛋白症	関 修司、安保 徹	病態のしくみがわかる免疫学	医学書院	東京	2010	178-179

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K.	Inhaled granulocyte/macrophage colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis.	Am J Respir Crit Care Med.	181(12)	1345-1354	2010
McCormack FX, Sullivan EJ, Inoue Y.	Lymphangioloio-myomatosis. Murray&Nadel's textbook of respiratory medicine. (Mason RJ, Broaddus VC, MartinTR, et al.Ed.)	Saunders Elsevier		1496-1515	2010
Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX.	Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangioloio-myomatosis from Other Diseases.	Chest.	138(3)	674-681	2010
Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacronique J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu JH, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F.	The international LAM registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform.	Lymphat Res Biol.	8(1)	81-87	2010

<p>Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T: Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Collaborators (77)Betsuyaku T, Sugawara Y, Fujiuchi S, Yamauchi K, Konishi K, Munakata M, Kimura Y, Ishii Y, Sugiyama Y, Kudoh K, Saito T, Yamaguchi T, Mizoo A, Nagai A, Ishizaka A, Yamaguchi K, Yoshimura K, Oritsu M, Fukuchi Y, Takahashi K, Kimura K, Yoshizawa Y, Nagase T, Hisada T, Ohta K, Yoshimori K, Miyazawa Y, Tatsumi K, Sasaki Y, Taniguchi M, Sugita Y, Suzuki E, Saito Y, Nakamura H, Chida K, Kasamatsu N, Hayakawa H, Yasuda K, Sugauma H, Genma H, Tamura R, Shirai T, Shindoh J, Sato S, Taguchi O, Sasaki Y, Ibata H, Yasui M, Nakano Y, Ito M, Kitada S, Kimura H, Inoue Y, Yasuba H, Mochizuki Y, Horikawa S, Suzuki Y, Katakami N, Tanimoto Y, Hitsuda Y, Burioka N, Sato T, Kohno N, Yokoyama A, Nishioka Y, Ueda N, Kuwano K, Watanabe K, Aizawa H, Kohno S, Mukae H, Kohrogi H, Kadota J, Tokimatsu I, Miyazaki E, Sasaki T, Kawabata M.</p>	<p>Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis.</p>	<p>Eur Respir J.</p>	<p>35(4)</p>	<p>821-829</p>	<p>2010</p>
<p>Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y.</p>	<p>Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia.</p>	<p>Thorax.</p>			<p>2010</p>

Ishii H, Tazawa R Nakata K.	Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan.	European Respir. J.			In press
Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Nakata K, Morimoto K.	Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a deletion in CSF2RB.	J. Med. Genetics,	10	1136-1141	2010
Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Trapnell BC, Nakata K (corresponding author).	High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and Mechanisms.	Cytokine & Growth Factor Reviews.	21(4)	263-273	2010
Sakagami T, Nakata K, Trapnell BC.	Patient-derived GM-CSF Autoantibodies Reproduce Pulmonary Alveolar Proteinosis in Non-human Primates.	Am J Respir Crit Care Med.	182(1)	49-61	2010
Costabel U, Nakata K.	Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune?	Am J Respir Crit Care Med.	181(5)	427-428	2010
Urano S, Nakata K (corresponding author).	A cell free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies.	J Immunol. Methods.	360(1-2)	141-148	2010
Setoguchi Y, Kume S, Kono Y, Togashi Y.	Mutations in the surfactant protein C (SFTPC) gene encoding non-BRICHOS domain could be linked to developing sporadic infant-onset interstitial lung disease.	Am J Respir Crit Care	181	2500	2010
Abe T, Setoguchi Y.	The combination therapy with inhaled tiotropium bromide and transdermal tulobuterol in COPD improves the peripheral airway function.	Eur Respir J	36	1181	2010
Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, Saijo Y, Prockop DJ, Nukiwa T.	Mesenchymal Stromal Cell (MSC) Derived Stanniocalcin-1 Promotes Survival of Injured Lung Cancer Epithelial Cells by Upregulation of Uncoupling Protein 2.	Proc Nat Acad Sci USA			2011 in press