

肺胞蛋白症の CT 上の肺線維化所見に関する研究

1) 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター放射線科

2) 同 内科

3) 同 病理

審良正則¹、大隈智尚¹、井上義一²、北市正則³

はじめに

肺胞蛋白症の HRCT 像は網状影を伴うすりガラス影で crazy-paving pattern として知られている^{1) - 4)}。HRCT 上の肺の線維化所見は牽引性気管支拡張像と蜂窩肺所見である。

肺胞蛋白症の長期経過例において肺の線維化を惹き起こした症例が報告されているが、その画像所見については十分報告されていない^{5) - 10)}。CT 上の線維化所見である牽引性気管支拡張像と蜂窩肺に着目し、肺胞蛋白症の HRCT とその経過 HRCT を検討した。

対象と方法

肺生検により病理組織学的に肺胞蛋白症と診断された 44 例を対象とした。内訳は男性 24 例、女性 20 例で、年齢は 19 歳から 74 歳 (平均 48 歳) であった。33 例が特発性肺胞蛋白症、11 例が続発性肺胞蛋白症であった。CT でのフォローアップ期間は 1 から 284 ヶ月 (中央値 60 ヶ月) であった。

初回と最終の HRCT 画像を 2 名の放射線科医により読影した。すりガラス影 ground-glass opacity、浸潤影 consolidation、小葉間隔壁肥厚像 interlobular septal thickening、小葉内間質肥厚像 intralobular interstitial thickening、蜂窩肺 honeycombing、嚢胞 cyst、牽引性気管支拡張像 traction bronchiectasis、結節 nodule、crazy-paving pattern、subpleural sparing、geographic distribution について評価した¹¹⁾。

結果

表 1 に初回 HRCT 所見を示した。CT 上の肺線維化所見である牽引性気管支拡張像は 4 例 (9%) に認められた。初回の CT で蜂窩肺所見は認められなかった。最終の CT では新たに 6 例で牽引性気管支拡張像が出現し、全体で 10 例 (23%) に認められた。初回 CT で認められた牽引性気管支拡張像はすべて進行を示した。最終 CT で蜂窩肺は 2 例に認められた (5%)。嚢胞は初回 CT で 3 例 (7%)、最終 CT で 9 例 (20%) に認められた (表 2)。

CT 上で肺線維化所見 (牽引性気管支拡張、蜂窩肺) を示した 10 例の要約を表 3 に示した。この 10 例中 6 例が呼吸不全で死亡した。CT 上肺線維化を示さなかった 34 例中 6 例が死亡したが、呼吸不全が 3 例、肺癌が 1 例、真菌感染症によるものが 1 例、自殺が 1 例であった。CT 上肺線維化を示した症例の死亡率は線維化を示さなかった症例より高かった ($p = 0.015$, Fisher's exact test)。

経過 CT で crazy-paving pattern から結節状陰影へ移行し、さらに線維化へと移行するのが観察された (図 1, 2)。

考案

肺胞蛋白症の続発症として肺の線維化を惹き起こすことが報告されている。肺の線維化の一部は肺感染症によるものであることが言われている⁵⁾。Hudson らは⁶⁾肺胞蛋白症の診断から 13 年後に肺線維症によって死亡した症例を報告している。別の報告^{9) 10)}では、当初臨床的に特発

Table 1 The initial thin-section CT findings in 44 patients with PAP

CT findings	(n=44)	
▣ Thickened intralobular lines	36 (82)	
▣ Thickened interlobular septa	37 (84)	
▣ Crazy-paving pattern	30 (68)	
▣ Geographic distribution	13 (30)	
▣ Subpleural sparing	14 (32)	
▣ Consolidation	19 (43)	
▣ Traction bronchiectasis	4 (9)	
▣ Cysts	3 (7)	
▣ Small nodules	7 (16)	
▣ Honeycombing	0 (0)	
▣ Upper lung predominant	7 (16)	
▣ Lower lung predominant	21 (48)	
▣ Diffuse distribution	13 (30)	
▣ Peripheral predominant	15 (34)	
▣ Central predominant	2 (5)	
▣ No zonal predominant	27 (61)	

Note.—Numbers in parentheses are percentages.

Table 2 The initial and last thin-section CT findings in regard to pulmonary fibrosis in 44 patients with PAP

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

Note.—Numbers in parentheses are percentages.

Table 3 The initial and final predominant CT findings and outcome in 10 patients with PAP with fibrosis

No.	Age/Sex	Symptom	Duration	Initial CT	Last CT	Outcome	Type
1	70/M	Dyspnea	1 yr	Patchy consolidation, Traction bronchiectasis	Traction bronchiectasis	Died at 13mo	A
2	44/M	Dyspnea	1.5 yr	Crazy-paving Honeycombing, Cysts	Traction bronchiectasis	Died at 10yr	A
3	62/F	Dyspnea	3 mo	Crazy-paving Traction bronchiectasis	Traction bronchiectasis	Alive at 2yr	A
4	66/F	Dyspnea	8 yr	Crazy-paving, Cysts Traction bronchiectasis	Traction bronchiectasis Cysts	Died at 19mo	A
5	58/F	Nothing		Crazy-paving Central predominant	Traction bronchiectasis	Alive at 13yr	A
6	72/F	Dyspnea	1 mo	Ground-glass Cysts	Traction bronchiectasis	Alive at 12yr	A
7	33/M	Dyspnea	3 wk	Patchy consolidation Small nodular opacities	Traction bronchiectasis Honeycombing, Cysts	Died at 2yr	S
8	52/M	Nothing		Crazy-paving	Traction bronchiectasis	Alive at 6yr	A
9	72/M	Cough	2 mo	Small nodular opacities	Traction bronchiectasis Cysts	Died at 19mo	A
10	54/M	Dyspnea	2 mo	Crazy-paving Traction bronchiectasis	Traction bronchiectasis Honeycombing, Cysts	Died at 10yr	A

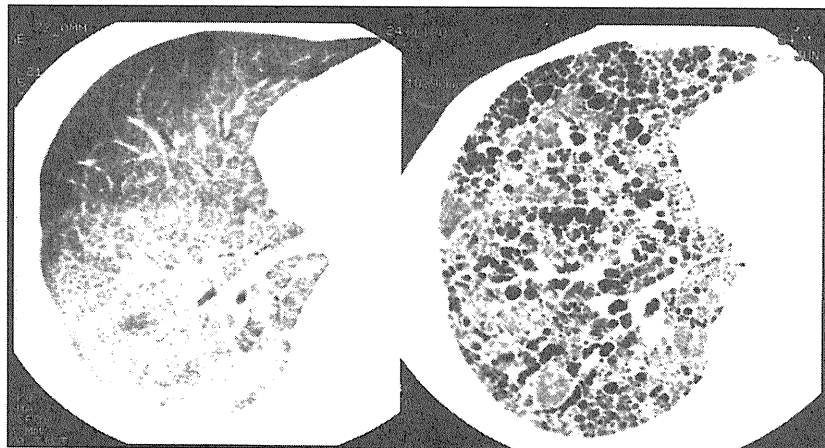


Figure 1. Acquired PAP in 54-year-old man (Case No.10). (a) Transverse thin-section CT scan of right lung at level of right inferior pulmonary vein shows widespread ground-glass opacity with prominent septal lines (crazy-paving pattern). (b) Transverse thin-section CT scan at the same level obtained 10 years later shows traction bronchiectasis and clustered cystic lesions showing honeycomb pattern.

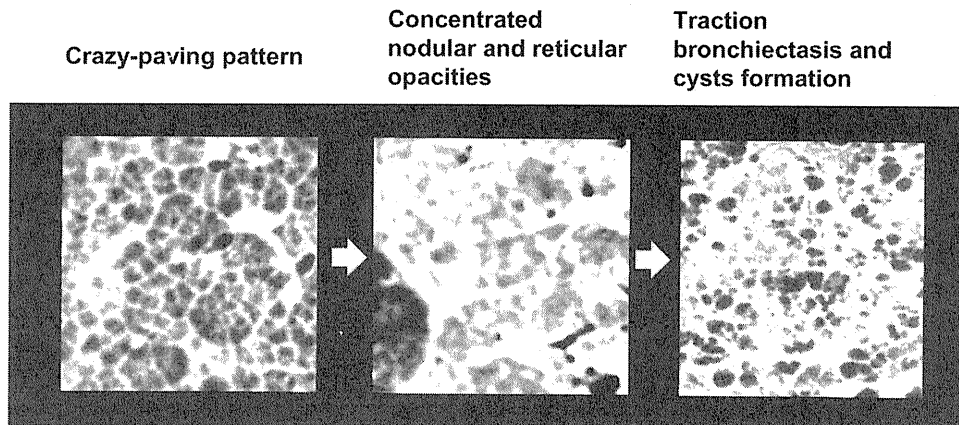


Figure 2. The progression pattern in PAP with fibrosis rapidly progressed (magnified view of thin-section CT). A crazy-paving pattern evolved into consolidated nodular and reticular opacities, and then evolved further into traction bronchiectasis and cysts.

性肺線維症と診断されたが開胸肺生検により肺の線維化をとまなう肺胞蛋白症であった症例を報告している。この肺の線維化が偶然の合併であるか、肺胞蛋白症の自然経過の end stage であるかどうかは不明である。

肺胞蛋白症の CT 上で嚢胞が稀にみられ、経過 CT で新たに嚢胞が形成されるのが観察されるが、嚢胞の形成機序については不明である。

肺胞蛋白症の患者は易感染性で、感染が予後を規定する重要因子であることが認められている^{1) 6)}。CT 上の肺線維化所見も予後を規定する有用な因子であると考えられる。今回の検討症例が肺生検を受けた症例を対象としたため bias があるが、Frazier らは CT 上で線維化所見を 29% に認めている³⁾。わが国のコホート調査では間質性肺疾患の合併を 1.4% に認めている¹²⁾。

結論

肺生検が行なわれた PAP 難治症例の約 10% に最初の CT で肺線維化所見がみられ、最終的に

20% で線維化所見を示した。CT 上肺線維化を示した症例の死亡率は高く、CT 上の線維化所見は有用な予後因子と考えられた。

謝辞

症例を提供いただいた Osaka Respiratory Diseases Symposia Group (2007) の先生方に感謝の意を表します。

参考文献

1. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-2539.
2. Mazzone PM, Thomassen MJ, Kavuru M. Our new understanding of pulmonary alveolar proteinosis: what an internist needs to know. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 977-993.
3. Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, Mohammed T-LH, Pugatch RD, Galvin JR. Pulmonary alveolar proteinosis. *Radiographics* 2008; 28:

883-889.

- 4 . Godwin JD, Muller NL, Takasugi JE. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology* 1988; 169: 609-613.
- 5 . Fraimow W, Cathcart RT, Kirshner JJ, Taylor RC. 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.
- 6 . Hudson AR, Halprin GM, Miller JA, Kilburn KH. Pulmonary interstitial fibrosis following alveolar proteinosis. *Chest* 1974; 65: 700-702.
- 7 . Kaplan AI, Sabin S. Case report: interstitial fibrosis after uncomplicated pulmonary alveolar proteinosis. *Postgrad Med* 1977; 61: 263-265.
- 8 . Agarwal PP, Seely JM, Perkins DG, Matzinger FR, Alikhan Q. Pulmonary alveolar proteinosis and end-stage pulmonary fibrosis. A rare association. *J Thorac Imaging* 2005; 20: 242-244.
- 9 . Clague HW, Wallace AC, Morgan WKC. Pulmonary interstitial fibrosis associated with alveolar proteinosis. *Thorax* 1983; 38: 865-866.
10. Arbiser ZK, Guidot DM, Pine JR, Giltman LI, Gal AA. Pulmonary alveolar proteinosis mimicking idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Diagn Pathol* 2003; 7: 82-86.
11. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246:697-722.
12. 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.

自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄術の治療成績

- 1) 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 内科
- 2) 同 臨床研究センター
- 3) 同 放射線科
- 4) 同 病理

新井 徹^{1,2}、杉本親寿¹、西山明秀¹、井上康¹、香川智子¹、大隈智尚³、審良正則³、
松室昭子²、広瀬雅樹²、北市正則⁴、林 清二¹、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、全肺洗浄(whole lung lavage; WLL)が標準療法と考えられる。我々は、2003年4月から2010年3月の間にWLLを行った8例のAPAPのWLLの経過、効果、その後の予後について検討した。平均の洗浄回数は19.1回、1回洗浄量は951ml、総洗浄量は18、150ml、洗浄時間は127分であった。WLL後2ヶ月の評価で、血清マーカー、動脈血ガス所見(PaO₂、AaDO₂)、肺機能(%VC、%DLco)は有意に改善した。しかし、HRCTによるすりガラス状陰影の広がりについては、有意な改善を認めなかった。7例でAaDO₂は10 Torr以上の改善を認め、この7例の無再燃生存期間は17.5ヶ月であった。WLL中の安全性の評価の為に、両肺換気、degassing後の片肺換気でのPaO₂を測定したが、両者に有意な相関を認めず、degassingは安全性評価には必要と考えられた。

はじめに

肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis; PAP)は肺胞腔内にリン脂質や蛋白が貯留する疾患であり¹⁾、特発性PAPは抗granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF)自己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ことが原因と考えられ、自己免疫性肺胞蛋白症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP)と呼ばれている²⁾。Ramirezら³⁾が特発性PAP、すなわちAPAPに対する治療として全肺洗浄(whole lung lavage; WLL)を報告して以来、標準療法と考えられている。多数のAPAPを対象としたWLLの治療成績については、海外⁴⁾⁵⁾においても、本邦⁶⁾においても限られた報告しかなく、また、その具体的な方法についても統一されていないと言いがたい。したがって、我々は、APAP症例に対するWLLの治療経験をまとめるとともに、本邦に

おけるAPAPに対するWLLのガイドライン作成に向けた問題点を明らかにしたい。

対象と方法

2003年4月から2010年3月の間に当院において全肺洗浄を施行したAPAP症例8例を対象に以下の点に関してレトロスペクティブに検討を行う。

まず、全肺洗浄の方法を簡潔に示す。体位は背臥位とし、分離換気にて全身麻酔を行った。両肺換気(FiO₂ 100%)、degassing後の片肺換気(FiO₂ 100%)における動脈血液ガスで評価の後、洗浄を開始した。洗浄液は生理食塩水を基本とし、適宜、N-アセチルシステイン、重炭酸を添加した調整液を用いた。回収液が透明になるまで洗浄を繰り返した。

WLL前、2ヶ月後の動脈血ガス分析(PaO₂、AaDO₂)、肺機能(%VC、%DLco)、血清マーカー(KL-6、SP-D、SP-A、CEA)、高分解能CT

	N or Median (range)
Gender (Male/female)	6/2
Age (yrs)	52.5 yrs (38-70)
Smoking (CS/EX/NS)	3/4/1
Dyspnea (+/-)	8/0
Severity (3/4/5)	3/2/3
Anti GM-CSF Ab ($\mu\text{g/ml}$)	47.8 (6.3-103.2)
BAL (Milky/Clear/NA)	6/1/1
Reticulation (+/-)	1/7

Table 1 対象症例の背景因子

項目	mean
洗浄回数(回)	19.1
1回洗浄量(ml)	951
総洗浄量(ml)	18,150
洗浄時間(min)	127

Table 2 全肺洗浄の手技の詳細

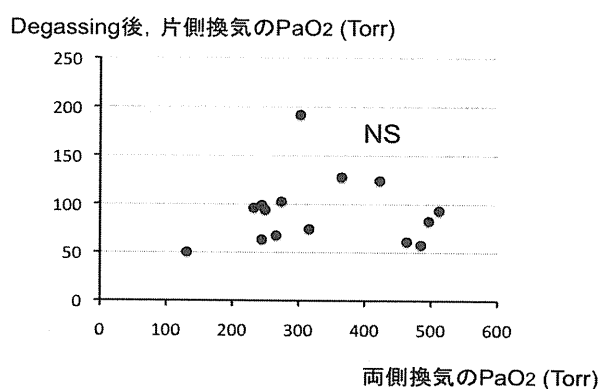


Fig. 1 Degassing 前後の PaO₂ の比較

	Pre WLL (n = 8)		Post WLL (n = 8)		p value
	median	range	median	range	
KL-6 (U/ml)	23,350	4,780-34,900	4,835	1640-18,000	0.008
SP-D (ng/ml)	319.5	83.0-898.0	209.5	46.0-369.0	0.008
SP-A (ng/ml)	195.5	41.5-294.0	82.5	29.5-315.0	0.047
CEA (ng/ml)	19.1	7.9-33.5	5.2	2.50-17.8	0.008
PaO ₂ (r.a)(Torr)	57.9	45.4-68.9	71.6	58.6-100.2	0.031
AaDO ₂ (r.a)(Torr)	49.3	33.0-63.0	34.1	8.9-46.5	0.031
VC, % of predicted	80.2	45.8-94.0	82.2	54.7-101.9	0.016
DLco, % of predicted	40.8	18.1-65.4	47.9	32.9-67.0	0.039

Table 3 WLL 前後の血清マーカー、動脈血ガス、肺機能変化 (杉本ら、日呼吸会誌 2011⁸⁾ より改変引用)

(HRCT) 所見を比較した。HRCT 所見に関しては、Akira らの方法⁷⁾に基づいて、上肺野、中肺野、下肺野のすりガラス状陰影 (GGO) の程度を 2 名の放射線科医が独立して 6 段階に分類し (グレード 0 : 0%、1 : 5%未満、2 : 5-24%、3 : 25-49%、4 : 50-74%、5 : 75%以上)、各肺野、全肺野の平均を Visual Score とした。

WLL による治療効果は 2 つの方法で評価した。短期効果については、AaDO₂ が 10Torr 以上の低下を有効と定義した。また、WLL 有効例に関しては、WLL 後の無再燃生存期間を評価した。なお、再燃とは井上の重症度 1 以上の悪化と総合的に評価される状態と定義した。

結果

対象 8 例の基礎データを示す (Table 1)。全例重症度は 3 以上であった。WLL 直前に 7 例で BAL が行われ、6 例では米のとぎ汁様を示したが、1 例は透明であった。WLL 直前の HRCT では 1 例が網状の間質性陰影の増強を認めた。

各症例 2 回、8 例 16 回の WLL の詳細を示す (Table 2)。1 例の 1 回は ECMO 併用下で行われた。合併症としては、14 回で 37℃ 以上の発熱を認めた。ECMO 併用例で心タンポナーデを発症した。FiO₂ 100% における両肺換気および degassing 後の PaO₂ の相関を検討した。有意な相関を認めず、両肺換気での PaO₂ から degassing

後の PaO₂ を予測することは困難と考えられた。ECMO を行わない場合、degassing 後の SpO₂ が洗浄中の最低の SpO₂ であった (data not shown)。

ECMO を行った 1 例の 1 回を除く 15 回の WLL について、両側換気、片側換気 (FiO₂ 100%) での PaO₂ を比較したが、有意な相関を認めなかった。14 回の WLL で両肺換気の PaO₂ は 200 Torr を超えていたが、片側換気での PaO₂ は 10 回において 100 Torr 未満であった。

血清マーカー、動脈血ガス、肺機能は WLL 後に有意な改善を認めた (Table 3)。HRCT 所見 (Fig. 2) は、6 例ではすべての肺野で改善を認めたが、2 例 (Case 2、8) では改善を認めないため、有意差を認めなかった。Case 2 は網状陰影が強く、直前の BAL は透明であったが動脈血ガスは改善した。Case 8 は動脈血ガスの改善を認めなかった。

考察

動脈血ガス所見から WLL は 8 例中 7 例が有効であった。この 7 例の無再燃生存期間は 17.5 ヶ月 (range 5.8-38.5 ヶ月) であった。これまでの海外の検討では、Seymour ら⁴⁾ は 15 ヶ月と報告し、Beccaria ら⁵⁾ は 70% 以上の症例が 7 年以上再燃を認めないと報告している。当院の報告は Beccaria らには及ばないものの、Seymour らの報告と同等であった。

WLL については、その適応、方法の標準化 (体位、洗浄液、degassing の必要性、反対側肺の洗浄のタイミング)、ECMO の適応などが問題と考えられる。

WLL の適応に関しては、Michaud ら⁹⁾ は重度の呼吸困難や PaO₂ 65Torr 以下で AaDO₂ 40Torr 以上または 10 から 12% を超えるシャント比と報告している。また、本研究班の PAP の治療指針案では重症度 3 以上が WLL の適応としている¹⁰⁾。今回の対象 8 例もすべて重症度 3 以上であり、PaO₂ も 1 例を除き 65Torr 以下で、Michaud

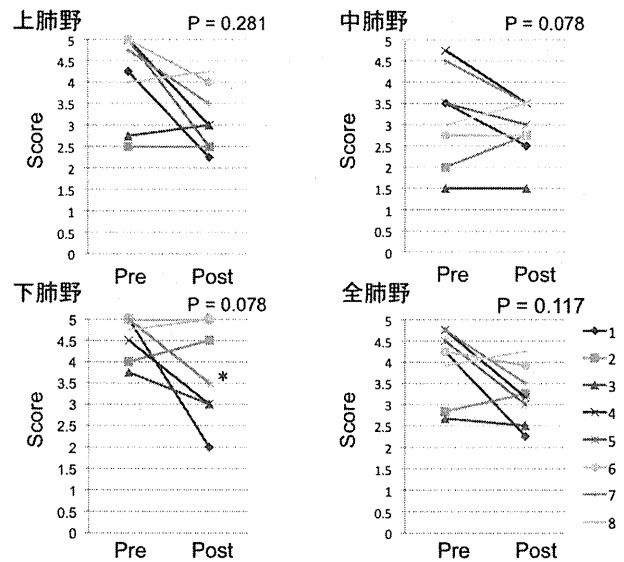


Fig. 2 全肺洗浄前後の HRCT 所見の変化 (杉本ら、日呼吸会誌 2011⁹⁾ より引用改変)

らの基準を満たしていた。

我々の方法と本邦の一和多ら⁶⁾の方法で最も異なる点は degassing を行うかどうかである。一和多らは degassing を行うことで分離換気用の挿管チューブの位置がずれる可能性を指摘している。我々は 8 例、16 回の WLL において degassing を行ったが、degassing に伴って挿管チューブの位置のトラブルを生ずることはなかった。また、degassing により、1) WLL 中の最低の PaO₂ を評価することが出来る、2) WLL 開始初期の洗浄液注入がスムーズになる、という利点がある。Claypool ら¹¹⁾ は、両肺換気 (FiO₂ 100%) での PaO₂ 100 以下で ECMO の適応としている。また、一和多らは、安全性を考えると同条件での PaO₂ 200 Torr 以下を適応とするべきであると主張している。しかし、Fig. 1 の結果から、両肺換気による PaO₂ から片肺換気での PaO₂ を予測することは困難で、両肺換気での PaO₂ 200Torr 以上でも 10 例は片肺換気での PaO₂ 100 Torr 未満であり、最低値は 61.1 Torr であった。したがって、degassing 後の片肺換気での PaO₂ を評価するこ

とは WLL の安全性の確保、ECMO の必要性の評価には重要と考えられる。

結論

APAP に対する WLL は安全で有効な治療法と考えられた。Degassing は安全性の確認、ECMO の適応のために行うことが好ましいと思われるが、WLL の方法のガイドライン作成においては、多施設での総合的な評価、議論が必要と考えられた。

参考文献

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-1142.
2. 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.
3. Ramirez RJ. Bronchopulmonary lavage: new technique and observations. *Dis Chest* 1966; 50: 581-588.
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. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526-531.
6. 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. *日呼吸会誌* 2009 ; 47 : 185-190.
7. Akira M, Inoue G, Yamamoto S, et al. Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax* 2000; 55: 854-859.
8. 杉本親寿, 新井 徹, 西山明秀, 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手技, 効果, 安全性の多面的評価. *日呼吸会誌* 2011 ; 46: 569-576
9. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *CHEST* 2009; 136: 1678-1681.
10. 井上義一. 肺胞蛋白症総論. 『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. 平成 21 年度研究報告書 :15-20
11. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1984; 85: 550-558.

GM-CSF 吸入治療が有効であった症例の治療終了後の臨床所見と転帰についての検討

千葉大学医学部 呼吸器内科

笠原 靖紀、巽 浩一郎

はじめに

GM-CSF 吸入治療が有効であった4症例について、治療終了後の再発や臨床所見、転帰を検討した。GM-CSF 吸入治療終了後に一時的に再増悪する症例もあるが、4年間以上の長期経過では、いずれもが改善傾向であった。GM-CSF 吸入治療は長期的にも有効と思われた。

目的

自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)に対するGM-CSF 吸入治療については、2004年～2008年の全国9施設による第Ⅱ相試験によりその安全性と有効性が示された。しかしながら、治療後の長期予後については明らかではなく、再発し追加治療を要する患者もいる。当科にてGM-CSF 吸入治療をおこない、吸入療法が奏功した4症例について、治療終了後の再発や臨床所見、転帰について検討した。

方法

当科にてGM-CSF 吸入療法をおこなった自己免疫性肺胞蛋白症例は7例ある。そのうち治療が奏功して、重症度が1以上改善した患者4名について、GM-CSF 吸入療法終了後の臨床症状や検査所見、画像所見などの経過を長期間にわたって観察した。

結果

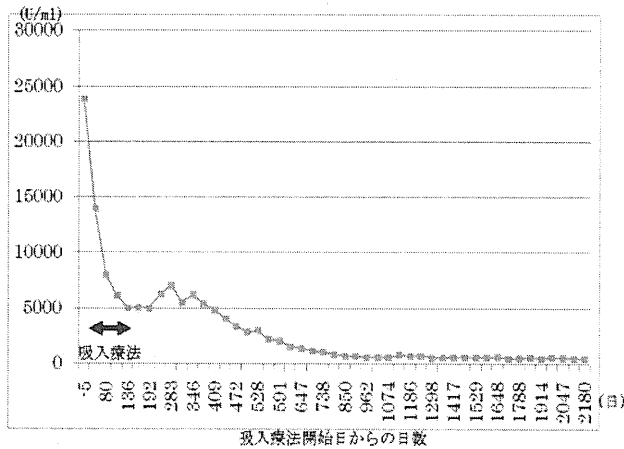
4症例とも抗GM-CSF抗体濃度が高値である自己免疫性肺胞蛋白症患者であり、GM-CSF 吸入療法をおこなった。1コース(6ヶ月間)の導入療法だけおこなった者が3名と1コースの

導入療法をおこなったあと維持療法を2年6ヶ月おこなった者が1名いた(症例3)。いずれの症例も吸入療法前後で重症度や血液ガスが改善しており、GM-CSF 吸入療法が有効であった。各々の症例について結果を示す。

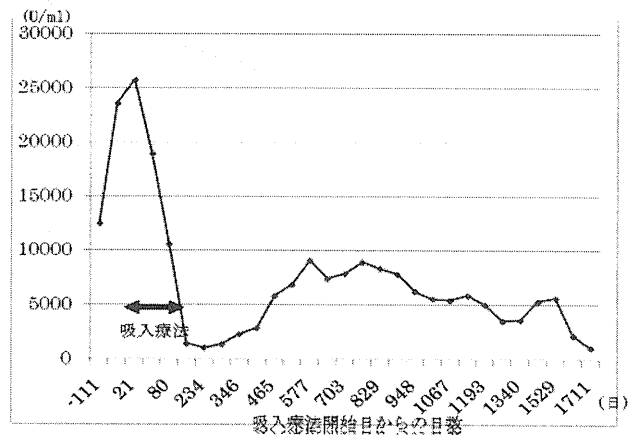
症例1) GM-CSF 吸入治療により、重症度ⅢからⅡに改善した。GM-CSF 吸入治療を終了してから無治療で経過観察しているが、治療後5年半の時点で、再発なし。重症度Ⅰであり症状なし、HOTなし。KL-6も正常化しており、画像所見も著明に改善し陰影のほとんどは消失し、ほぼ寛解している。

症例2) GM-CSF 吸入治療により、重症度ⅤからⅠにまで改善して著効を示した。その後ムコソルバンL経口のみで経過を観察している。治療終了半年後くらいから再発がみられ、やや悪化傾向があったが、治療後4年くらいから改善してきた。治療後4年4ヶ月の時点で、重症度Ⅱ、HOTなし。画像所見では両側中下肺野にびまん性陰影を認めていたが、現在は両下肺野に淡いスリガラス陰影を残すのみに改善した。

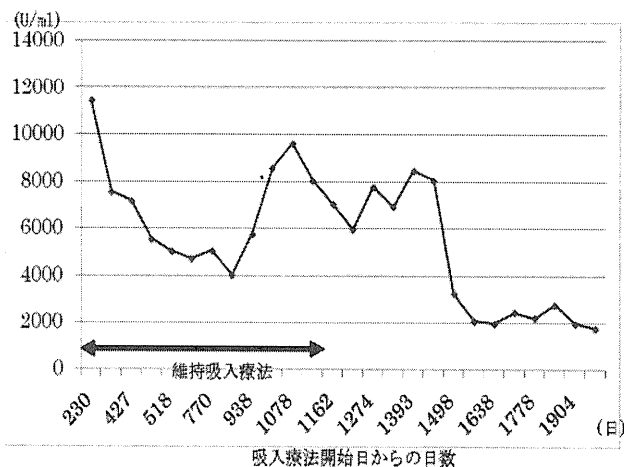
症例3) GM-CSF 吸入治療により、重症度ⅤからⅢに改善。再発例でありGM-CSF 吸入治療の効果がみられたため、引き続きeFLOWによる維持療法を2年半おこなった。維持療法終了時の重症度Ⅱ。HOTなし。無治療で経過観察しているが、導入治療終了後5年の時点で、重症度Ⅱである。HOTなし。画像所見では右中肺野および左肺全体にびまん性陰影を認めていたが、



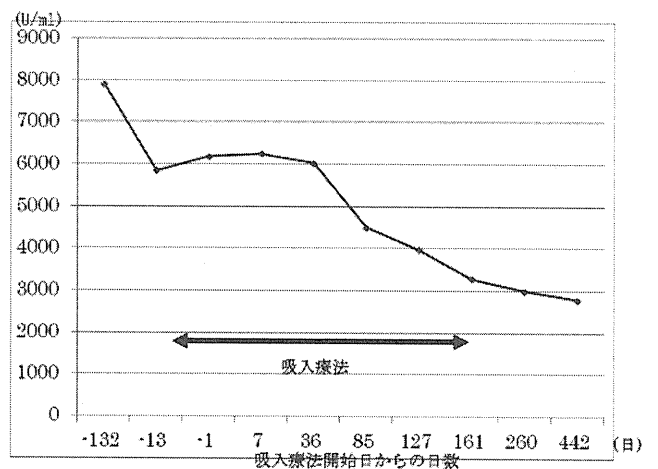
症例1 KL-6の推移



症例2 KL-6の推移



症例3 KL-6の推移



症例4 KL-6の推移

現在は左中肺野にスリガラス陰影を残すのみに改善した。

症例4) GM-CSF 吸入治療により、重症度ⅢからⅡに改善。GM-CSF 吸入治療を終了して無治療で経過観察しているが、治療後1年の時点で、再発なし。重症度Ⅱであり、HOTなし。画像所見は改善し陰影の濃度が減少している。

肺胞蛋白症の重症度と相関が認められるKL-6の推移についてグラフに示した。いずれの症例もGM-CSF 吸入治療を終了時より現在は、さらに改善していた。

考察

GM-CSF 吸入治療が有効であった症例では、治療終了後に一時的に再増悪する症例もあるが、4年間以上の長期経過では、治療終了後も改善傾向が持続した。GM-CSF 吸入治療は、GM-CSFの補充療法として有効であるだけでなく、長期的にもマクロファージの分化、成熟をもたらし、効果を維持する可能性が考えられた。今後さらに長期の経過を観察していく必要があると思われる。

結論

自己免疫性肺胞蛋白症の治療として GM-CSF 吸入治療は長期的にも有効と思われた。

健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 (12): 1345-1354, 2010.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

日本における先天性肺胞蛋白症の罹患率に関する研究

1) 北海道大学病院周産母子センター

2) 東京医科大学内科第一講座

長 和俊¹、秋元琢真¹、盛一享徳¹、古瀬優太¹、兼次洋介¹、瀬戸口靖弘²

はじめに

先天性肺胞蛋白症 (congenital pulmonary alveolar proteinosis, CPAP) は肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP) の中でも特に希な疾患群であり、肺サーファクタント関連遺伝子の異常のため、肺サーファクタント由来物質が肺胞腔内に蓄積して発症する¹⁾。CPAP の原因は II 型肺胞上皮細胞の異常と肺胞マクロファージの異常に分けられる。II 型肺胞上皮細胞の異常としては、surfactant protein (SP)-B 欠損症²⁾、SP-C 異常症³⁾、ATP-binding cassette transporter A3 (ABCA3) 異常症⁴⁾ が知られており、肺胞マクロファージの異常として、GM-CSF 受容体 (GM-CSF-R) の異常が報告されている⁵⁾。特殊な例として、thyroid transcription factor-1 (TTF-1) の異常により CPAP に類似した症状を呈することが報告されている⁶⁾。さらに、低ガンマグロブリン血症を伴う CPAP が存在し、原因として GM-CSF-R 以外の異常による肺胞マクロファージの成熟異常が想定されるものの、その責任遺伝子は未だ不明である⁷⁾。欧米における CPAP の第一原因は SP-B 欠損症であるが、日本では SP-B 欠損症の症例は極端に少ない⁸⁾。

CPAP は発生頻度が低いこと、原因が多岐にわたること、新生児期に発症し急速に重篤な呼吸不全に陥ることが多いために診断を目的とした HR-CT、気管支肺胞洗浄 (BAL)、肺生検などの検査を行うことが困難であること、診断補助となる遺伝子検査を行える施設が少ないことから、診断が困難である。

本研究の目的は、日本における CPAP の罹患率を推定すること、および症例の蓄積により

CPAP 診断の手順を確立することである。

対象と方法

一次調査として、全国の主要な新生児診療施設と日本小児科学会の研修指定施設に対し、下記の条件を全て満たす症例の有無について郵送法による調査を行い、症例のある施設には詳細調査への協力を依頼した。

1. 2005 年 1 月～2009 年 12 月の期間、あるいはそれ以前に 1 歳未満で入院した患者であること。
2. 進行性の呼吸不全のため死亡した、あるいは、現在も治療を継続中の症例であること。
3. 遺伝子異常あるいは不明の原因による呼吸器疾患であること。
4. 感染症、先天性心疾患、骨形成不全症などの骨系統疾患、神経筋疾患、染色体異常を含む奇形症候群、気管無形成などの呼吸器の形態異常、重症新生児仮死による新生児遷延性肺高血圧症、早産や子宮内炎症に起因する通常慢性肺疾患などの遺伝子異常以外の既知の原因による呼吸不全を除外すること。

結果

小児診療を中止した施設や、同一機関の小児科と新生児科などの重複を除外した有効対象 601 施設のうち、352 施設 (59%) から回答を得た。回答施設は、合計で小児病床 11,215 床、NICU 認可病床 1,820 床を有していた。

一次調査の結果、CPAP の候補として対象期間の 29 例、対象期間以前の 4 例の計 33 例が抽出

された。これらに対する詳細調査の結果、対象期間の29例から、特発性間質性肺炎7例（3例がSP-C異常症）、正期産児RDSと診断されたABCA3異常症1例、CPAP3例（全例が遺伝子異常不明）が抽出された。調査期間における日本でのCPAP発生数は、全数が把握されたとすると3例、NICU病床のカバー率が90%であることから4例、回答施設数が59%であることから5例と推定された。対象期間における出生数が5,416,213人であることから、日本におけるCPAPの罹患率は10万出生あたり0.07~0.09人と推定された。

対象期間以前の4例は、1歳以降に発症したABCA3異常症、低ガンマグロブリン血症を伴う家族性のCPAP症例（自験例）、骨髄移植により治癒したが腎不全とサイトメガロウイルス感染症のために死亡したCPAP症例、および原因不明のCPAP症例であった。さらに、調査期間以降に連絡を受けたSP-C異常症によるCPAPが1例あり、この症例はステロイドおよびヒドロキシクロロキンの投与が無効であった。

考案

症例の検討を通して、サーファクタント関連遺伝子異常による間質性肺炎とCPAPの、画像診断による鑑別は必ずしも容易でないことが判明したため、これらを先天性間質性肺疾患として診断・治療の対象とすることが適切であると考えられた。

SP-BとSP-Cは、肺サーファクタントが正常な表面活性を発揮するために必須の成分である。Pro SP-CからSP-Cへの成熟にはSP-Bが必要であるため、SP-Bが欠損するとSP-Cも欠乏し、正期産児であっても出生時に呼吸窮迫症候群（respiratory distress syndrome, RDS）と同様の症状を呈する。

SP-BとSP-Cは、リン脂質とともにABCA3によってラメラ体に蓄積される。そのため、

ABCA3の機能が低下すると、ラメラ体の形成・分泌が低下する。一方、親水性蛋白であるSP-AとSP-Dはラメラ体とは独立して肺胞腔に分泌される。

SP-CやABCA3の異常が原因の先天性間質性肺疾患の発症時期は、出生時から成人期までの幅がある。SP-C異常症は間質性肺炎の病型を呈する場合とCPAPの病型を呈する場合があり、前者の場合はステロイドやヒドロキシクロロキンの投与が有効である可能性がある⁹⁾。

肺胞マクロファージの成熟はGM-CSF依存性であり、GM-CSFノックアウト・マウスがPAPに相当する病理所見を呈する事が、自己免疫性PAPの病態解明に繋がった¹⁰⁾。同様の理由によりGM-CSF-R異常症はCPAPを発症するが、CPAPでありながら成人期に発症したGM-CSF-R異常症の症例がある¹¹⁾。

CPAPを含む先天性間質性肺疾患の診断には、先天性心疾患とウイルス・真菌感染を含む感染症を除外した上で、SP-A、SP-D、KL-6、LDHなどの血清マーカーを測定し、甲状腺機能を調べる。できる限り、肺CT（可能であればHR-CT）を撮像する。先天性間質性肺疾患の可能性が高いと考えられた場合には、genomic DNAを用いてSP-CおよびABCA3の遺伝子解析を行う。

児の呼吸状態が許せばBAL液を採取する。トラッカアTMの吸引チューブの代わりに、先端孔のあるバルーンカテーテルを主気管支に挿入して片肺をブロックし、生理食塩液10ml/kgを注入・吸引してBAL液を採取する。BAL液に乳白色でPAS染色陽性の沈殿物を多量に認めれば、CPAPと診断される。BAL液中のSP-A、SP-D、KL-6、LDHおよび総蛋白、アルブミン、IgG、GM-CSF、M-CSF、 β_2 ミクログロブリンの濃度を測定し、BAL液中SP-Bの有無をwestern blottingにより検討する。BAL液中の肺胞マクロファージの形態評価およびPE-10によるSP-Aの免疫染色を行う。理論的には母体由来の抗

GM-CSF 同種抗体による受動免疫性の PAP が存在する可能性があり、血清の抗 GM-CSF 抗体価を測定する。

末梢血単球および肺胞マクロファージの GM-CSF-R 解析を行う。フローサイトメトリー法により、GM-CSF-R α 鎖および β 鎖の存在を評価し、GM-CSF 刺激による STAT-5 のリン酸化を評価する。GM-CSF-R の発現が低下している場合、および STAT-5 のリン酸化が認められない場合は、GM-CSF-R の α 鎖および β 鎖の遺伝子解析を行う。

北海道大学病院周産母子センターでは、日本未熟児新生児学会の希有疾患（病態）前方視的サーベイランス事業に「先天性間質性肺疾患」を登録することにより、3年間の前方視的調査を開始した。また同時に、先天性間質性肺疾患の診断過程に対する支援を開始した。

結論

後方視的調査により、1歳以前に発症する CPAP の日本における罹患率は 10 万出生あたり 0.07~0.09 人と推定された。しかし、CPAP と診断されていない症例が存在する可能性があるため、前方視的サーベイランスの開始と同時に、CPAP を含む先天間質性肺疾患の診断支援を開始した。

謝辞

アンケート調査にご協力いただきました、新生児科・小児科の皆様へ深謝いたします。

参考文献

1. Wert SE, Whitsett JA, Noguee LM: Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction. *PediatrDevPathol.* 12(4): 253-274, 2009
2. Noguee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 328:406-410, 1993
3. Tredano M, Griese M, Brasch F, et al: Mutation of SFTPC in infantile pulmonary alveolar proteinosis with or without fibrosing lung disease. *Am J Med Genet A* 126A(1):18-26, 2004
4. Bullard JE, Wert SE, Noguee LM. ABCA3 deficiency: neonatal respiratory failure and interstitial lung disease. *SeminPerinatol.* 30(6): 327-34, 2006
5. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *Exp Med* 205(12), 2703-2710, 2008
6. Galambos C, Levy H, Cannon CL, et al: Pulmonary pathology in thyroid transcription factor-1 deficiency syndrome. *Am J RespirCrit Care Med* 182(4):549-554, 2010
7. Cho K, Nakata K, Ariga T, et al : Successful treatment of congenital pulmonary alveolar proteinosis with gammaglobulin administration. *Respirology* 11, S74-S77, 2006
8. 清水 浩, 荒川 浩, Lee GH, 他: わが国における先天性肺胞蛋白症, 先天性 S P - B 欠損症の患者発生 新生児希有疾患 (病態) サーベイランス事業報告. *日本未熟児新生児学会雑誌* 15 卷 1 号, 107-111, 2003
9. 後藤幹生: SP-C 遺伝子変異を有しハイドロキシクロロキンが著効した特発性間質性肺炎の乳児例. *日本小児科学会雑誌* 110 卷 7 号 956-961, 2006
10. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, et al: Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet* 48(3):205-209, 2011
11. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, et al: Granulocyte/macrophage colony-stimulating

factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology.

ProcNatlAcadSci U S A. 91(12): 5592-5596, 1994

成人発症遺伝性肺胞蛋白症における肺胞マクロファージの脂質代謝に関する研究

1) 長崎大学感染症内科(熱研内科)
2) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
田中健之¹、高木理博¹、土橋佳子¹、元井奈都紀²、田澤立之²、
根井貴仁²、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 36 歳で発症した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。二次性の肺胞蛋白症(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していた¹⁾。

その後患者末梢血単球を用いた *in vitro* の実験で、GM-CSF に反応しての分化が見られないこと、GM-CSF の細胞内取り込みが見られないこと、GM-CSF と IL-3 の刺激によっても STAT5 のリン酸化がみられないことなどから、GM-CSFR β 鎖の異常と推定した。新潟大学において本遺伝子のシークエンスを行い、第 22 番目染色体の β 鎖遺伝子 Exon6 に 1 塩基欠損のホモ接合を認め、遺伝性肺胞蛋白症と診断した²⁾。(H21、H22 年度研究報告書で報告。)

一方、自己免疫性 PAP(APAP)や GM-CSFR 欠損マウスの肺胞マクロファージにおいて、脂質の代謝、排出に重要な核受容体の Peroxisome proliferator activating receptor gamma (PPAR γ)や Liver X receptor(LXR)、また ATP binding cassette G1 などの発現が減少しており、これが病因と関連することが示されている^{3,4)}。

本患者の新しい治療戦略を構築するため、患者の肺胞マクロファージにおける脂質代謝機能について、これに関わる核受容体や蛋白の発現から解析した。

対象と方法

2000 年 36 歳時に診断された肺胞蛋白症の 46 歳女性。

肺移植時に摘出した肺組織を用いて、PPAR γ 、ABCG1、CD36 を免疫染色し、健常肺、APAP の肺組織と比較した。

全肺洗浄時に、抗 CD14 抗体ビーズを用いて分離した肺胞マクロファージを用いて、ABCG1 と PPAR γ の発現、リン酸化を western blotting により検討し、PPAR γ アゴニストである pioglitazone(10 μ M, 48 時間刺激 *in vitro*)の効果も確認した。

患者に pioglitazone (アクトス[®]15mg から開始し副作用の有無を確認しつつ 45mg まで増量)を患者に投与し、陰影再発のスピードや動脈血液ガス、KL-6 などの臨床データの推移について効果を観察した。副作用は、初めの二週間と一ヶ月め、それ以降は 3 ヶ月に一回一般生化学検査、心電図により観察した。

結果

肺胞マクロファージの免疫染色では、PPAR γ 、CD36、ABCG1 の発現は健常人よりも APAP の患者で、それよりも遺伝性肺胞蛋白症の本患者でより弱かった (図 1)。

全肺洗浄時に分離し培養した肺胞マクロファージにおいては、当初リン酸化 PPAR γ と ABCG1 の発現は低下しているものと予想されたが、結

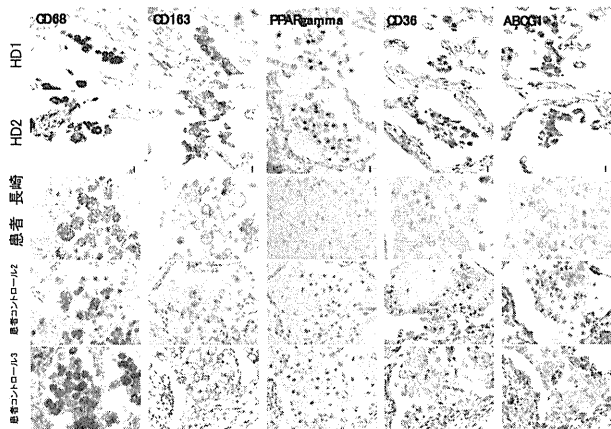


図 1

患者移植時摘出肺の免疫染色。PPAR γ および CD36、ABCG1 の肺胞マクロファージにおける発現は、APAP(患者コントロール)で健常人(HD)より弱く、患者において(患者 長崎)においてもっとも弱かった。HD: 肺がん患者手術検体健常部分。患者コントロール; APAP 患者 TBLB 検体)

果は逆に P-PPAR γ は患者においてより強かった(図 2)。また pioglitazone による(増強)効果はみられなかった(データ図示せず)。

臨床的にも、pioglitazone 投与により陰影の増強スピード、KL-6 の増加に変化はみられず、有用性は認めなかったため、次の治療的全肺洗浄の適応と判断した時点で中止した。投与期間中有害事象は発生しなかった。

考案

肺胞マクロファージにおいて、GM-CSF の機能障害が脂質の代謝異常にどのように影響しているかを検討した。肺胞マクロファージの脂質代謝は、サーファクタント脂質の代謝において重要と考えられており、患者マクロファージで pioglitazone の効果がみられれば治療的效果が見込めたが、あいにく in vitro においても、臨床効果においても有用性は見いだされなかった。

移植時摘出肺の免疫染色と全肺洗浄時の肺胞マクロファージの western blotting では、PPAR γ と p-PPAR γ の発現に異なった結果が得られた。

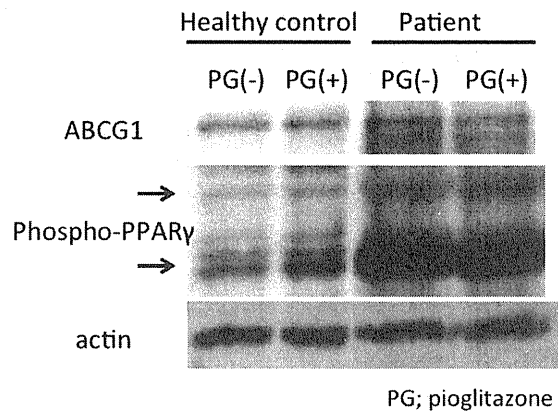


図 2

治療的全肺洗浄でえられた肺胞マクロファージにおける ABCG1 と PPAR γ を western blotting で検出した。Actin で equal loading するために患者検体を濃縮したためか、免疫染色(図 1)とは乖離する結果が得られた。

これは、western blotting において、洗浄液から肺胞マクロファージを分離する際、本疾患特有のデブリスを除去することが不可能であったことが実験を不正確にした可能性が考えられた。すなわち、蛋白濃度で equal loading を図っても actin バンドに極端な差がでたため、患者の検体を濃縮する必要が生じた。この過程において、何らかの誤差が生じた可能性がある。

したがって免疫染色が真実を反映していると推測され、pioglitazone の効果は期待してもよいと考えられるが、臨床的有用性は認めなかった。前述のように肺胞蛋白症における PPAR γ の活性化低下が病態に関与していることは示唆されているが、治療として PPAR γ アゴニストを使用する際の容量設定については未知であり、動物実験や APAP での研究結果が待たれる。

結論

GM-CSFR β 鎖の欠損による遺伝性肺胞蛋白症においては、肺胞マクロファージにおける PPAR γ と ABCG1 の発現は非常に弱かった。

PPAR γ アゴニストの効果が期待されたが、臨床的有用性は見いだされなかった。

mice and patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Lipid Res.* 2007;48:2762-8.

謝辞

摘出肺の免疫染色を行うにあたり、神奈川県立呼吸器循環器病センターの小倉高志先生に検体の提供をいただきました。この場を借りて深謝いたします。

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.* 2011; 45:205-209
3. Malur, A., Baker, A. D., McCoy, A. J., Wells, G., Barna, B. P., Kavuru, M. S., Malur, A. G., et al.. Restoration of PPAR γ reverses lipid accumulation in alveolar macrophages of GM-CSF knockout mice. *AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2010; 300, L73–L80.
4. Thomassen MJ, Barna BP, Malur AG, Bonfield TL, Farver CF, Malur A, Dalrymple H, Kavuru MS, Febbraio M. ABCG1 is deficient in alveolar macrophages of GM-CSF knockout

肺胞蛋白症の全肺洗浄の麻酔；全国疫学調査

1) 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

2) 東京医科大学八王子医療センター

3) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

内田寛治¹、一和多俊男²、井上義一³、岡上泰子¹、山田芳嗣¹

はじめに

肺胞蛋白症は進行性の呼吸不全を来す瀰漫性稀少肺疾患であるが、病態が進行性で、高度の低酸素を来す症例は、生理食塩液を片側肺に投与し、貯留したサーファクタント脂質を洗い出す全肺洗浄法(Whole Lung Lavage; WLL)を行っており、これが、現在臨床的に有効性が認められている治療の一つである¹。WLLを行う際は、患者は全身麻酔下で、ダブルルーメン気管内チューブを挿入され、片側分離肺換気状態になる。

PAP患者はもともと低酸素状態で、在宅酸素が導入されている症例も多い。こうした症例は、導入時及び術中に高度の低酸素を来す可能性があり、麻酔計画および実際の管理上困難に直面することも多い^{2,4}。

しかしながら、稀少疾患のためこれまで報告は少なく、術前必要検査、周術期管理上の注意点などに関するガイドラインなどの著作物が無いために、麻酔科担当医師が指針とすべき資料に乏しく、個々に手探りでを行っているのが実態である。

本研究では、現在国内に400例程確認されている⁵、肺胞蛋白症患者の肺洗浄の実態を調査して、標準的管理法について考察し、全肺洗浄の患者管理の安全性を高めることを目的とする。

対象と方法

2008年に報告された本邦でのPAP疫学調査⁵で登録された患者の所属施設のうち214施設に全肺洗浄の洗浄法に関するアンケートを送付した。回答を得た呼吸器科医師に、さらにWLL

の麻酔管理全般に関するアンケートを当該麻酔科へ依頼してもらい、回答を得た。

質問内容は、術前評価、気道確保方法、麻酔導入・維持方法、術中モニタリング、体外式膜型肺(ECMO)導入基準⁶、周術期合併症に関するもので、施設の具体的な状況についての回答を依頼した。

統計処理には χ^2 検定を行い、 $p<0.05$ を有意とした。

結果

71施設より回答を得、WLL施行歴のある31施設(38%)を解析した。WLL施行前の麻酔管理に関する参考資料は症例報告、過去の麻酔記録の参照あるいは経験施設への問い合わせによる情報収集であった。麻酔管理方法は、静脈麻酔薬を主体とした施設が7割以上を占めた。術中心電図、パルスオキシメータ、観血的動脈圧モニタリングはほぼ全施設で使用された一方、肺動脈カテーテルや経食道心エコーは15%程度であった。洗浄中頻度の高い合併症は高度低酸素(13.5%)、高炭酸ガス血症(7.0%)、洗浄液の対側肺漏出(10.5%)で、洗浄中止に至った施設も5施設(20%)存在した。危機的な低酸素血症に対するECMO導入の基準や、その準備状況は施設毎にばらついた。

考案

本アンケートによると、生命に関わる重篤な合併症の報告は無かった。一般的に考えられる全身麻酔の適用としての呼吸機能を大きく下回