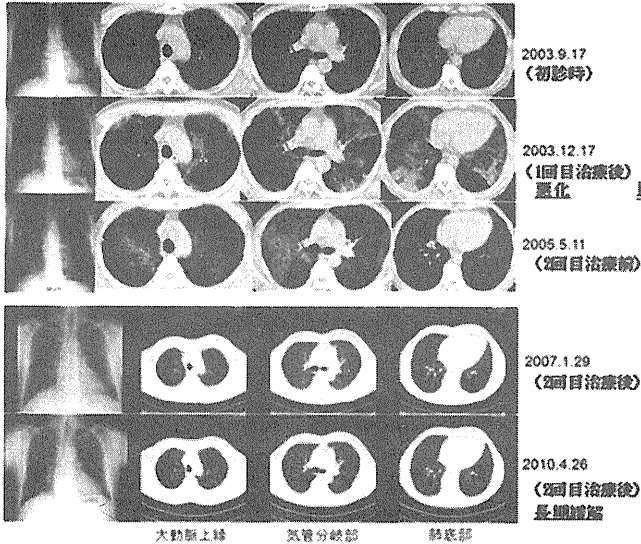


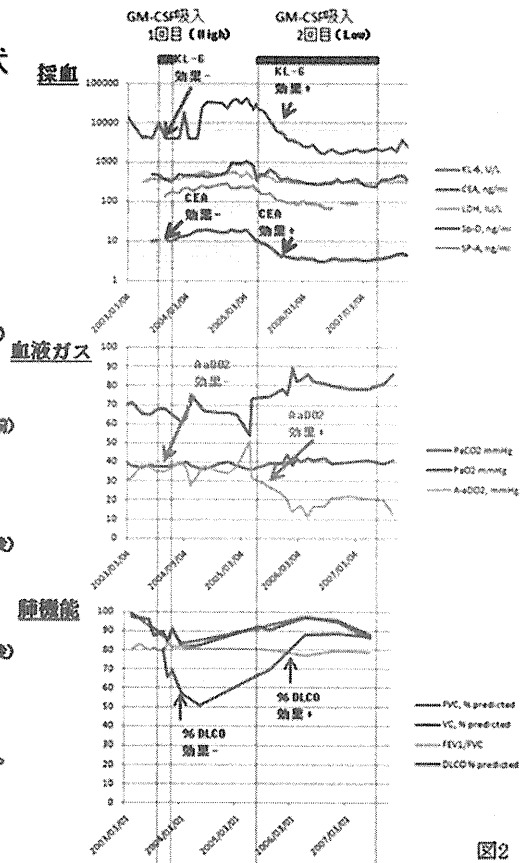
### 症例2 有効例（長期緩解例）

初診時年齢44歳男性。健診発見。自覚症状無。

半年の経過観察後GM-CSF吸入療法開始。



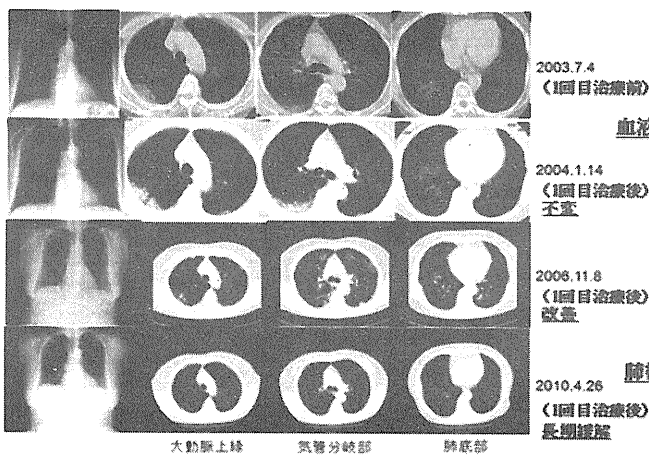
1回目治療（3か月、High）で効果なく（増悪）中止。  
2回目治療（2年、Low）を追加することにより著効。



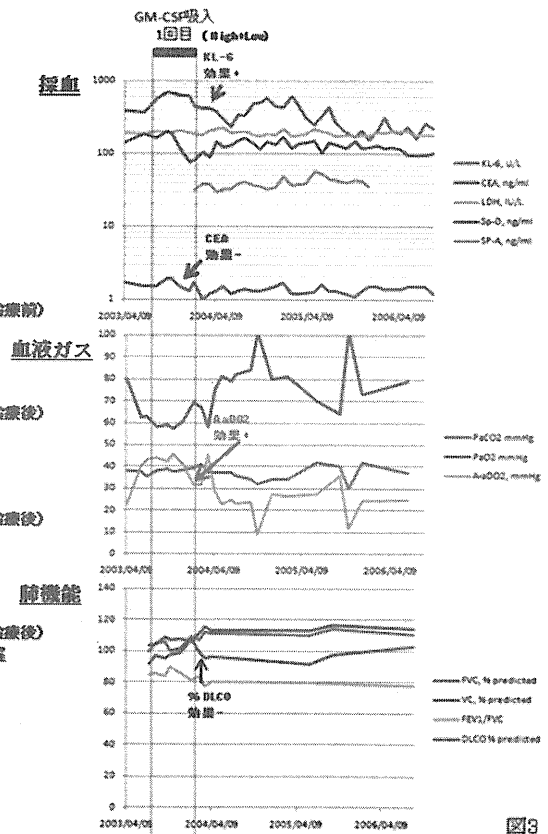
### 症例3 有効例（長期緩解例）

初診時年齢66歳女性。健診発見。自覚症状無。

経過観察中に低酸素血症進行したためGM-CSF吸入療法開始。

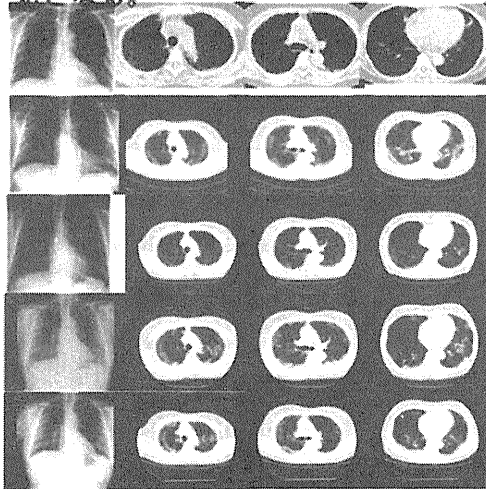


1回目治療（6か月、High+Low）で効果あり。  
その後経過観察のみで著明な改善を見た。



**症例4 有効→緩徐に増悪しつつある例**

初診時年齢54歳女性。健診発見。自覚症状無。器質化肺炎疑いでプレドニン処方されるも軽快しないため紹介となる。半年の経過観察後にGM-CSF療法開始となる。



1回目治療（6か月、High+Low）で効果を認めたものの徐々に増悪してきている。自覚症状は無し。

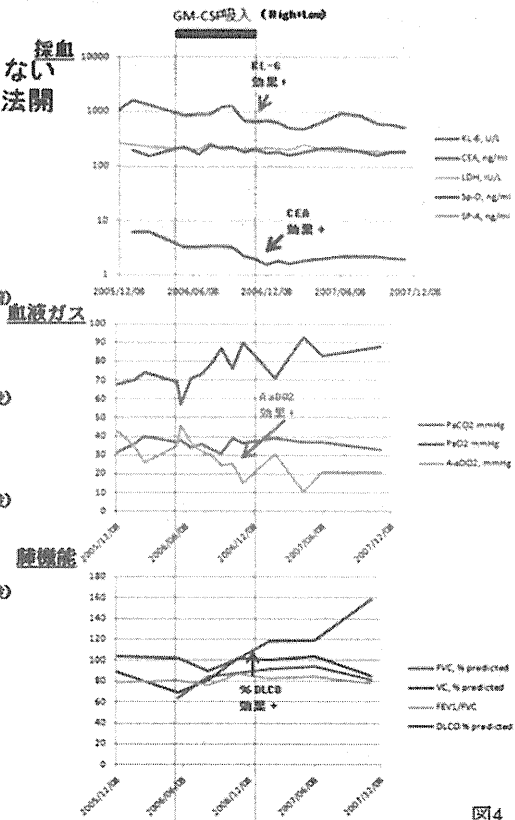
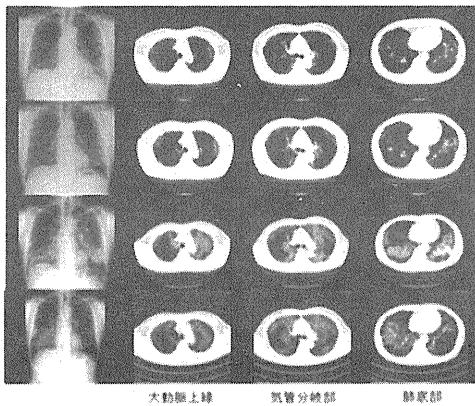


図4

**症例5 有効→比較的速やかに増悪した例**

初診時年齢45歳男性。健診発見。自覚症状無。半年の経過観察後にGM-CSF療法開始となる。



1回目治療（6か月、High+Low）で効果を認めたものの難治性咳嗽が出現し、全肺洗浄を施行した。さらにGM-CSF維持療法を追加する予定。

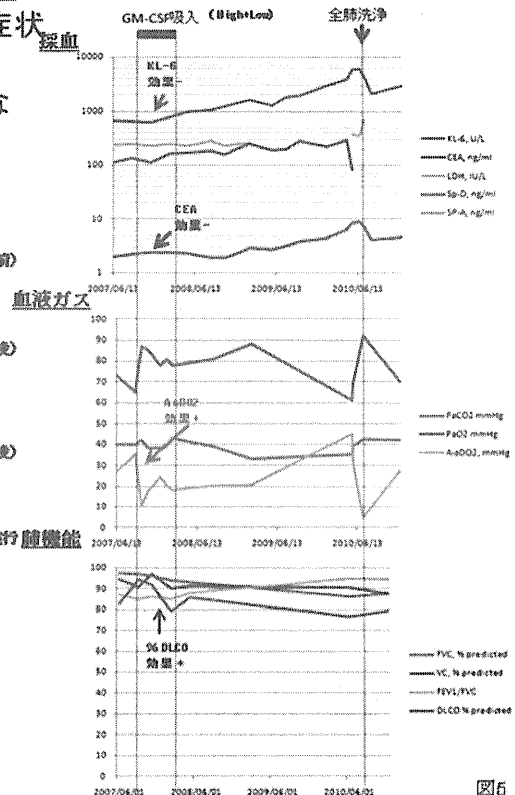
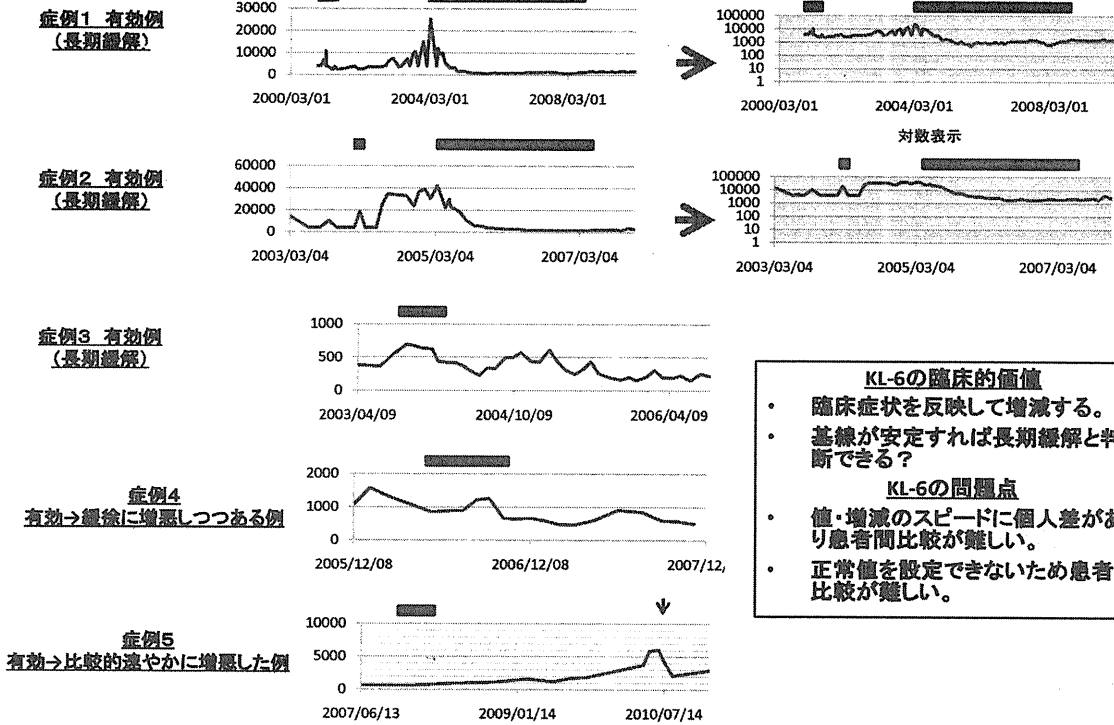


図5

当院KL-6 正常値 (105-435U/ml)

### KL-6の臨床的価値と問題点



**KL-6の臨床的価値**

- 臨床症状を反映して増減する。
- 基線が安定すれば長期緩解と判断できる？

**KL-6の問題点**

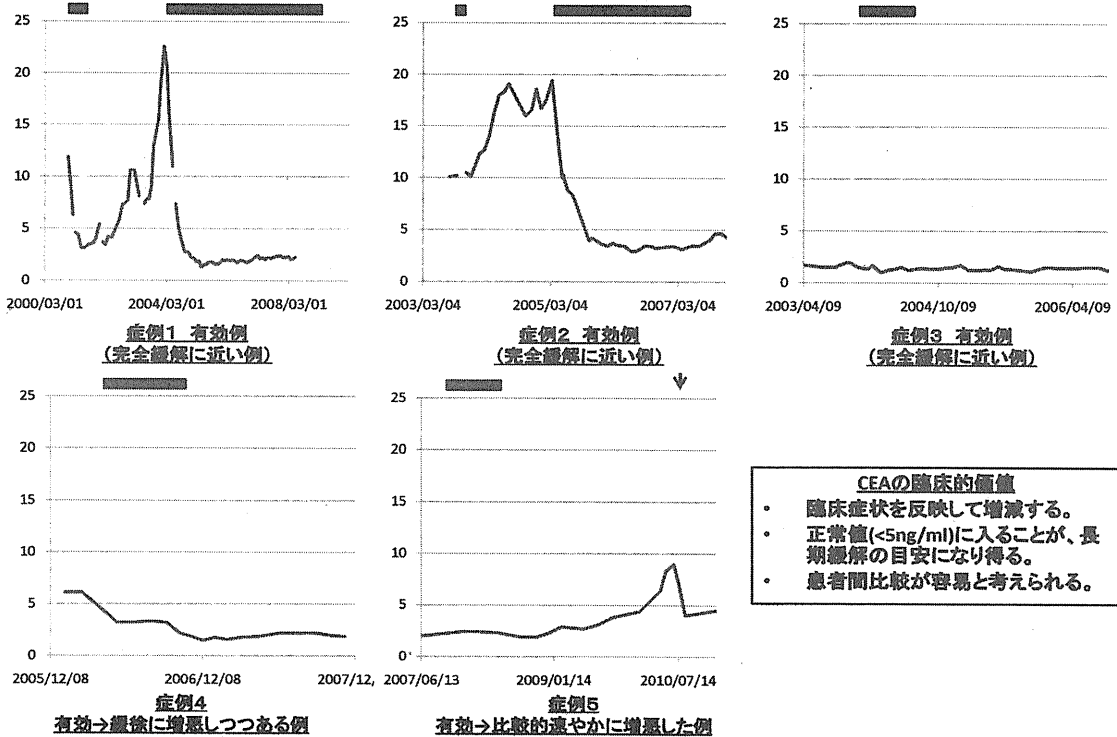
- 値・増減のスピードに個人差があり患者間比較が難しい。
- 正常値を設定できないため患者間比較が難しい。

■ GM-CSF療法施行 ↓ 全肺洗浄

図6

当院CEA正常値 (<5ng/ml)

### CEAの臨床的価値



**CEAの臨床的価値**

- 臨床症状を反映して増減する。
- 正常値(<5ng/ml)に入ることが、長期緩解の目安になり得る。
- 患者間比較が容易と考えられる。

■ GM-CSF療法施行 ↓ 全肺洗浄

図7

## AaDO<sub>2</sub>の臨床的価値と問題点

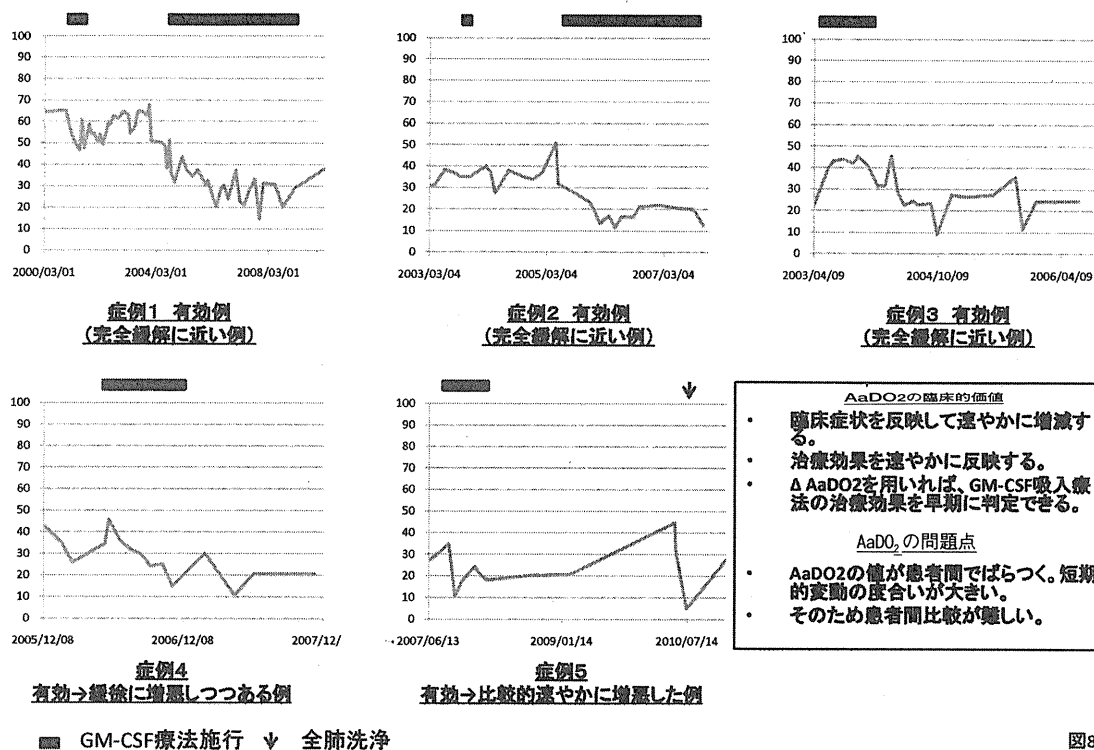


図8

## %DLCOの臨床的価値と問題点

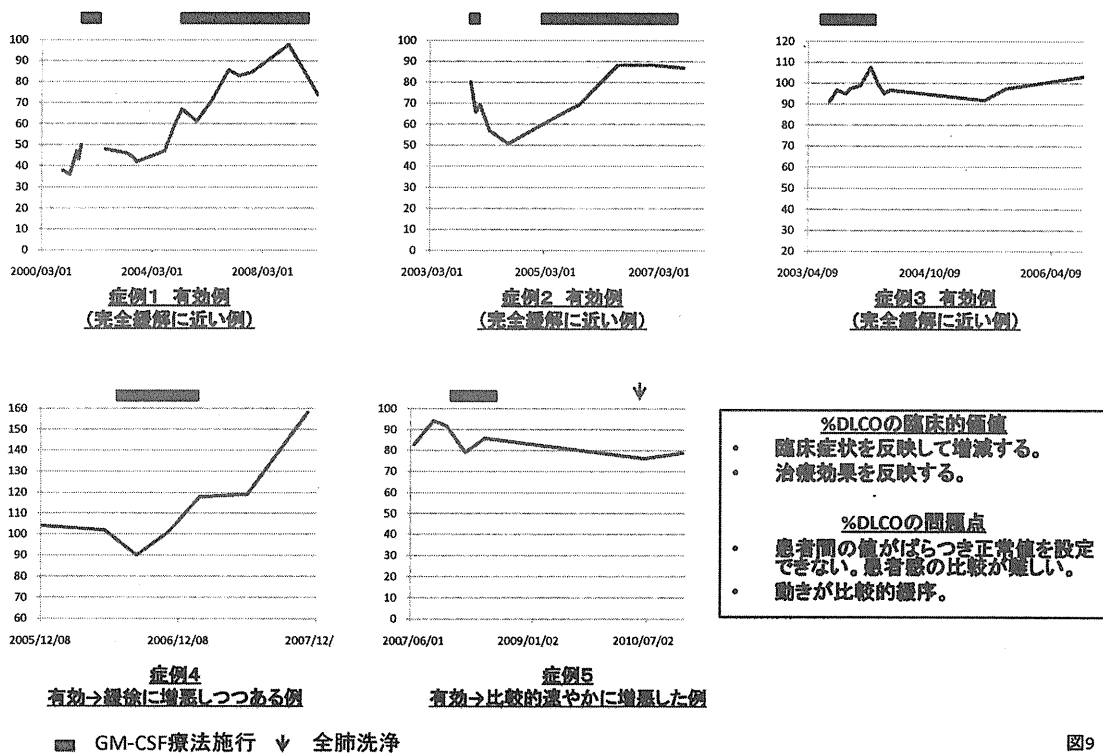
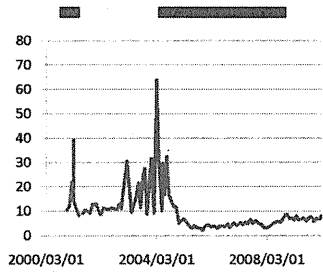


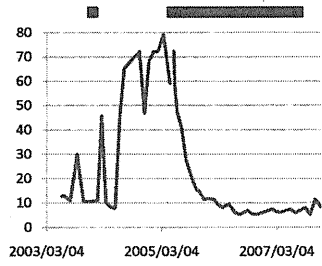
図9

当院LDH 正常値 (119-229 IU/l; JSCC法)  
 (乳酸→ピルビン酸活性の測定、日本では9割程度採用)

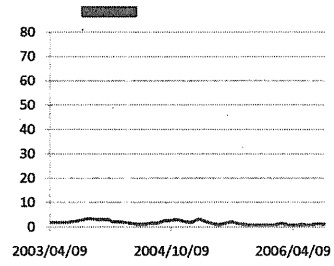
KL-6/LDH (参考)



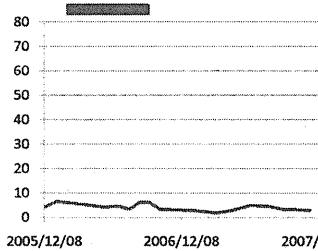
症例1 有効例  
 (完全緩解に近い例)



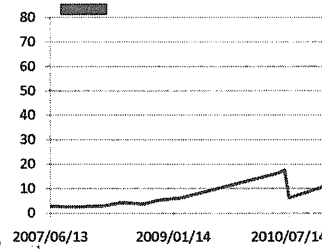
症例2 有効例  
 (完全緩解に近い例)



症例3 有効例  
 (完全緩解に近い例)



症例4  
 有効→緩徐に増悪しつつある例



症例5  
 有効→比較的速やかに増悪した例

**KL-6/LDHの臨床的価値**

- KL-6の個人間のばらつきを補正可能。
- KL-6/LDH<10を長期的に維持することが緩解維持の目安になり得る。

**KL-6/LDHの問題点**

- 学問的根拠は無い。
- 施設間でKL-6,LDHの正常値に差異があるため、比較が、難しい。

■ GM-CSF療法施行 ↓ 全肺洗浄

図10

# 重症自己免疫性肺胞蛋白症患者における 全肺洗浄・GM-CSF 吸入療法併用の有用性

- 1) 東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学
- 2) 新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター
- 3) 獨協医科大学越谷病院呼吸器内科
- 4) 東京医科大学八王子医療センター

海老名雅仁<sup>1</sup>、大河内眞也<sup>1</sup>、田澤立之<sup>2</sup>、赤坂圭一<sup>3</sup>、一和多俊男<sup>4</sup>

## はじめに

本邦における自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)に対する GM-CSF 吸入療法の標準的治療期間は 24 週間であるが<sup>1-3)</sup>、この間に十分な寛解を得られない場合も GM-CSF 吸入療法を延長することで、多くの場合は寛解導入できることを昨年学会で報告した。しかしながら、その後、GM-CSF 吸入療法継続中に、APAP が急速に増悪し全肺洗浄を施行せざるを得なかった症例を 2 例経験した<sup>4)</sup>。興味深いことに、全肺洗浄後に残存した陰影に対して追加した GM-CSF 吸入療法が奏功した。本研究班の活動を通して、APAP に対する GM-CSF 吸入療法の有効性は確立されつつあると考えるが、本症例の呈示を通して全肺洗浄・GM-CSF 吸入療法併用が APAP の治療成績をさらに改善させ得る可能性について考察することを本研究の目的とする。

## 症例

1 例目は 45 歳男性である。2007 年 4 月より咳嗽、喀痰、健診で異常を指摘されたことより総合病院受診。気管支鏡・画像所見と血清・BAL の抗 GM-CSF 抗体陽性より自己免疫性肺胞蛋白症と診断された。2007 年 10 月より GM-CSF 吸入療法に参加。酸素化は改善するも画像所見に十分な変化を認めなかった。2010 年 3 月ごろより陰影の増悪および咳嗽の急激な増悪があり 2010 年 7 月に独協医大越谷病院に転院。全肺洗浄を行った(図 1)。咳嗽は著明に改善したが画

像上陰影は残存した。本人の希望より 2011 年 2 月から GM-CSF 療法を開始したところ陰影の著明な改善を見た(図 2)。

2 例目は 65 歳男性である。2009 年 1 月ごろより咳嗽が出現し総合病院受診。気管支鏡・画像所見と血清 GM-CSF 抗体陽性より自己免疫性肺胞たんぱく症と診断される。徐々に悪化するため当院に紹介となり、2010 年 6 月 GM-CSF 吸入開始(24 週)。いったん軽快するも再度悪化。2011 年 6 月から 2 回目の GM-CSF 吸入再開するも増悪止まらず 10 週で中止。2011 年 10 月 4 日に獨協医大越谷病院に転院、全肺洗浄を施行し軽快するも、再度悪化の兆しあり 11 月 28 日 GM-CSF 吸入療法再開。1 週間で陰影の改善を見た。今後も GM-CSF 吸入療法を継続し観察する予定である(図 3、図 4)。

以上、肺胞洗浄後に GM-CSF 吸入療法への反応性が改善した 2 例を経験した。

## 考察

全肺洗浄後に残存した陰影に対して追加した GM-CSF 吸入療法が奏功した理由は不明だが、全肺洗浄後に肺胞内貯留物が減少したことにより、肺胞内マクロファージへの GM-CSF 到達率が改善されたためではないかと考えている。以上より、APAP 重症例に対する早期全肺洗浄とそれに続く GM-CSF 吸入療法併用の有用性が示唆された。

## 症例 全肺洗浄試行後GM-CSF療法への反応性が改善された例

45歳男性、主訴；咳嗽 既往・家族歴；特記なし 職業；警察官 BI;100 1年前禁煙  
経過；2007年4月より咳嗽、喀痰、健診で異常を指摘されたことなどより総合病院受診。気管支鏡・画像所見と血清・BALの抗GM-CSF抗体陽性より自己免疫性肺胞たんぱく症と診断された。2007年10月よりGM-CSF吸入療法に参加。酸素化は改善するも画像所見に十分な変化を認めなかった。2010年3月ごろより陰影の増悪および咳嗽の急激な増悪があり2010年7月に独協医大越谷病院に転院。全肺洗浄を行った。咳嗽は著明に改善したが画像上陰影は残存した。本人の希望より2011年2月からGM-CSF療法を開始したところ陰影の著明な改善を見た。

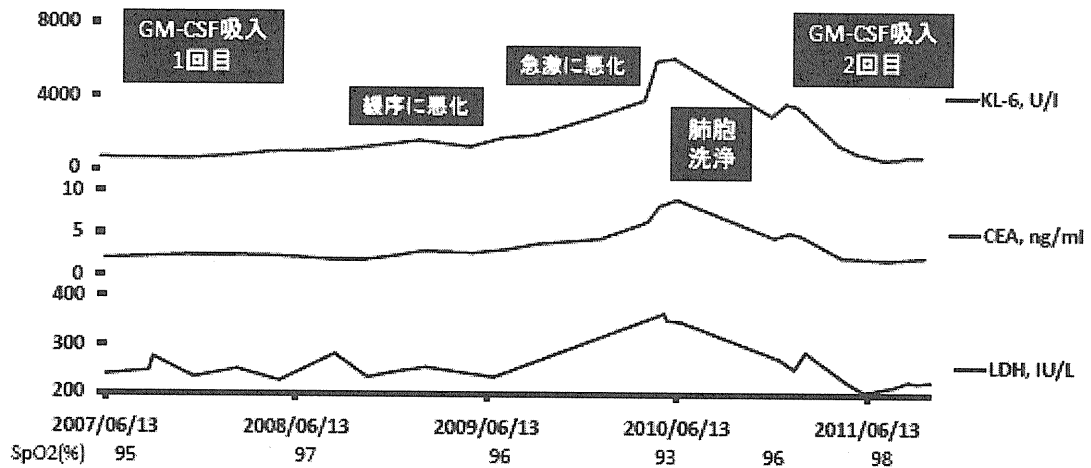


図 1

## 画像

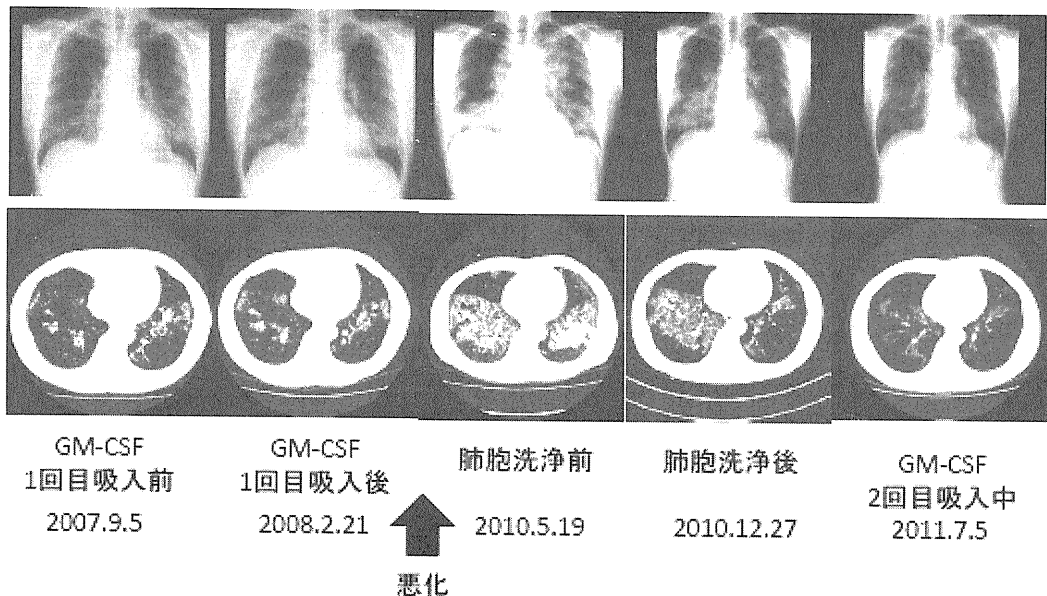


図 2

### 症例 全肺洗淨試行後GM-CSF療法への反応性が改善された例

65歳男性、主訴;咳嗽 既往・家族歴;40歳脳梗塞、48歳ネフローゼ症候群 職業;トラック運転手 BI:840 受診を契機に禁煙

経過;2009年1月ごろより咳嗽が出現し総合病院受診。気管支鏡・画像所見と血清GM-CSF抗体陽性より自己免疫性肺胞たんぱく症と診断される。徐々に悪化するため当院に紹介となり、2010年6月GM-CSF吸入開始(24週)。いったん軽快するも再度悪化。2011年6月から2回目のGM-CSF吸入再開するも増悪止まらず10週で中止。2011年10月4日に獨協医大越谷病院に転院、全肺洗淨を施行し軽快するも、再度悪化の兆しあり11月28日GM-CSF吸入療法再開。

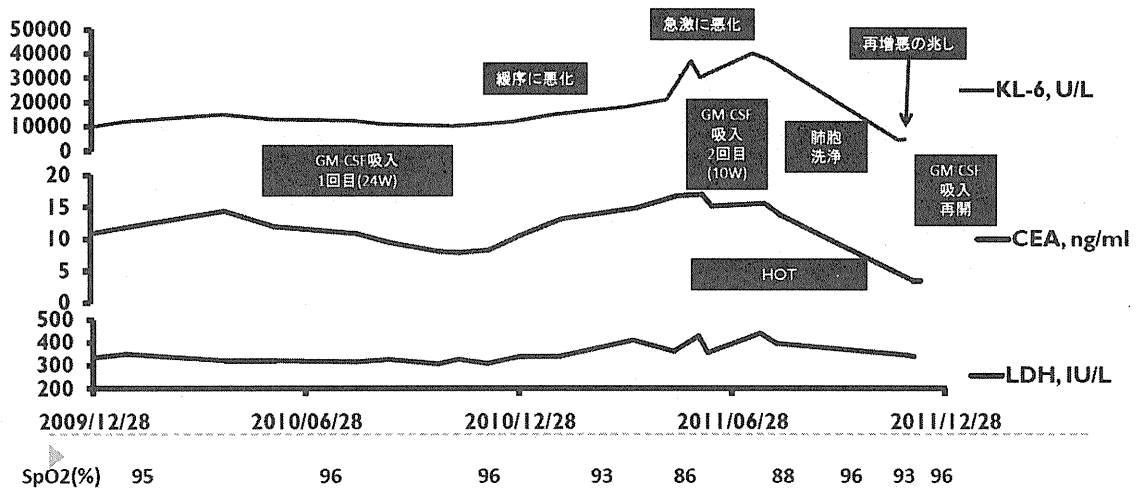


図 3



# 症例4 画像

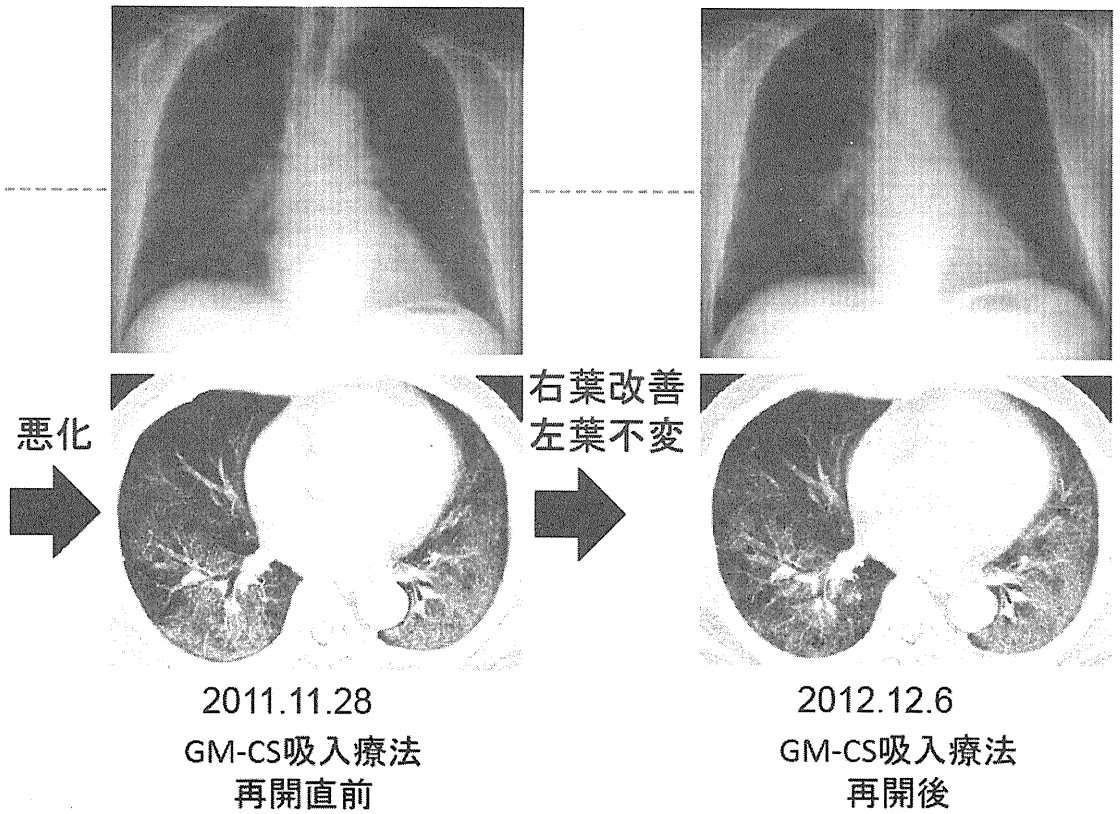
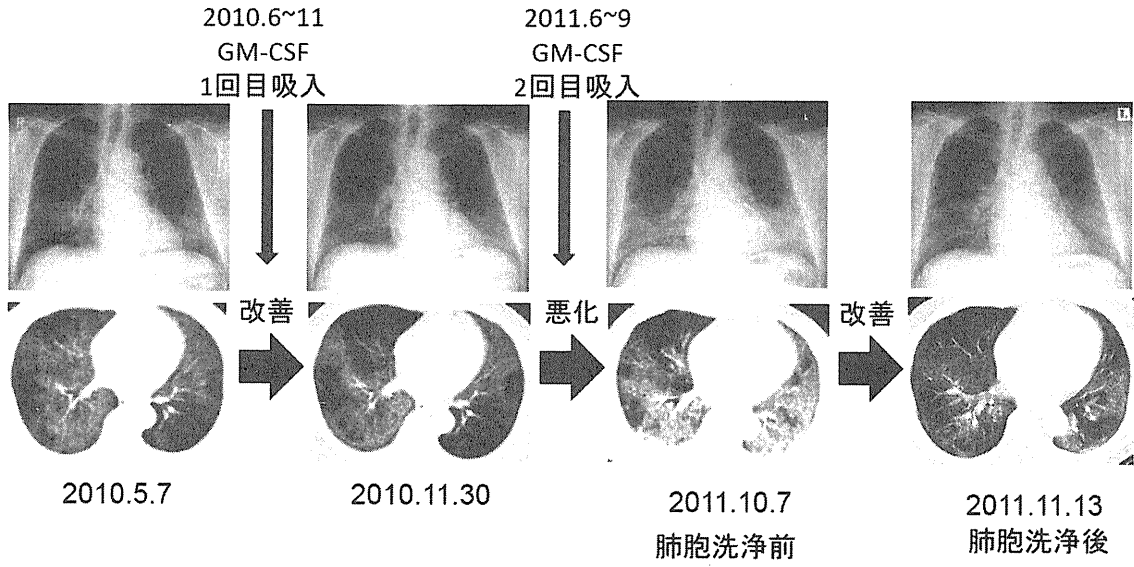


図4

## 結論

本研究班の研究などを通して、aPAP に対する GM-CSF 吸入療法の有効性は確立されつつあると考えるが、今後はさらなる治療成績向上のため、より効果的な GM-CSF 吸入療法プロトコルの創出や、全肺洗浄等を含めた集学的治療についての検討が必要になると思われる。

## 参考文献

1. Tazawa R, Nakata K, Inoue Y, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a pilot study; and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report. *Respirology*. Jan 2006;11 Suppl:S61-64.
2. Tazawa R, Hamano E, Arai T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. May 15 2005;171(10):1142-1149.
3. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 15 2010;181(12):1345-1354.
4. 一和多俊男, 時田心悟, 相馬亮介, et al. 肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄の経験と洗浄手順を選択するためのアルゴリズムについて。日本呼吸器学会雑誌. 2009.03 2009;47(3):185-190.

# 肺胞蛋白症と GM-CSF 吸入治療—治療終了後の予後と臨床所見

田澤 立之 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

新井徹、高田俊範、笠原靖紀、放生雅章、根井貴仁、中山秀章、元井奈都紀、浦野真也、江田良輔、横場正典、土橋佳子、南須原康行、石井晴之、海老名雅仁、審良正則、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

自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法は、先に、我々が 2004 年～2008 年に行った全国 9 施設による第Ⅱ相試験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、重篤な副作用なく、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が報告され、その安全性と有効性が示された<sup>(1)</sup>。

しかしながら、GM-CSF 吸入治療後に再発し追加治療を要する患者が出ている。そこで、GM-CSF 吸入治療を受けた後に追加治療を要した患者の臨床的な特徴を明らかにするため、上記の研究での治療完遂例 35 例に対して終了後 30 か月までの経過観察を行い、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ことを試みた。

## 対象と方法

2005 年～2008 年の GM-CSF 吸入治療全国多施設第Ⅱ相試験 (250 $\mu$ g/日吸入 8 日間+休薬 6 日間 6 サイクル→125 $\mu$ g/日吸入 4 日間+休薬 10 日間の 6 サイクル、総 GM-CSF 用量 15mg、全治療期間 24 週)に参加し治療を完遂した 35 例について、主治医に、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、回収して解析した。

35 例の 30 ヶ月間の観察結果より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、各患者の治療前後の動脈血ガス分析、CT、肺機能、血算、血清学的検査所見の臨床所見を比較検討した。対象患者

は、男性 20 例、女性 15 例、年齢中央値は 55 歳 (45-67.5) で、奏効例 ( $\Delta$ AaDO<sub>2</sub>  $\geq$  10 mmHg) は 24 例、非奏効例は 11 例で、GM-CSF 抗体価中央値は 19.8  $\mu$ g/ml (3.2-64.6) だった。

さらに GM-CSF 吸入治療直前の気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞分画所見を得られた 22 例 (奏効例 17 例 非奏効例 5 例) で比較検討した。再治療群・無治療群群での評価項目の比率の差の検定にはカイ 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 30 か月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も 35 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)。GM-CSF 吸入治療後の観察期間中、23 例は追加治療を要しなかった (無治療群) 一方、12 例が追加治療を必要とした (再治療群)。

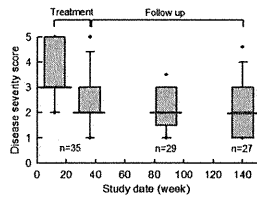
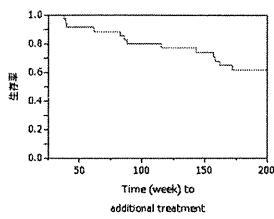


図1: 追加治療に入るまでの期間のKaplan-Meier曲線(左)と、観察期間2年までの重症度の変化(右)。2年以上の経過を追跡できた例は27例で、追加治療を受けた例は11例で、うち10例が治療後3年以内に追加治療を受けていた。

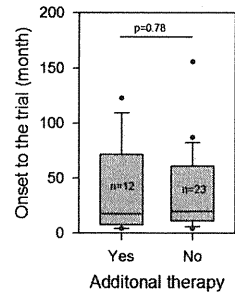
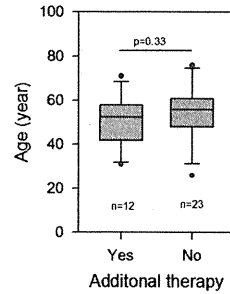


図2: 治療後30カ月以内に追加治療を受けた群(Yes, 再治療群)と治療後30カ月追加治療をうけずに観察できた群(No, 無治療群)との間で臨床徴候に有意差はみられなかった。

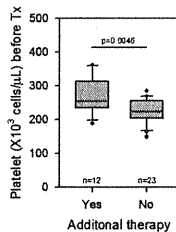
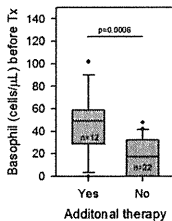
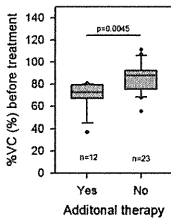


図3: 再治療群では、無治療群に比べて、%VCが低く、治療前の好塩基球数、血小板数が有意に多かった。また治療前の左下肺野のCTスコアが再治療群で有意に高かった。

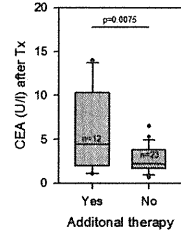
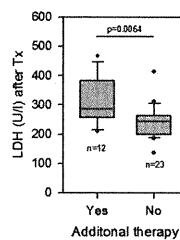
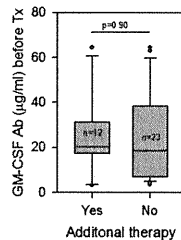


図4: LDH, KL-6, CEA, SP-A, SP-D等の血清マーカーやGM-CSF抗体については、再治療群と無治療群で有意差はなかったが、治療後のLDHやCEAで有意差がみられた。

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、GM-CSF抗体価に有意差はみられなかった(図2)。

血清GM-CSF抗体についても有意差はみられなかった。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。治療前の画像所見では、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、好塩基球数、血小板数が高かった(図3)。治療前の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かった(図4)。

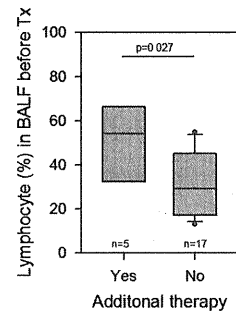
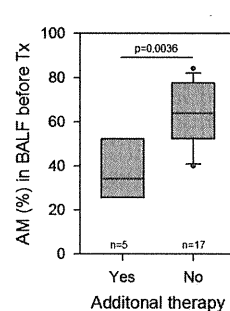


図5: 気管支肺胞洗浄液を解析できた例は、再治療群3例、無治療群11例と少ないが再治療群では、無治療群に比べ、肺胞マクロファージが少なく、リンパ球が多かった。

GM-CSF治療直後のDLco、LDH、KL-6、CEA、SP-Dを含む血清マーカー、CTスコアは、無治療群にくらべ再治療群で高かったが(p<0.05)、AaDO<sub>2</sub>では有意差はなかった。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、治療直前のBALFの所見では、肺胞マクロファージ数が無治療群に比べ再治療群で低く(p<0.05)、リンパ球数は無治療群にくらべ再治療群で高かった(p<0.05)(図5)。

## 考察

治療完遂 35 例全例で GM-CSF 吸入治療終了後 30 か月が経過しているが、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 35 例のうち 30 か月後の追加治療例は 12 例にとどまり、本治療が、安全で、治療効果が持続することが示された。

今回の検討で、GM-CSF 抗体価は、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側面が本研究でも確認された。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が難しいことが示唆された。逆に治療前の肺機能や治療後の画像検査から、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 吸入治療完遂例 35 例の全例の長予後について治療終了後 30 か月まで調査をした。重篤な遅発性の有害事象はいまのところ見られておらず、治療終了後 30 か月で追加療法を要した例は 35 例中 12 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って、血液中の好塩基球や血小板が多く、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た。

## 謝辞

本研究に参加いただいた被験者の皆様と 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 granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 181:1345-1354, 2010.

# 骨髄異形成症候群に合併した続発性肺胞蛋白症における移植治療に関する研究

杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科

石井 晴之

## はじめに

我々は1999年から2009年まで10年間に抗GM-CSF自己抗体陰性を確認した本邦40例を調査した<sup>1)</sup>。続発性肺胞蛋白症(secondary pulmonary alveolar proteinosis: SPAP)としての基礎疾患は本邦調査例では、血液疾患が40例中35例と大部分を占め、中でも骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)に合併したものが多。このMDSに合併したSPAPでは原疾患のコントロールを優先的に行うことが重要とされており、MDSに対する移植治療でSPAP自体も改善した報告がみられる<sup>2)3)</sup>。本研究において、これらの移植治療における問題点および予後因子を明確にすることを目的とした。

## 対象と方法

1999年以降病理学的に肺胞蛋白症が診断され、かつ抗GM-CSF自己抗体陰性が確認された骨髄異形成症候群28例のうち、移植治療を受けた6例のMDSに合併したSPAP症例を対象とした。このMDSの移植治療した6例の臨床情報をまとめ予後因子を解析することを後向きコホートで研究した。本研究は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」を遵守して実施され、杏林大学医学部倫理委員会にて承認されている。

## 結果 (表1)

症例1は35歳男性・MDS-RAで骨髄移植施行、症例2は42歳女性・MDS-RAEB-1で臍帯血移植施行、症例3は47歳男性・MDS-RAEB-1で骨髄移植施行、症例4は47歳男性・MDS-RCMD

で骨髄移植施行、症例5は45歳男性・MDS-RAEB-1で臍帯血移植施行、症例6は58歳女性・MDS-RAEB-2で骨髄移植施行されている。これら6例のkaryotypeは5例でtrisomy 8がみられていた。WHO-IPSS (WPSS)はscore 3以上のhigh, very high groupが5例、1例はscore 2のintermediate groupであった。MDS診断後からSPAP診断までの期間は16~120カ月とさまざまであるが、MDSと同時にSPAPが診断された症例やPAPが先行し41ヵ月後にMDSが診断された症例もみられた。移植治療によりSPAPは4例(66%)で奏功し呼吸不全の改善をみとめたが、2例は移植治療2ヵ月以内に合併症のため死亡しており評価困難であった。

## 考案

本研究では移植治療したMDSを合併したSPAP6例を評価した。MDS自体は病型(MDS category)、karyotype、輸血依存性からスコアリングされるWPSSが予後予測因子として重要とされる。対象者のうち5例はscore 3以上と白血病化や予後不良の高リスク症例であったが、1例はscore 2と低値でSPAPによる進行性の呼吸不全をコントロールする必要があり移植導入していた。今回の6例中5例で染色体異常にtrisomy 8が見られていたのは興味深い。Trisomy 8の染色体異常はMDS全体の染色体異常の中でも比較的多く(6.5~16.3%)みられるもの<sup>4)</sup>であるが好中球機能異常との関連性が示唆されているものでもある<sup>5)</sup>。またMDSに合併したSPAP症例とtrisomy 8の関連性も注目されてきている<sup>6)</sup>。MDSの診療上、移植治療で3例(50%)が移植後

＜表 1:臨床情報のまとめ＞

case	1	2	3	4	5	6
category	RA	RAEB-1	RAEB-1	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
karyotype	+8	+8	+8	+8	N.A.	+8
輸血依存	無	有	無	無	有	有
WPSS	Score 2 Inter.	Score 4 High	Score 3 High	Score 3 High	Score 3 High	Score 5 High
MDS 診断 から PAP 診断まで	65	27	16	同時期	120	PAP 先行 41 ヶ月後 に MDS
感染症	無	無	無	有	無	無
移植	BMT	CBT	BMT	BMT	CBT	BMT
移植後の PAP	不変	不変	改善	改善	改善	改善
予後	死亡 day 55	死亡 day11	死亡 day155	生存	生存	生存

5 ヶ月以内に死亡しており、感染症の合併が問題となっていた。MDS の治療として呼吸器疾患の合併は移植治療の大きな問題点となるが、SPAP の診療上移植治療の奏功性が 66%と高値であったことは注目すべきことである。SPAP は自己免疫性 PAP と比して非常に予後不良疾患である。この自己免疫性 PAP における治療法を選択肢に考えられている GM-CSF 吸入療法は本邦の臨床試験で奏功性が 68%である<sup>7)</sup>。この奏功性からも MDS に合併した SPAP に対しては移植治療の意義は重要と考えられる。しかし今回は骨髄移植 4 例、臍帯血移植 2 例と症例に応じた移植内容であったが、適応基準や治療内容までは十分に定められないのが現状である。

## 結論

MDS に合併する SPAP は予後不良であり、感染症コントロールや全身状態の管理が困難である。病因が不明だが MDS の病状コントロールで SPAP の改善が 4 例で確認された。移植治

療は最も期待できる MDS の治療である。しかし移植治療の適応外の全身状態・呼吸状態で診断される SPAP もあり、SPAP 合併の早期発見は重要である。

## 謝辞

本研究において症例情報の提供を含み多大な御協力をいただきました下記の施設の先生方に深く感謝致します。(虎の門病院血液内科、神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科、京都大学医学部附属病院呼吸器内科、豊美城中央病院呼吸器内科、新潟大学医歯学総合病院第二内科、東京大学医科学研究所血液腫瘍内科、東京医科大学医学部附属病院呼吸器内科)

## 参考文献

1. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical Features of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis: Pre-mortem Cases in Japan. Eur Respir J. 37:465-468, 2011

- 2 . 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.* 38:581-582, 2006
- 3 . 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* 90:407-412, 2009
- 4 . Lee DS, Kim SH, Seo EJ, et al. Predominance of trisomy 1q in myelodysplastic syndromes in Korea: is there an ethnic difference? A 3-year multi-center study. *Cancer Genet Cytogenet.* 15;132(2): 97-101,2002
- 5 . Ahn JK, Cha HS, Koh EM, et al. Behcet's disease associated with bone marrow failure in Korean patients: clinical characteristics and the association of intestinal ulceration and trisomy 8. *Rheumatology* 47(8):1228-30, 2008
- 6 . Nishida A, Miyamoto A, Yamamoto H, et al. Possible association of trisomy 8 with secondary pulmonary alveolar proteinosis in myelodysplastic syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 15;184(2):279-80.
- 7 . Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 181:1345-54, 2010



# 難治化要因を検討する立場から見た自己免疫性あるいは特発性肺胞蛋白症症例の肺病理所見と二次性肺胞蛋白症症例の肺病理所見に関する研究

- 1) 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター臨床検査科
- 2) 同 臨床研究センター
- 3) 同 内科
- 4) 長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野  
北市正則<sup>1,2</sup>、清水重喜<sup>1</sup>、玉舎 学<sup>3</sup>、高木理博<sup>1,4</sup>

## はじめに

肺胞蛋白症(PAP)は Rosen ら(1958)によって病理組織学的所見に基礎をおいて提唱された疾患概念である<sup>1-5</sup>。Kitamura, Nakata ら(1999)によって特発性 PAP に患者血清中に抗 GM-CSF 抗体が検出されることが報告された<sup>6</sup>。抗 GM-CSF 抗体が血清中に検出される PAP 症例について自己免疫性 PAP の病名が使用され、日本での PAP 症例の調査結果が Inoue ら(2008)によって報告された<sup>7</sup>。

PAP 症例の治療については全肺洗浄を基礎におきながら、GM-CSF の吸入が試験的治療として行われるようになった(Tazawa 2005)<sup>8</sup>。このように PAP の疾患について大きな進展が見られたが、全肺洗浄と GM-CSF 吸入治療によっても死亡症例が散見されるようになった。このため 2007 年 8 月 30-31 日に第 2 回大阪呼吸器疾患シンポジウムとして「肺胞蛋白症の難治化要因に関する研究」をテーマとして研究会を開催した。この厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「肺胞蛋白症(PAP)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」班のメンバーが多く含まれる研究会であった。

(A): 著者の知る限りでは自己免疫性あるいは特発性 PAP 症例について肺病理所見を基礎においた難治化要因あるいは予後因子の研究はない。

(B): 二次性肺胞蛋白症(secondary PAP)の肺病理所見についてまとまった症例数での記載はない。

また、二次性 PAP では、著者の提案した PAP の病理組織学的所見(2011-2012)に基礎をおいた二次性 PAP の肺病理所見のまとまった記載はない<sup>9,10</sup>。今後、二次性肺胞蛋白症(PAP)の症例研究の基礎を固めるために肺胞蛋白症(PAP)の病理組織学的所見(2011-2012)に基礎をおいて二次性肺胞蛋白症(PAP)12 例の肺病理所見を検討し、いくつかの知見を得たので報告する<sup>11,12</sup>。

## 対象と方法

「肺胞蛋白症(PAP)の難治化要因に関する研究」で開催された第 2 回大阪呼吸器疾患シンポジウム(2007 年 8 月 30-31 日)で検討された 49 例を対象とした。病理検体は外科的肺生検(SLB)22 例、SLB+剖検(Autopsy) 4 例、経気管支肺生検(TBB)+SLB 1 例、TBB9 例、気管支肺胞洗浄液(BALF)1 例、TBB+BALF 1 例、針生検(Needle Bx)+BAL1 例、細胞診(Cytology) 1 例、肺葉切除術(lobectomy) 1 例、肺葉部分切除(partial resection)1, Autopsy 7 例であった。全ての肺組織の病理組織学的所見はヘマトキシリン・エオジン染色で検討した。可能な限り、PAS 染色、SpA 免疫染色、EvG 弾性線維染色、グロコット染色、Ziehl-Neelsen 染色を行い検討した。

## 結果

49 例のうち 48 例を病理学的所見を基礎として肺胞蛋白症(PAP)と診断できた。内訳は抗

GM-CSF 抗体陽性の自己免疫性 PAP は 22 例、1999 年以前の症例のため抗 GM-CSF 抗体の測定が測定されていない特発性 PAP は 13 例、二次性 PAP は 13 例であった。1 例は他疾患と診断した。特発性 PAP 13 例では男性 8 例、女性 5 例、平均年齢 42.5 歳(19-55 歳)であった。自己免疫性 PAP では男性 15 例、女性 7 例、平均年齢 52.6 歳(37-73 歳)であった。二次性 PAP では男性 6 例、女性 7 例、平均年齢 44.0 歳(25-74 歳)であった。(A): 自己免疫性あるいは特発性 PAP 症例について肺病理所見を基礎においた難治化要因あるいは予後因子の検討について:

外科的肺生検が施行された自己免疫性 PAP 17 例と特発性 PAP 7 例 (合計 24 例) を対象として外科的肺生検所見と予後との関係を検討した<sup>10)</sup>。

外科的肺生検所見では肺胞蛋白症(PAP)所見に加えて認められた線維化病変パターンは (a)usual interstitial pneumonia (UIP) pattern 3 例、(b)nonspecific intersitial pneimonia, cellular and fibrosing pattern (NSIP-2)6 例、(c)nonspecific interstitial pneumonia, cellular pattern (NSIP-1)6 例、間質性肺炎所見なし(IP(-))は 8 例(合計 14 例)の所見であった。(a)UIP pattern を示した 3 例では外科的肺生検後の平均観察期間 77 ヶ月で死亡率は 67%(2/3)であった。(b)NSIP-2 pattern を示した 6 例では外科的肺生検後の平均観察期間 73.1 ヶ月で死亡率は 33%(2/6)であった。(c) NSIP-1 あるいは IP(-)の 14 例では外科的肺生検後平均 49.2 ヶ月の観察期間で死亡率は 7%(1/14)であった。(a)UIP pattern 群と(c)NSIP-1 あるいは IP(-)群との間で外科的肺生検後の死亡率に有意差 ( $p < 0.05$ )が見られた。

(B): 二次性 PAP の肺病理所見について:

二次性 PAP 13 例のうち 5 例では抗 GM-CSF 抗体が測定されたが、5 例とも基準値以下の測定結果であった。13 例のうち 12 例で肺の病理組織学的所見を観察した。基礎疾患が Bechet 病の 1 例は BALF 所見を観察した。

(B-1)基礎疾患が myelodysplastic dysplasia (MDS) の 4 例では肺病理所見は外科的肺生検 1 例、剖検 3 例で検討できた。外科的肺生検例では慢性間質性肺炎所見(UIP pattern)が観察された。

剖検 3 例では 3 例で硝子膜形成を含む diffuse alveolar damage (DAD)の肺病変も観察された。2 例では肺出血、他の 1 例では真菌感染症も観察された。肺出血 2 例のうち 1 例では脾臓とリンパ節に壊死病変を主体とした非結核性抗酸菌症(NTM)が観察された。

(B-2):基礎疾患が急性骨髄性白血病(AML) 1 例の外科的肺生検検体では器質化肺炎(OP)パターンと肺梗塞が観察された。慢性骨髄性白血病(CML)1 例の外科的肺生検検体では PAP 病変が観察され、線維化間質性肺炎所見は観察されなかった。2 年後の剖検肺では NSIP-2 の線維化間質性肺炎と肺出血が観察された。

基礎疾患が多発性骨髄腫(multiple myeloma)の 1 例では剖検肺で PAP 病変と硝子膜形成の DAD 病変が観察された。

(B-3):基礎疾患が膠原病の一種 SLE である症例では外科的肺生検検体で PAP 病変を被包化する線維化病変が含まれていた。2 年後の剖検肺では PAP 病変に加えて真菌感染症が見られた。基礎疾患が膠原病疑いの 1 例では TBB 検体に PAP 病変と線維化病変が観察された。

(B-4):基礎疾患が胸腺腫(Type A thymoma)の 1 例では外科的肺生検検体に PAP 病変が観察された。

(B-5):基礎疾患がウエゲナー肉芽腫症(WG)の 1 例では外科的肺生検検体には左肺上葉で 8 年の WG 治療後の WG 再燃と評価した壊死性肉芽腫性結節性病変と周囲の器質化肺炎(OP)パターンが、左肺下葉には広範囲の PAP 病変が観察された。この症例では cyclophosphamide を含む WG に対しての治療薬が PAP の病因である可能性を推定した。

(B-6):基礎疾患が特発性器質化肺炎(COP)の1例の外科的肺生検検体には小葉中心部で器質化肺炎(OP)パターンを、小葉辺縁部で PAP 病変が観察された。この症例では小葉中心部での閉塞機序に対しての末梢肺胞領域の PAP 病変形成を推定した。

## 考案

(A): 自己免疫性あるいは特発性 PAP 症例で外科的肺生検所見が観察できる場合、PAP 病変以外の線維化病変の有無とパターンを観察する必要があると考えた。この線維化病変のパターン認識には特発性間質性肺炎(IIPs)の ATS/ERS 国際分類(2002)の応用が有用であった。線維化病変では UIP pattern が予後増悪因子になると推定した。

(B): 二次性 PAP は基礎疾患が多彩である。肺病理所見は特に剖検例では解析困難例があると考えた。このような場合を含めて著者らが記載した PAP の病理所見(病理診断と鑑別診断)の記載(2010-2011)は PAP の病理診断過程に有用であると考えた<sup>11-12)</sup>。

## 結論

(A) 自己免疫性あるいは特発性 PAP では PAP 以外の所見である UIP pattern の線維化病変所見が予後因子となる可能性を推定した。今後は PAP 病変と UIP pattern などの線維化病変形成機序の関係が検討課題になると考えた。

(B) 二次性 PAP では基礎疾患と肺病理所見は多様である。PAP の病理所見(病理診断と鑑別診断)の記載(2010-2011)の適切な応用が必要と考えた<sup>11-12)</sup>。

## 謝辞

1991年12月21日開催の第3回京滋呼吸器疾患研究会、「肺胞蛋白症をめぐる」と2007年

8月開催の第2回大阪呼吸器疾患シンポジウム<sup>4)</sup>、「肺胞蛋白症の難治化要因に関する研究」で症例呈示と病理診断等の協力を頂いた研究者に感謝します。また、国立病院機構 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、病理標本作製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*, Zander DS and Farver CF(eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, 2008, p.362-366.
6. 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* 190(6): 185-80, 1999.
7. 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.
8. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai I, Takada T, Nasuhara Y, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Ohtsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Kirscher JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 1345-1354, 2010.
  9. Green D, Dighe P, Ali NO, Katele GV. Pulmonary alveolar proteinosis complicating chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 46: 1763-1766, 1980.
  10. Travis WD, King TE Jr et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 227-304, 2002.
  11. 北市正則。肺胞蛋白症の病理診断と鑑別診断)。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「肺胞蛋白症(PAP)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」班。平成 22 年度研究報告書、平成 22 年 3 月(2010), P.34-35.
  12. 北市正則、高木理博、清水重喜。肺胞蛋白症の病理所見(病理診断と鑑別診断)。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「肺胞蛋白症(PAP)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」班。平成 22 年度総括・分担研究報告書、平成 23 年 3 月(2011), P.32-44.