

る低酸素がある症例での分離肺換気であるが、麻酔管理上の重篤な呼吸不全の頻度は多くなかった。しかし麻酔管理の実際は多くの施設で限られた資料をたよりに手探りに行っている実態が明らかとなった。また ECMO の導入に関するクライテリア、準備状況は施設によるばらつきがあり、こうした設備が無い施設もあった。こうした管理上の問題に関しては症例の蓄積によってより安全な麻酔管理に関するガイドラインの策定が必要であることを裏付けた。

## 結論

個々の経験に頼った WLL の麻酔管理をしている実態が明らかとなった。重篤な合併症を併発した症例は報告されなかったが、安定した麻酔管理と予後の改善のために、適切なガイドラインの作成が必要である。

## 謝辞

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」(H23-難治-一般-146)」の援助を受けた。

## 参考文献

1. Kavuru MS, Popovich M. Therapeutic Whole Lung Lavage : A Stop-Gap Therapy for Alveolar Proteinosis. Chest 2002;122:1123-1124
2. 田中益司、寺井岳三、鈴木直道.肺胞蛋白症に対する肺洗浄施行中、superimposed HFJV が肺酸素化能を悪化させた 1 症例. 麻酔. 2001;50; 779-782
3. 山口重樹、臼井要介、藤巻克久ら. 肺胞蛋白症患者に対する肺洗浄の麻酔管理 -セボフルランとプロポフォールとの比較-. 麻酔. 2000;49; 274-277
4. 松永亜希、河本昌志、上杉文彦、福田秀樹、弓削孟文. 分離肺換気下の肺洗浄が心拍-血圧連関に異なる影響を示した肺胞蛋白症例. 麻酔. 2000;49; 1250-1253
5. 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
6. Sivitanidis E, Tosson R, Wiebalck A, Laczkovics A. Combination of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and pulmonary lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. Eur J Cardiothorac Surg. 1999 ;15;370-372.

# 抗 GM-CSF 自己抗体測定の国際的標準化に関する研究

1) 近畿中央胸部疾患センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部

2) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

3) Cincinnati Children's Hospital Medical Center

広瀬雅樹<sup>1</sup>、松室昭子<sup>1</sup>、中田光<sup>2</sup>、Brenna Carey<sup>3</sup>、Bruce C Trapnell<sup>3</sup>、井上義一<sup>1</sup>

## はじめに

肺胞蛋白症は自己免疫性、二次性、先天性、分類不能と 4 種類に分類されるが、患者の約 90%が GM-CSF に対する自己抗体 (Auto GMAb) の存在が病因と考えられる自己免疫性肺胞蛋白症である<sup>1)・4)</sup>。自己抗体は患者の血清や肺胞洗浄液中から検出<sup>2)</sup>されるが、近年、健常者の血清中においても自己抗体の存在が報告<sup>3)・4)</sup>され、自己抗体値の意義を精査することを目的とした標準的な測定方法について、さらなる検討が求められている。そこで本研究では、自己抗体測定の国際的標準化を目的とし、多施設において同一検体の測定、解析を行った。

## 対象と方法

測定対象はシンシナティ子供病院医療センターより提供されたブラインド血清 30 検体。測定は、3000 倍希釈した検体を ELISA 法にて行った。また、測定における 2 次抗体の影響も検討対象とし、定常部位 (Fc)、可変部位 (Fab) フラグメントのそれぞれの抗体を用いた測定も行った。得られた結果の解析には、直線回帰、対数回帰、5 Parameter Logistic (PL) モデルを用いてそれぞれ比較、検討を行った。

## 結果

Auto GMAb を測定するにあたり、2 次抗体は Fc、Fab フラグメント抗体の 2 種類に対して検討した。それぞれの 2 次抗体に対する自己抗体値は直線回帰、対数回帰、5PL 解析によってそれぞれ強い相関関係が確認できた。しかし、い

ずれの解析方法においても、高い抗体値領域においての不均一分散が認められた (図 1)。

直線回帰、対数回帰、5PL モデル間での自己抗体値の比較を Fc、Fab 抗体と分け比較したが、それぞれの解析方法の間には、強い相関関係が認められた。高い抗体値領域では、やはり不均一分散が認められた。特に 5PL モデルにおける高抗体値の領域において顕著に認められた (図 2)。

直線回帰、5PL モデルを用いた、新潟大学、近畿中央胸部疾患センター間での測定結果には相関関係が認められた。近畿中央胸部疾患センターの値は新潟大学の値より若干高い傾向が認められた。また、高い抗体値領域での差異が認められた (図 3)。

## 考察

Fc 及び Fab フラグメントの 2 次抗体を用いた Auto GMAb 測定では、抗体間での相関が認められた。また、直線回帰、対数回帰、5PL モデルにおける解析方法の違いにおいても相関が認められた。

Auto GMAb は IgG 型抗体が大部分であるが、IgM、IgA 型抗体の存在も確認<sup>5)</sup>されている。2 次抗体を Fc、Fab を用いて検討を行った結果、今回の検討では両者間に相関関係を認めた。差異が認められなかった原因としては、IgM 型抗体が IgG 型抗体の 1000 分の 1 量しか存在しない<sup>5)</sup>事が考えられる。

直線回帰、対数回帰、5PL モデル間において相関関係が認められたが、これは、全測定検体

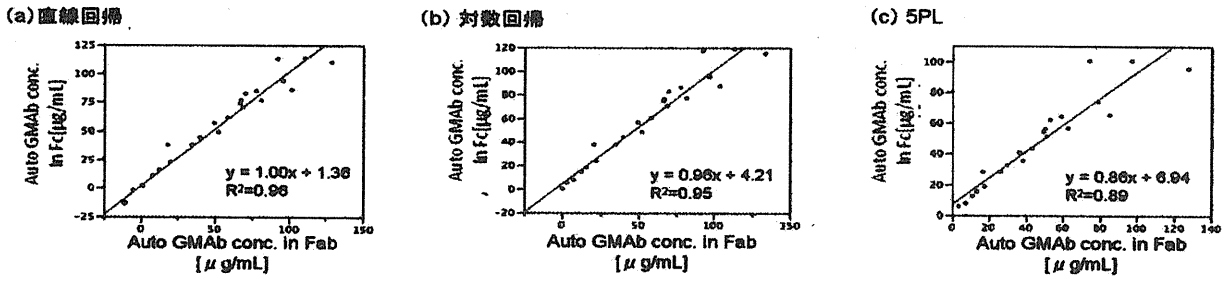


図1 2次抗体による自己抗体値の相関

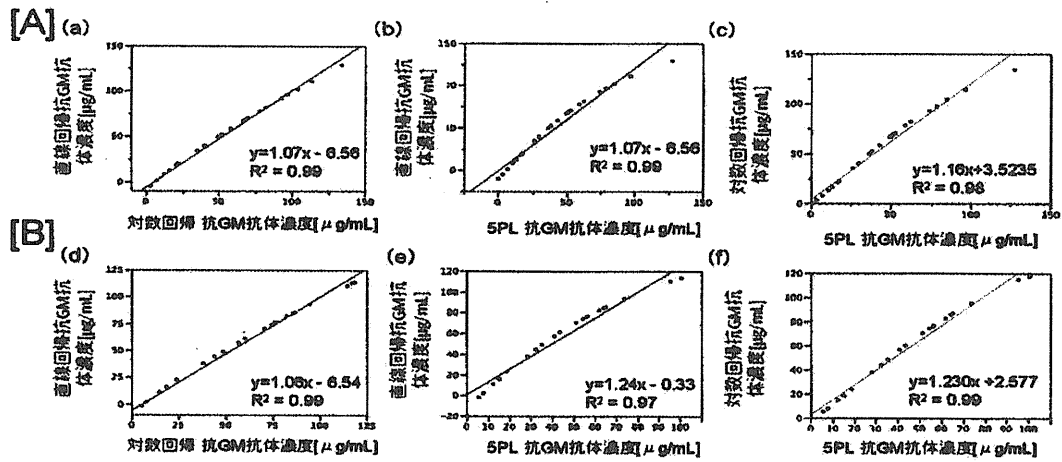


図2 解析方法による自己抗体値の相関

[A] Fab抗体測定 (a)対数回帰と直線回帰 (b)5PLと直線回帰 (c)5PLと対数回帰  
[B] Fc抗体測定 (d)対数回帰と直線回帰 (e)5PLと直線回帰 (f)5PLと対数回帰

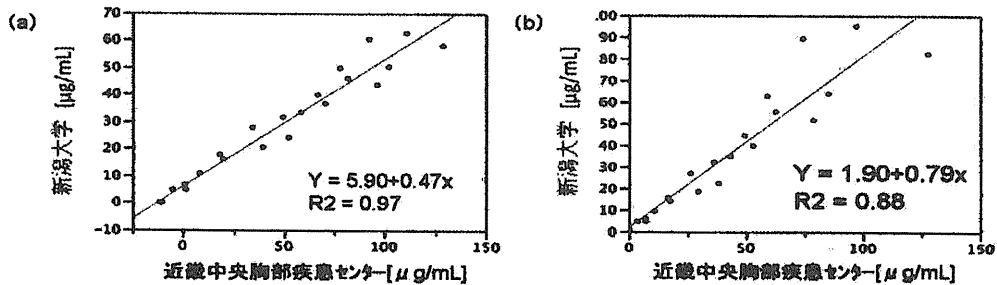


図3 各測定機関により求められた自己抗体値の相関  
(a) 直線回帰 (b) 5PL

の約 3 分の 1 が測定範囲以下であったことが原因の 1 つとして考えられる。いずれの解析方法を用いるかも問題であるが、検量線における有効測定範囲の設定が必要と考えられる。

新潟大学と近畿中央胸部疾患センターの測定結果間には相関関係が認められたが、高低の双領域における値には若干の差異が認められた。今後、シンシナティを含めた施設間での測定値係数設定の必要性が示唆された。

## 結論

Auto GMAb 測定において、2 次抗体、解析方法、施設の違いによる有意差がないことを確認した。

今回の検討では新潟大学と近畿中央胸部疾患センターのみの比較である。故に、今後はシンシナティ子供病院医療センターの解析結果を加えた多国籍間での検討が、Auto GMAb 測定の国際的標準化につながる第一歩であると考えられる。

## 謝辞

本研究を行うのに対してご指導ご協力をいただいた先生方に深く感謝申し上げます。

## 参考文献

1. Inoue Y, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in JAPAN AJRCCM, 177:752, 2008
2. Kitamura T, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor J Exp. Med. 190: 875, 1999
3. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M et al Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune

functions in healthy subjects Blood, 113, 2009

4. Brenna Carey and Bruce Trapnell The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis Clin Immunol, 135(2) 2010
5. Nei T et al. IgM-type GM-CSF Autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune alveolar proteinosis. Am J Physiol lung Cell Molphysiol, 2012 Feb 24

## 平成23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
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(株)		2011年 1月25日発行	216-222
杉山幸比古 井上義一	特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 改訂第2版	日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 委員長: 杉山幸比古 (日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会 部会長: 井上義一)		南江堂		2011年 3月10日発行	
井上義一	特発性肺線維症		「今日の治療指針」 2012年版 Vol.54	医学書院		2012/ 01/01	288-289
大河内眞也	肺気腫モデル		完全版マウスラット疾患モデル活用ハンドブック	羊土社		2011.1. 1	490-498

大河内真也、 海老名雅仁	自己免疫性肺胞 蛋白症の症例		厚労省難治 疾患克服事 業、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 23 年度報 告書			2011.3. 31	84-96
田澤立之	肺ランゲルハン ス細胞組織球症	萩原弘一編	呼吸器研修 ノート	診断と治 療社	東京	2011	614-616
田澤立之	臨床研究の審査	萩原弘一編	呼吸器研修 ノート	診断と治 療社	東京	2011	485

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K.	Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: premortem cases in Japan.	Eur Respir J.	37(2)	465-468	2011
Francis X McCormack, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Joel Moss, M.D., Ph.D., Lianne G. Singer, M.D., Charlie Strange, M.D., Koh Nakata, M.D., Ph.D., Alan F. Barker, M.D., Jeffrey T. Chapman, M.D., Mark L. Brantly, M.D., James M. Stocks, M.D., Kevin K. Brown, M.D., Joseph P. Lynch, III, M.D.,	Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyoma- tosis.	N Engl J Med.	364(17)	1595-1606	2011/04/ 28



<p>Hilary J. Goldberg, M.D., Lisa R. Young, M.D., Brent W. Kinder, M.D., Gregory P. Downey, M.D., Eugene J. Sullivan, M.D., Thomas V. Colby, M.D. Roy T. McKay, Ph.D., Marsha M. Cohen, M.D., Leslie Korbee, B.S., Angelo M. Taveira-DaSilva, M.D., Ph.D., Hye-Seung Lee, Ph.D., Jeffrey P. Krischer, Ph.D., and Bruce C. Trapnell, M.D.</p>					
<p>Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Kitaichi M, Akira M, Arai T, Hayashi S, Inoue Y.</p>	<p>Polymyxin-B Hemoperfusion for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Serum IL-7 as a Prognostic Marker.</p>	<p>Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases</p>	<p>28(2)</p>	<p>113-122</p>	<p>2011</p>

Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Isii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.	Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis.	Respir Med.	106(2)	284-293	2012
Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Nei T, Nakayama H, Motoi N, Urano S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nasuhara Y, Ishii H, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.	Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Eur Respir J.	39(3)	Letter1-3/ erj00767- 2011.3d	2012/01/ 04
Miyabayashi T, Kagamu H, Koshio J, Ichikawa K, Baba J, Watanabe S, Tanaka H, Tanaka J, Yoshizawa H, Nakata K, Narita I.	Vaccination with CD133+ melanoma induces specific Th17 and Th1 cell- mediated antitumor reactivity against parental tumor.	Cancer Immunol. Immunother.	60(11)	1597-1608	2011

McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Blantly ML .	Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatoss.	N. Engl. J. Med.	365	1595-1606	2011
Urano S, Tazawa R, Nei T, Motoi N, Watanabe M, Igarashi T, Tomita M, Nakata K.	A cell free assay system estimating the neutralizing capacity of GM-CSF antibody using recombinant soluble GM-CSF receptor.	J. Vis. Exp.	52		2011
Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Nakata K, Hebisawa A.	Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies.	Am. J. Respir. Crit. Care Med.	184	741	2011
Takeshi Saraya, Koh Nakata, Kazuhide Nakagaki, Natsuki Motoi, Kuniko Iihara, Yasunori Fujioka, Teruaki Oka, Daisuke Kurai , Hiroo Wada, Haruyuki Ishii , Haruhiko Taguchi, Shigeru Kamiya, Hajime Goto.	Identification of a mechanism for lung inflammation caused by Mycoplasma pneumoniae using a novel mouse model.	Results in Immunol.	1	76-87	2011
Ohashi K, Sato A, Takada T, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.	Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis.	Eur. Respir.J.	106(2)	284-293	2012

Haruyuki Ishii, Ryushi Tazawa, Chinatsu Kaneko, Takeshi Saraya, Yoshikazu Inoue, Emi Hamano, Yoshito Kogure, Keisuke Tomii, Masaki Terada, Toshinori Takada, Masayuki Hojo, Aya Nishida, Toshio Ichiwata, Bruce C Trapnell, Hajime Goto, Koh Nakata	Clinical Features of Secondary Pulmonary Alveolar proteinosis: Pre-mortem Cases in Japan	Eur Respir J	37	1-3	2011
Katsha AM, Ohkouchi S, Nukiwa T, Saijo Y	Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model.	Mol Ther	19(1)	196-203	2011
Ebina M, Ohkouchi S	Gradual increase of high mobility group protein b1 in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	Pulm Med.	916486		2011
Ohkouchi S, Block GJ, Prockop DJ	Mesenchymal stromal cells (MSCs) protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the Warburg effect by secreting STC1.	Mol Ther	20(2)	417-423	2012

Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.	Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Eur Resp J.	39(3)	777-780	2012
Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.	Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis.	Resp Med.	106(2)	284-293	2012
Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K.	Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan.	Eur Respir J	37	465-468	2011

Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Kitaichi M, Akira M, Arai T, Hayashi S, Inoue Y.	Polymyxin-B hemoperfusion for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Serological and prognostic evaluation.	Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases	28(2)	113-122	2011
Kubo A, Koh Y, Kawaguchi T, Isa S, Okamoto I, Fukuoka J, Kusunoki Y, Kitaichi M, Takada M, Nakagawa K.	Malignant pleural effusion from lung adenocarcinoma treated by gefitinib.	Internal Medicine	50(7)	745-748	2011
Kubo A, Koh Y, Kawaguchi T, Isa S, Okamoto I, Fukuoka J, Kusunoki Y, Kitaichi M, Takada M, Nakagawa K.	Malignant pleural effusion from lung adenocarcinoma treated by gefitinib.	Intern Med	50(7)	745-748	2011
Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, Sakamoto K, Johkoh T, Nishimura M, Ono K, Kitaichi M.	Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	Sarcoidosis Vas Diffuse Lung Dis	27(2)	103-110	2010

Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Suzuki R, Ogura T, Johkoh T, Yokoi T, Wells AU, Kitaichi M; Tokai Diffuse Lung Disease Study Group.	Prognostic factors in rapidly progressive interstitial pneumonia.	Respirology	15(2)	257-264	2010
Ou SH, Kawaguchi T, Soo RA, Kitaichi M.	Rare subtypes of adenocarcinoma of the lung.	Expert Rev Anticancer Ther	11(10)	1535-1542	2011
Takeshi Tanaka Natsuki Motoi Yoshiko Tsuchihashi Koh Nakata  ㇿ	Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB	J Med Gene.	48(3)	205-209	2011
S Ono, T Tanaka, M Ishida, A Kinoshita, J Fukuoka, M Takaki, N Sakamoto, Y Ishimatsu, S Kohno, T Hayashi, M Senba, M Yasunami, Y Kubo, L M Yoshida, H Kubo, K Ariyoshi, K Yoshiura, and K Morimoto	Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred	E Respir J	38(4)	861-869	2011

Mei He, Hiroshi Kubo, Konosuke Morimoto.ら	Receptor for advanced glycation end products binds to phosphatidylserine and assists in the clearance of apoptotic cells.	EMBO Rep	12(4)	358-364	2011
Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, Yamada Y.	Prevalence of Malignant Hyperthermia and Relationship with Anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database.	Anesthesiology	114	84-90	2011
Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Kuwajima K, Matsuda S, Yamada Y.	Impact of remifentanil introduction on practice patterns in general anesthesia.	Journal of Anesthesia	25(6)	864-871	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	59(2)	127-133	2011.02. 15
倉原 優、橘 和延、 桂 浩、井上義一、 鈴木克洋、北市正則、 林 清二	局所麻酔下胸腔鏡による搔爬とドレナージが有用であったクリプトコッカス膿胸の1例	日本呼吸器学会雑誌	49(2)	142-147	2011.02
松井秀夫、 井上義一	特発性間質性肺炎に合併する肺高血圧の診断と治療	The Medical Frontline	66(6)	83-92	2011/06/ 10



井上義一	IPF の治療・IPF 治療の 展開状況	呼吸器内科	19(6)	583-589	2011/06/ 28
杉本親寿、新井 徹、 西山明秀、井上 康、 香川智子、審良正則、 松室昭子、広瀬雅樹、 北市正則、林 清二、 井上義一	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	日本呼吸器学会 雑誌	49(8)	569-576	2011/08/ 06
井上義一、新井 徹、 杉本親寿、広瀬雅樹	LAMとその周辺に対する 新規分子標的治療薬の展 望	日本胸部臨床	70(10)	1031-1039	2011/10/ 20
佐々木由美子、 北市正則、井上義一	自己免疫疾患の周辺疾患 と肺病変 4) 慢性好酸球 性肺炎	呼吸器内科	20(5)	439-443	2011/11/ 28
竹崎彰夫、新井 徹、 井上義一、西山明秀、 北市正則、林 清二	Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy による 急性呼吸不全を呈し、血 清 vascular endothelial growth factor-D の上昇 を認めた胃癌の 1 剖検例	日本呼吸器学会 雑誌	49(12)	890-896	2011
中田 光	リンパ脈管筋腫症 (LAM) の最前線-LAM の病因	日本胸部臨床	70	1001-1006	2011
田澤立之、中田 光	自己免疫性肺胞蛋白症に 対する GM-CSF 吸入治療	日本薬理学雑誌	138	64-67	2011
内田寛治	動脈血分析 (動脈血 ライン確保を含む 採血手技における 合併症)	呼吸	30(2)	161-167	2011

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

『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 23 年度 総括・分担研究報告書

発行／ 平成 24 年 5 月 31 日  
厚生労働省難治性疾患克服研究事業

『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』に関する研究班  
研究代表者 井上 義一  
大阪府堺市北区長曾根町1180番地  
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  
呼吸不全・難治性肺疾患研究部 部長  
電話 (072)252-3021

印刷／ 株式会社 西尾印刷

