



図 11. 自己免疫性 PAP の胸部 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(A)。10年後の経過 HRCT では牽引性気管支拡張と多数の嚢胞が形成されている(B)。

(審良正則)

## 【肺胞蛋白症の病理所見(病理診断と鑑別診断)】

肺胞蛋白症(Pulmonary alveolar proteinosis)(PAP)は病理組織学的に末梢気腔内に好酸性の蛋白様物質が充填された所見が認められる肺疾患である。この蛋白様物質は Periodic acid-Schiff(PAS)染色に陽性で、脂質に富む。1958年、Rosen, Castleman, Liebow の3名の病理学者が3施設で経験した27症例を総括してPAPとして報告したのが最初である<sup>(1)</sup>。(1)PAPでは胸部X線で肺水腫に類似して肺門部を中心に両側びまん性に微細粒状陰影が密に分布し、気管支肺胞洗浄液(BALF)で黄色味を帯びた白濁した液が回収される<sup>(2-5)</sup>。

PAPは稀少疾患である。呼吸器疾患専門病院である国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでは2004年から6年間、新外来患者数27,021例を対象とした病理組織診断業務9,015件、細胞診診断業務56,638件と剖検96例のうち、PAPの病理診断は43例(新外来患者数の0.16%)であった。PAPの分類は従来、特発性と評価していた肺胞蛋白症(PAP)症例の血清に抗GM-CSF自己抗体陽性所見が多く認められたことから、肺胞蛋白症(PAP)症例を血清抗GM-CSF自己抗体の有無を中核にして自己免疫性(特発性)、続発性、先天性、未分類に4大別する考え方が中心となりつつある<sup>(6)</sup>。一方、個々の症例でのPAPの診断では1.胸部画像所見(HRCTで肺胞蛋白症を支持する所見)、2.肺病理所見(BALFの細胞診所見あるいは組織学的所見)の2項目を満たすことを条件にしている<sup>(6)</sup>。

症例に重複はあるが、1995年報告の68例<sup>(4)</sup>、2007年8月の第2回大阪呼吸器疾患シンポジウムでの48例と当院での43例のPAP症例の病理所見の観察経験からPAPの病理像について記載する。PAPの病理所見は表1とその英訳の表2で概括できると考える。

### (1) 自己免疫性肺胞蛋白症(autoimmune PAP)(APAP)の肺病理所見

肺病変には斑状分布あるいは部位による強弱を見る。病変部では末梢気腔内に蛋白様の好酸性物質が充満している。膜性細気管支の気腔内にも好酸性物質の充満をみることがある。PAPでは末梢気腔内の蛋白様の好酸性物質は0.2 microns 径程度の細顆粒状物質であることが特徴である。この細顆粒性は対物x40の視野で確認できる。好酸性細顆粒状物質の充満部位に幅2-3 micronsの裂隙としてlipid cleftsを見る。これらの細顆粒状物質の集積部に10-20 microns径の好酸性物質の形成を見る。PAPの病変部位で肺間質に軽度までのリンパ球系細胞浸潤をみる。末梢気腔内の細顆粒状物質に対してPAS染色とsurfactant apoprotein A(SP-A)が陽性所見を示す。

(図 1-9)

図 1-6: 症例 1: APAP: 外科的肺生検検体:



図 1: APAP: 外科的肺生検検体: 肺病変には斑状分布あるいは部位による強弱を見る。病変部では末梢気腔内に好酸性物質が充満している。(HE 染色, x1)

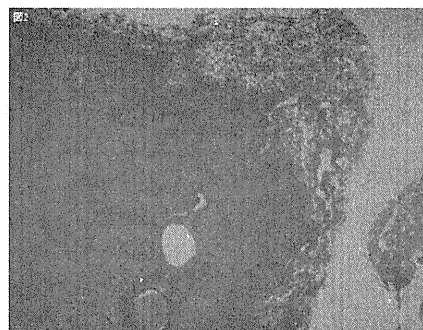


図 2: 自己免疫性肺胞蛋白症 外科的肺生検検体: 病変部では膜性細気管支の気腔と呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性物質が充満している。(HE 染色, x2)

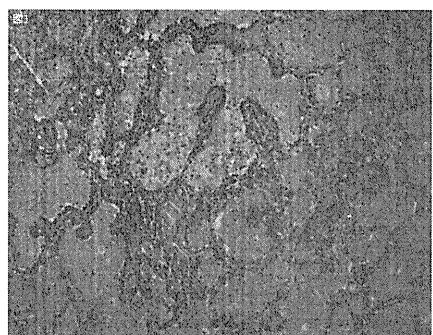


図 3: 自己免疫性肺胞蛋白症 外科的肺生検検体: 肺病変の中央部では呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性物質が充満している。泡沫細胞の集積も見る。(HE 染色, x4)

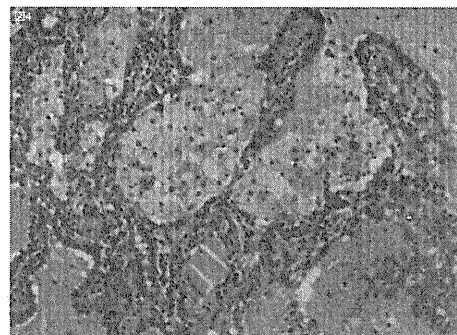


図 4: 自己免疫性肺胞蛋白症 外科的肺生検検体: 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性物質が充満している。肺胞蛋白症の基本病変である。末梢気腔内に泡沫細胞の集積も見る。肺胞壁に 2 型肺胞上皮細胞の増生とリンパ球系細胞浸潤を見る。(HE 染色, x20)

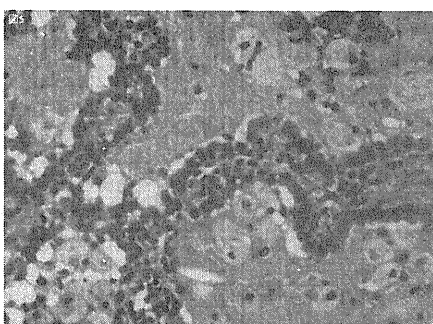


図 5. 自己免疫性肺胞蛋白症 外科的肺生検検体: 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性物質が充満している。このような細顆粒状物質の集簇部位に幅 2-3 microns の clefts を含んでいる。細顆粒状物質と lipid clefts の所見から水腫性変化との鑑別診断を行う。肺胞壁に 2 型肺胞上皮細胞増生とリンパ球系細胞浸潤を見る。(HE 染色, x40)

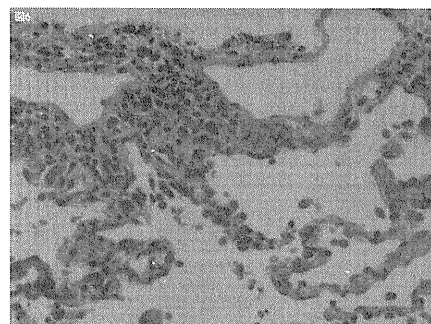


図 6. 自己免疫性肺胞蛋白症 外科的肺生検検体: 末梢気腔内に好酸性物質の貯留を見ない部位で、肺間質にリンパ球系細胞浸潤を見る。(HE 染色, x40)

図 7-9 : 症例 2: 自己免疫性肺胞蛋白症 経気管支肺生検検体 :

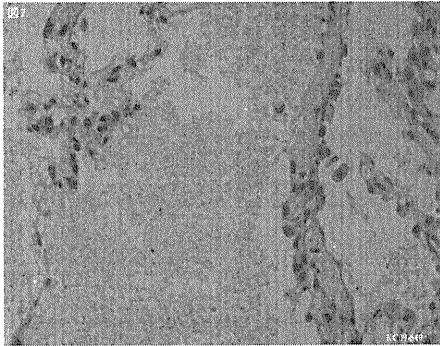


図 7. 自己免疫性肺胞蛋白症 経気管支肺生検検体 : 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質が充満している。(HE 染色, x40)

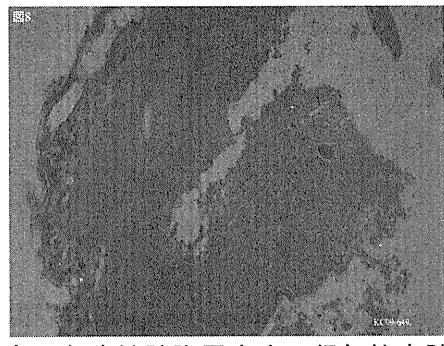


図 8. 自己免疫性肺胞蛋白症 経気管支肺生検検体 : 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質は PAS 染色で陽性所見を示す。数十 microns 大の顆粒状物質は PAS 染色で強い陽性所見を示す。(PAS 染色, x40)

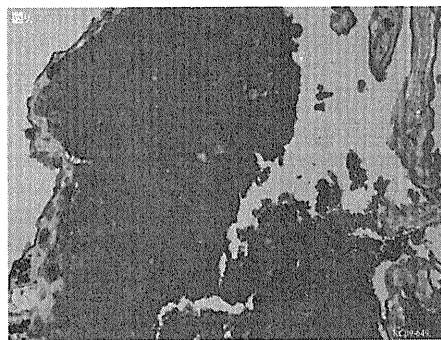


図 9. 自己免疫性肺胞蛋白症 経気管支肺生検検体 : 末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質は surfactant apoprotein A(SP-A) に対して陽性所見を示す。肺胞壁被覆細胞も SP-A に対して陽性所見を示す (SP-A 染色, x40)

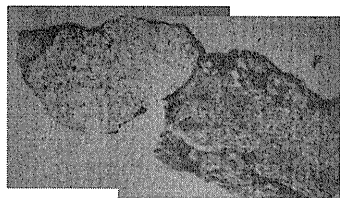
(2) 慢性線維化間質性肺炎を合併した自己免疫性肺胞蛋白症

自己免疫性肺胞蛋白症では慢性線維化間質性肺炎を伴うことがある。5・10 年の肺胞蛋白症としての臨床経過の過程で慢性線維化間質性肺炎の肺病変が明らかになる症例と、初診時点から慢性線維化間質性肺炎の肺病変を合併している症例がある。慢性線維化間質性肺炎の病型は通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia) (UIP)パターンあるいは線維化非特異性間質性肺炎(fibrosing nonspecific interstitial pneumonia)(fNSIP)パターンのことが多い。

(図 10-25)

図 10-15: 症例 3: 自己免疫性肺胞蛋白症外科的肺生検検体と 5 年後の剖検肺所見:

図 10



Bar= 12 mm

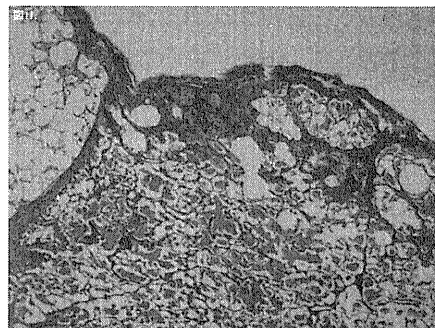


図 10: 自己免疫性肺胞蛋白症外科的肺生検検体: 胸膜下に優勢な慢性線維化間質性肺炎病変と末梢気腔内主体の肺胞蛋白症の肺病変を見る。この症例の慢性線維化間質性肺炎は非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) と評価した(HE 染色, x1)。

図 11: 自己免疫性肺胞蛋白症外科的肺生検検体: 斑状分布で胸膜下に優勢な慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) と末梢気腔内主体の肺胞蛋白症の肺病変を見る (HE 染色, x1)。

図 13

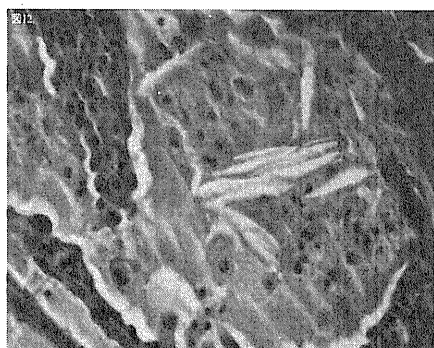
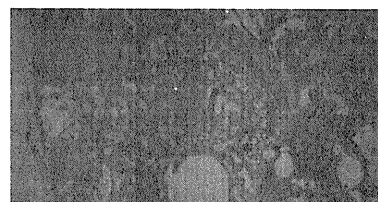


図 12. 自己免疫性肺胞蛋白症外科的肺生検検体: 慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) を伴う症例。末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質と 2-7 microns 幅の lipid clefts と泡沫細胞の集積を見る。肺胞壁にはリンパ球系細胞浸潤を伴う線維化病変による肥厚と 2 型肺胞上皮細胞増生を見る (HE 染色, x40)。



Bar=12 mm

図 13. 自己免疫性肺胞蛋白症剖検肺所見: 慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) を伴う症例。外科的肺生検から 5 年後の死亡時点では肺組織に肺胞構造の消失を伴う線維化病変と線維化病変で囲まれた嚢胞様病変 (fibrocystic lesions) が胸膜下に優勢に広範に見られた。(HE 染色, x1)。

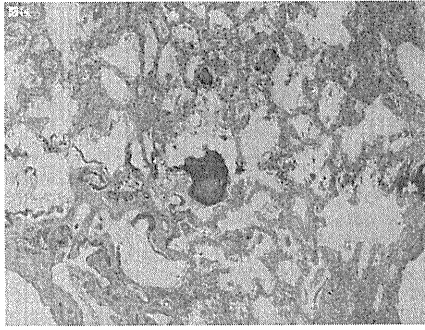


図 14. 自己免疫性肺胞蛋白症剖検肺所見：慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) を伴う症例。外科的肺生検から 5 年後の死亡時点では肺組織の深部で肺胞構造を認識できる部位では肺胞壁に沿った線維化病変、末梢気腔内の骨形成、好酸性顆粒状物質の凝集が見られた (HE 染色, x4)。

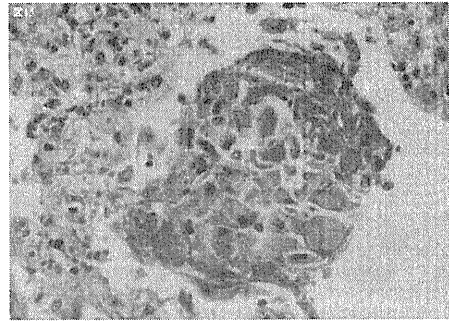


図 15. 自己免疫性肺胞蛋白症剖検肺所見：慢性線維化間質性肺炎病変 (Nonspecific interstitial pneumonia, cellular and fibrosing pattern) を伴う症例。外科的肺生検から 5 年後の死亡時点では肺組織の深部で肺胞構造を認識できる部位では肺胞壁に沿った線維化病変、数十 microns 大の好酸性顆粒状物質凝集が見られた (HE 染色, x4)。

図 16-25. 症例 4：自己免疫性肺胞蛋白症、外科的肺生検所見：



図 16: 自己免疫性肺胞蛋白症, 外科的肺生検所見。慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。胸膜下に優勢な密な線維化病変が形成されている。この症例の慢性線維化間質性肺炎は通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia) (UIP) pattern と評価した (HE 染色, x1)。

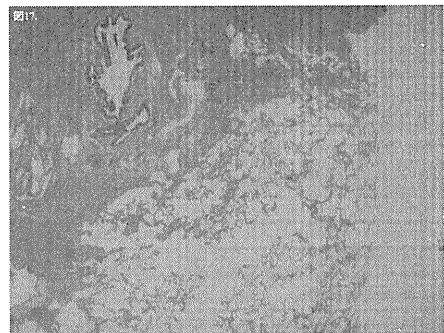


図 17. 自己免疫性肺胞蛋白症 外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。胸膜下に優勢な密な線維化病変が形成されている。末梢気腔内の好酸性顆粒状物質はこの拡大では目立たない (HE 染色, x4)。

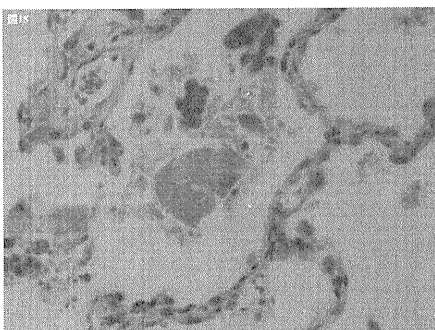


図 18. 自己免疫性肺胞蛋白症, 外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。末梢気腔内に 0.2 microns 径の好酸性顆粒状物質を集簇して見る。10-20 microns 大の顆粒状物質も集簇して状態で見ると。これらは肺胞蛋白症としての所見と考える (HE 染色, x40)。

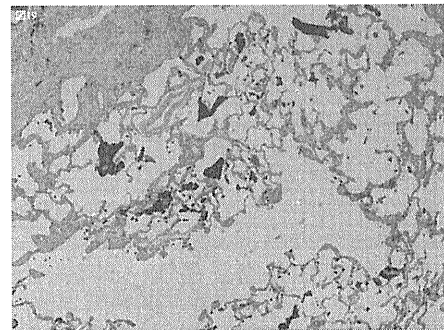


図 19. 自己免疫性肺胞蛋白症, 外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。SP-A 免疫染色では末梢気腔内に陽性物質を多数の箇所で見ると。HE 染色所見から予測したよりも多数の箇所肺胞蛋白症 (PAP) に相当する所見を見る (SP-A 染色, x4)。

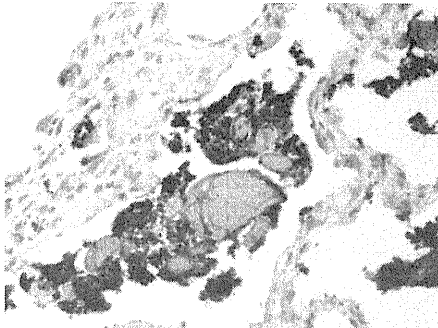
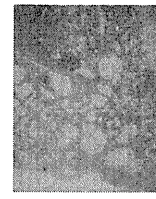


図 20. 自己免疫性肺胞蛋白症，外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。SP-A 免疫染色で末梢気腔内に 0.2 microns 大の細顆粒状物質に強い陽性所見を見る。10-20 microns 径の顆粒状物質には弱い陽性所見を見る。HE 染色所見と合わせて肺胞蛋白症の肺病変が存在すると診断した (SP-A 染色、x40)

図 21:



Bar=12 mm

図 21. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)，外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。胸膜下 10-12 mm の深さの肺組織に線維化病変で囲まれた嚢胞様病変 (fibrocystic lesions) を見る。深部の肺胞領域では末梢気腔内に好酸性細顆粒状物質が充満している (HE 染色、x1)。

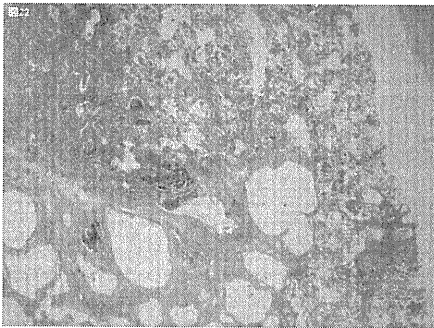


図 22. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)，外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。胸膜下の肺組織に線維化病変で囲まれた嚢胞様病変 (fibrocystic lesions) を見る。深部の肺胞領域では末梢気腔内に好酸性細顆粒状物質が充満している (HE 染色、x4)。

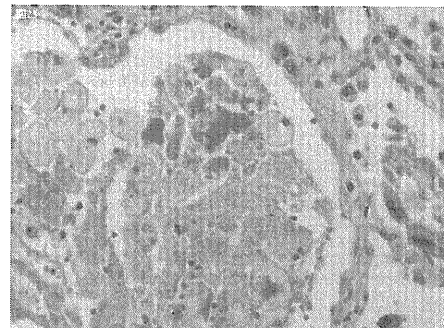


図 23. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP)，外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。肺胞構造が残された部位では末梢気腔内に 0.2 microns 大の弱好酸性細顆粒状物質が多数集簇している。7-15 microns 径の好酸性顆粒状物質と 20-30 microns 大の泡沫細胞の集簇を見る。肺胞蛋白症 (PAP) としての肺病変と考える (HE 染色、x40)。

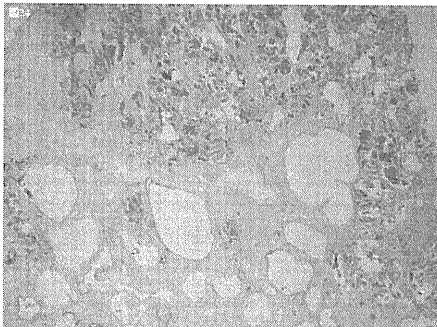


図 24. 自己免疫性肺胞蛋白症，外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。SP-A 染色では肺組織の深部の肺胞領域で末梢気腔内に細顆粒状の陽性物質が充満している。肺胞蛋白症としての所見と考える。胸膜下の fibrocystic lesions には陽性物質は少ない (SP-A 染色 x4)。

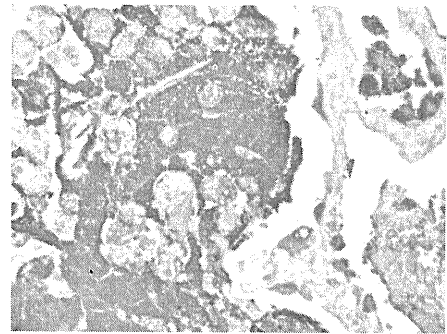


図 25. 自己免疫性肺胞蛋白症，外科的肺生検所見。UIP pattern の慢性線維化間質性肺炎を合併した症例。SP-A 染色では末梢気腔内に 0.2 microns 大の細顆粒状物質に強い陽性所見を見る。10-20 microns 大の顆粒状物質は軽度に染色されている。肺胞壁を被覆した上皮細胞のも SP-A に対する陽性所見を見る。HE 染色所見と合わせて肺胞蛋白症としての肺病変が存在すると診断した (SP-A 染色、x40)。

### (3) 続発性肺胞蛋白症

続発性肺胞蛋白症の肺病理所見は生検時点では自己免疫性肺胞蛋白症の病理所見と類似している<sup>(7)</sup>。

図 26-29: 症例 5: 慢性骨髄性白血病に合併した続発性肺胞蛋白症

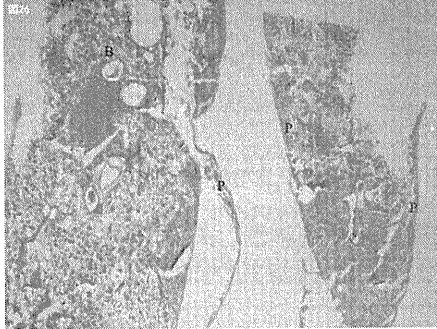


図 26. 慢性骨髄性白血病に合併した続発性肺胞蛋白症。胸膜下を含めた肺組織の呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性細顆粒状物質の充満を見る。導管部細気道(B)の気腔内にも肺胞蛋白症(PAP)に特徴的な好酸性物質を見る。臓側胸膜を(P)で示す(HE 染色, x1)。

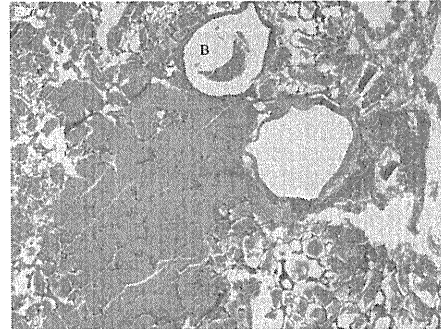


図 27. 慢性骨髄性白血病に合併した続発性肺胞蛋白症。呼吸細気管支以下の末梢気腔内に好酸性細顆粒状物質の充満を見る。導管部細気道(B)の気腔内にも肺胞蛋白症の好酸性物質を見る(HE 染色, x1)。

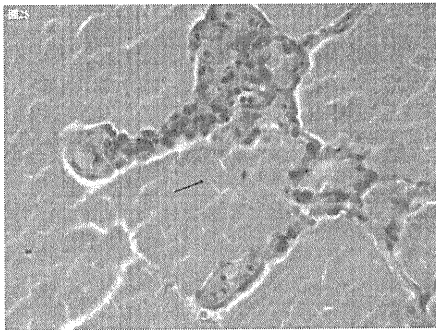


図 28. 慢性骨髄性白血病に合併した続発性肺胞蛋白症。末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質の充満を見る。好酸性細顆粒状物質が集簇した部位に 1x10 microns 大の裂隙(lipid cleft)を見る(矢印)(HE 染色, x40)。

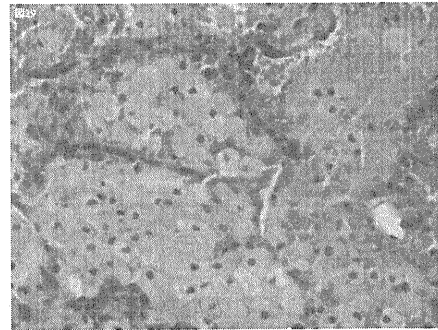


図 29. 慢性骨髄性白血病に合併した続発性肺胞蛋白症。末梢気腔内に 0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質の充満を見る。末梢気腔内に泡沫細胞の集積を示す部位も見る(HE 染色, x40)。

剖検例では死亡前の肺出血と水腫性変化などが加わるために複雑となる。肺胞蛋白症(PAP)の病理診断の作業としては 0.2 microns 径の細顆粒状物質の集簇部位を検出することが大切である。



図 30-36: 症例 6. myelodysplastic syndrome (MDS) に合併した  
続発性肺胞蛋白症 剖検例

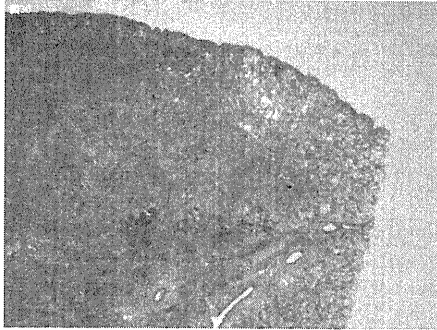


図 30. myelodysplastic syndrome に合併した続発性肺胞蛋白症, 剖検例。末梢気腔内に出血、水腫性変化のほか、肺胞蛋白症の肺病変を認めた。肺胞壁には広範に幼若な線維化病変による肥厚を認めた。自己免疫性肺胞蛋白症の外科的肺生検所見の観察経験から末梢気腔内の出血、水腫性変化は死亡直前の肺病変と考えた。肺胞壁の広範な線維化病変による肥厚は骨髄腫に対する薬物治療の影響を考えた。生検された肺組織に比べて、剖検肺では肺病変の解析は困難な作業となる (HE 染色、x1)。

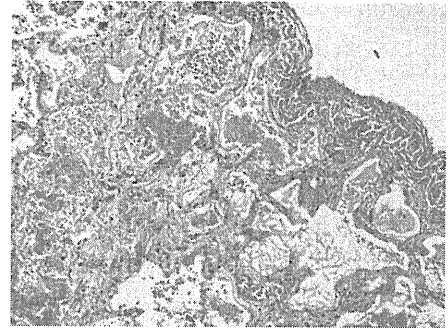


図 31. myelodysplastic syndrome に合併した続発性肺胞蛋白症, 剖検例。末梢気腔内に出血、水腫性変化のほか肺胞蛋白症の肺病変を認めた (HE 染色、x10)。

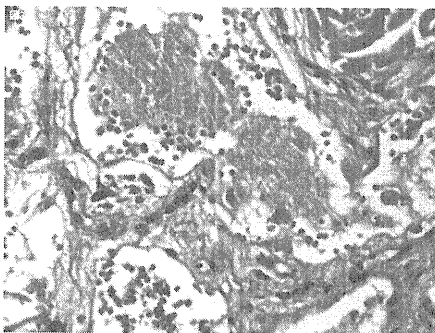


図 32. myelodysplastic syndrome に合併した続発性肺胞蛋白症, 剖検例。末梢気腔内に出血。水腫性変化のほか肺胞蛋白症の肺病変を認めた。肺胞壁に広範に幼若な線維化病変による肥厚を認めた (HE 染色、x40)。

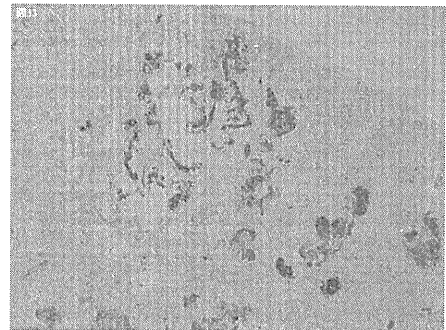


図 33. myelodysplastic syndrome に合併した続発性肺胞蛋白症, 剖検例。SP-A 染色では末梢気腔内の細顆粒状物質に陽性所見をみる (SP-A 染色、x4)。

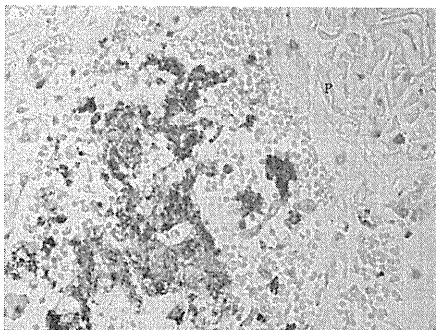


図 34. myelodysplastic syndrome に合併した続発性肺胞蛋白症, 剖検例。SP-A 染色で末梢気腔内の細顆粒状物質に陽性所見を見る。臓側胸膜 (P) には陰性所見である。HE 染色所見と合わせて肺胞蛋白症の肺病変が存在すると診断した (SP-A 染色、x40)。

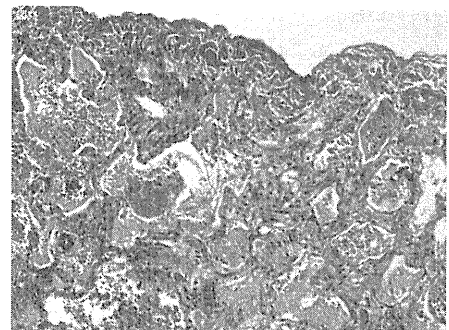


図 35. myelodysplastic syndrome に合併した続発性肺胞蛋白症, 剖検例。末梢気腔内に出血、水腫性変化のほか肺胞蛋白症の肺病変を認めた。肺胞壁には広範に幼若な線維化病変による肥厚を認めた (HE 染色、x10)。

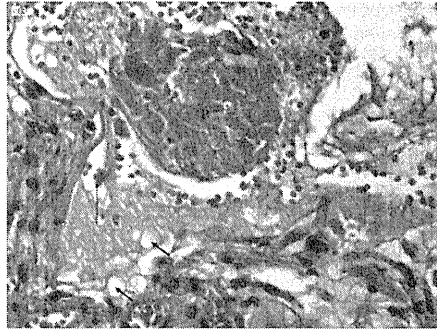
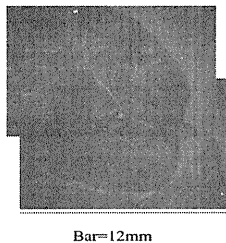


図 36. myelodysplastic syndrome に合併した続発性肺胞蛋白症，剖検例。  
末梢気腔内に出血、水腫性変化のほか肺胞蛋白症の肺病変を認めた。肺胞蛋白症の成分は 7-20 microns 径の好酸性顆粒状物質が主体である(P)。水腫性変化は好酸性が軽度で、細顆粒状の性格を欠く。水腫性変化には 3-10 microns 大の空胞形成を見る(短い矢印)。赤血球は 3-4 microns 径の強い好酸性の類円形構造として見る(長い矢印)。

#### (4) 先天性肺胞蛋白症

肺胞蛋白症としての基本病変は自己免疫性肺胞蛋白症の場合と類似している。GM-CSF レセプター  $\beta$  鎖異常の 1 例の病理所見を示す。

図 37



Bar=12mm

図 37. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプター  $\beta$  鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。胸膜下に慢性線維化間質性肺炎の肺病変を見る。肺組織の深部では肺胞蛋白症の肺病変を見る(HE 染色, x1)。

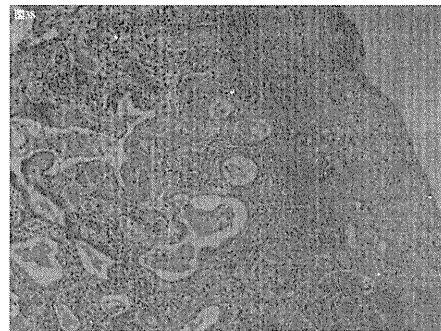


図 38. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプター  $\beta$  鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。胸膜下に慢性線維化間質性肺炎の肺病変を見る。胸膜下の線維化病変内に平滑筋増生を見る(HE 染色, x10)。

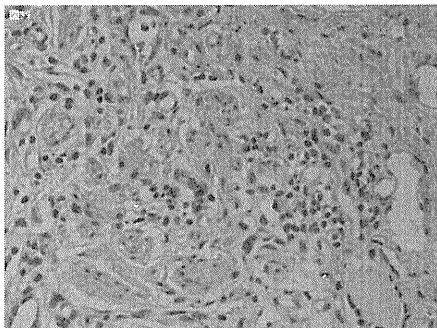


図 39. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプター  $\beta$  鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。胸膜下の線維化病変内に平滑筋増生とリンパ球系細胞浸潤を見る(HE 染色, x40)。

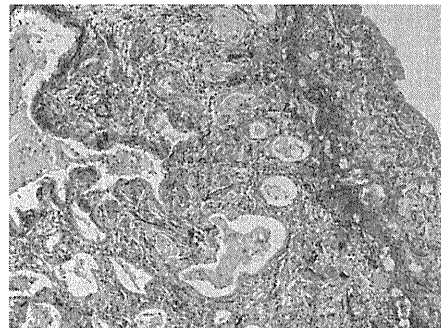


図 40. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプター  $\beta$  鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。胸膜下に優勢に慢性線維化間質性肺炎の肺病変を見る。胸膜下の線維化病変内で既存の弾性線維網は融解消失の傾向である(EvG 弾性線維染色, x10)。

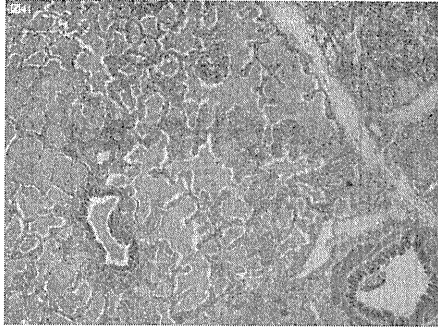


図 41. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。肺組織の深部では肺胞蛋白症の肺病変を見る。呼吸細気管支以下の末梢気腔内に0.2 microns 大の細顆粒状物質の充満を見る(HE 染色, x2)。

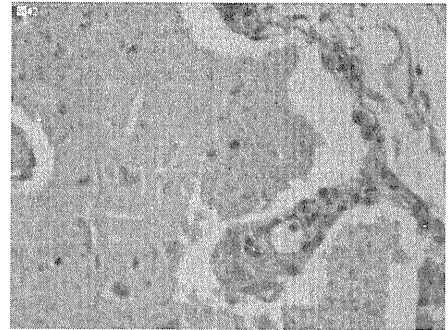
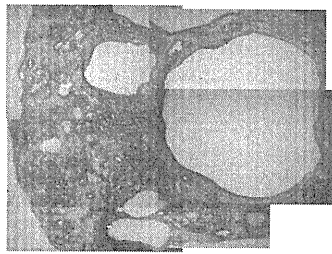


図 42. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺上葉。肺組織の深部では0.2 microns 大の好酸性細顆粒状物質の充満を見る。数十 microns 大の好酸性顆粒状物質を含む。肺胞蛋白症(PAP)の肺病変が存在すると診断した(HE 染色, x40)。

図43



Bar=12 mm

図 43. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺下葉。右肺下葉では嚢胞様病変を含む線維化病変が広範に見られる。線維化病変は慢性線維化間質性肺炎と考える(HE 染色, x1)。

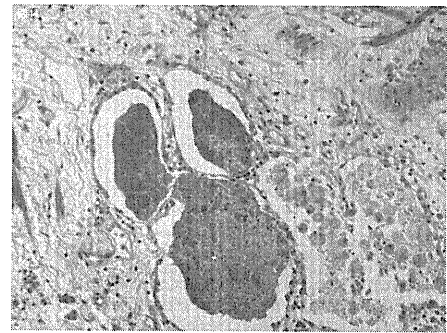


図 44. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺下葉。右肺下葉では嚢胞様病変を含む線維化病変が広範に見られた。線維化病変を免れた末梢気腔内に好酸性顆粒状物質の充満を見る。隣接した末梢気腔には泡沫細胞の集簇を見る。肺胞蛋白症としての肺病変と診断した(HE 染色, x10)。

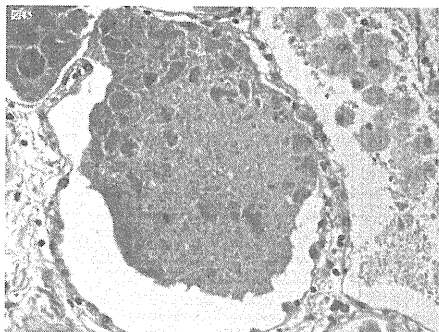


図 45. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺下葉。末梢気腔内に0.2 microns 大の細顆粒状物質の充満を見る。隣接した末梢気腔に泡沫細胞の集簇を見る。これらは肺胞蛋白症としての肺病変と考える(HE 染色, x40)。

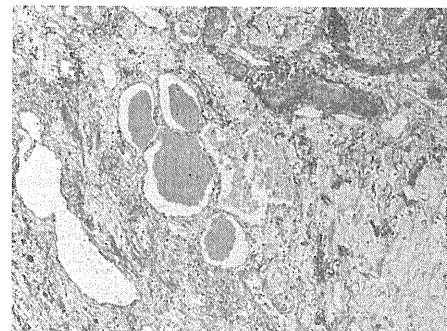


図 46. 先天性肺胞蛋白症。GM-CSF レセプターβ鎖異常。肺移植のための摘出肺。右肺下葉。EvG 弾性線維染色では末梢気腔内の顆粒状物質は黄染している。肺胞領域の線維化病変内では既存の弾性線維網は融解消失の傾向である。線維化病変は慢性線維化間質性肺炎の機序と考える(EvG 染色, x4)。

### (5) 肺胞蛋白症の気管支肺胞洗浄液(BALF)の細胞診所見

Papanicolau 染色で 0.2 microns 大の細顆粒状物質の集簇を light green に淡染した状態で見える。数十 microns 大の顆粒状物質は light green に濃染して見られる。

図 47-78: 自己免疫性肺胞蛋白症の BALF の細胞診所見 (症例 2)

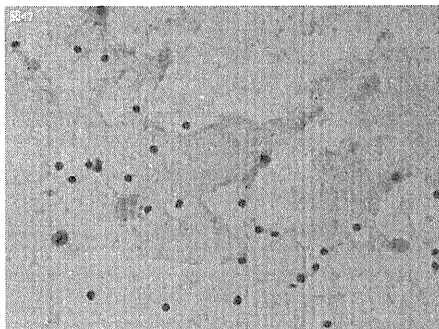


図 47. 自己免疫性肺胞蛋白症の BALF の細胞診所見

Papanicolau 染色で light green 好性の 0.2 microns 大の細顆粒状物質を見ます。肺胞蛋白症の肺病変由来と考える (Papanicolau 染色, x60)。

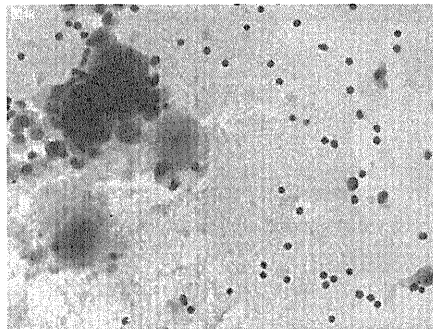


図 48. 自己免疫性肺胞蛋白症の気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞診所見

Papanicolau 染色で核径 3x3 microns- 3x4 microns のリンパ球とともに、0.2 microns 大の light green 好性の細顆粒状物質を多数見ます。細胞径 40x38 microns, 50-35 microns のマクロファージの細胞境界が不明瞭となり、light green 好性の細顆粒状物質に移行する所見を見ます。数十 microns 大の light green 好性の顆粒状物質も見ます。これらが肺胞蛋白症の肺病変をもつ症例での BALF の細胞診所見と考える (Papanicolau 染色, x60)。

### (6) 肺胞蛋白症の鑑別診断

肺胞蛋白症の肺病変としては腫瘍性病変、肉芽腫性病変、好中球あるいは好酸球の浸潤、壊死病変、肺胞壁毛細血管の鬱血、フィブリン析出、炭粉沈着、偏光性物質の沈着を見ない。末梢気腔内の肺病変として水腫性変化、粘液貯留、壊死病変が特に問題となる。水腫性変化と粘液貯留とは末梢気腔内の好酸性物質が 0.2 microns 径の細顆粒状物質から構成されていることから鑑別する。末梢気腔内の壊死病変とは好酸性物質の内部に好中球を見ないこと、好酸性物質が有核細胞の ghost cells から構成されていることを確認して鑑別する (表 1-2: 表 2 は英語版)。

図 49-50: 症例 8. 肺胞蛋白症の鑑別診断

図 49

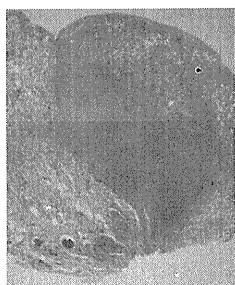


図 49. 肺胞蛋白症の鑑別診断。末梢気腔内に好酸性物質を見た症例。2 年前からの胸部異常影のため右肺上葉の部分切除が施行された。別の標本には感染症推定の壊死性肉芽腫性病変が観察された。この標本では 4x6 mm の範囲で末梢気腔内に好酸性物質を見ることから肺胞蛋白症の肺病変との鑑別が問題となった (この標本には肉芽腫性病変を見ない) (HE 染色, x2)。

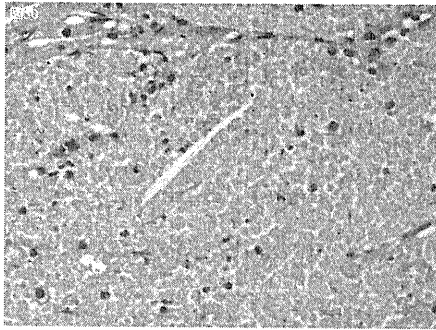


図 50. 肺胞蛋白症の鑑別診断。末梢気腔内に好酸性物質を見た症例。2 年前からの胸部異常影のため右肺上葉の部分切除が施行された。末梢気腔内に好酸性物質を観察した部位の強拡大では末梢気腔内に多数の ghost cells と数個の好中球の浸潤を見る。この視野では 5x80 microns の lipid cleft を見るが、周囲の好酸性物質はマクロファージの大きさに類似した単位の集簇として観察され、ghost cells と判断できたことと好中球の浸潤を見ることから、肺胞蛋白症の肺病変とは区別できた (HE 染色, x40)。

### 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.

表 1: 肺胞蛋白症(PAP)の病理組織学的所見

PAP の基本的な所見：左右肺に肺病変を来たした症例で

- (1) 末梢気腔内に 0.2 microns 大の弱好酸球細顆粒状物質が充満する。  
細顆粒状物質に数十 microns 大の好酸性顆粒状物質が混在する。  
数 microns 大の lipid clefts が混在する
- (2) 末梢気腔内の細顆粒状物質は PAS 染色で陽性所見を示す。
- (3) 末梢気腔内の細顆粒状物質は免疫染色で Surfactant apoprotein A (SpA) に陽性所見を示す。

PAP に伴うことがある所見：

- (1) 末梢気腔内に大型泡沫細胞が集積する。細胞質の崩壊過程を示す泡沫細胞を含む。
- (2) 肺胞領域の間質にリンパ球系細胞浸潤を見る。多くは軽度まで。
- (3) 間質性線維化病変が存在することがある。稀に線維化病変が著明な症例がある。

PAP の肺病変自体では陰性の所見（他疾患を鑑別すべき所見）：

- (1) 腫瘍性病変
- (2) 肉芽腫性病変
- (3) 好中球あるいは好酸球の浸潤
- (4) 壊死病変

- (5) 肺胞壁毛細血管の鬱血
- (6) フィブリン析出
- (7) 炭粉沈着、偏光性物質の沈着

表 2: Histologic Features of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP)

The patient has bilateral lung disease showing the key histologic features:

- (1) Terminal air spaces are filled with weakly eosinophilic microgranular materials measuring 0.2 microns in association of more eosinophilic macrogranular materials measuring several decades microns and lipid clefts measuring several microns in width
- (2) Intralveolar microgranular materials are positive for PAS stain (purple red to red)
- (3) Intraalveolar microgranular materials are positive for surfactant apoprotein A (SP-A) immunostain

Possible histologic associations:

- (1) Intraalveolar aggregation of large foamy cells that may show cytoplasmic degradation
- (2) Interstitial infiltration of lymphoid cells: Minimal to mild
- (3) Interstitial fibrosis: May be present in the chronic stage.

Pertinent negative findings:

- (1) Neoplastic lesion
- (2) Granulomatous lesion
- (3) Infiltration of neutrophils and eosinophils
- (4) Necrosis
- (5) Congestion of alveolar walls
- (6) Fibrination
- (7) Deposition of carbon pigments and birefringent materials

(北市正則、高木理博、清水重喜)

## 【11】肺胞蛋白症各論

### (A) 自己免疫性肺胞蛋白症

## 【自己免疫性肺胞蛋白症の病態と概念】

1996年、中田らは、特発性肺胞蛋白症の気管支肺胞洗浄液中に培養単球の生存を阻害する物質を発見し、後にその物質は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)と直接結合することにより、肺におけるGM-CSFの生物活性を阻害していることを確認した<sup>(1)</sup>。その物質を精製、同定したところ、IgG型の抗体であった<sup>(2)</sup>。この抗GM-CSF自己抗体は、血清中にも存在することがわかり、血清診断法の開発へと発展した<sup>(3)</sup>。

血清診断法は、標準物質として患者から樹立した組み替え型ヒト抗GM-CSF monoclonal 抗体を標準物質として使用することで、精度を増し、4カ国で同一の標準抗体を用いて測定法を標準化する方向で動いている。国際医療センター、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターにおいて現在までに446例の肺胞蛋白症の血清抗GM-CSF自己抗体価を測定したが、404例が自己抗体陽性であり、これらは、従来特発性肺胞蛋白症として分類されていた一群とほぼ一致したため(詳細は、分類の項に譲る)、また、血液疾患など基礎疾患に続発する続発性肺胞蛋白症は、自己抗体陰性であることがわかったため、2008年5月に開催された第6回国際肺胞蛋白症会議において、日米独伊4カ国の研究者の提唱により、血清抗GM-CSF自己抗体陽性の肺胞蛋白症を自己免疫性肺胞蛋白症と呼ぶことになり、現在この呼称が一般的となりつつある<sup>(4)</sup>。

### [自己免疫性肺胞蛋白症の病態]

抗GM-CSF自己抗体が肺胞蛋白症の病因であるという説は、GM-CSF<sup>(5)</sup>やその受容体欠損マウス<sup>(6)</sup>が肺胞蛋白症を起こすことが知られていたため、発表から数年のうちに広く受け入れられ、同症に抗GM-CSF自己抗体を確認したという報告が相次いだ。抗GM-CSF自己抗体が本当に肺胞蛋白症を惹起しうるかということの解明するには、その自己抗体の肺における量的質的な特徴を明らかにする必要がある。自己免疫性肺胞蛋白症の気管支肺胞洗浄液の研究から、以下のことが明らかとなった<sup>(7)</sup>。

1. 自己免疫性肺胞蛋白症の肺胞II型上皮細胞は、正常にGM-CSFを産生しており、気管支肺胞洗浄液中に存在するGM-CSFの4000~58000倍のGM-CSFを中和しうる自己抗体が存在する。
2. 自己抗体のGM-CSFに対するaffinityは20 pMと高く、細胞上にある高親和性GM-CSF結合に匹敵する。
3. 高い特異性(他のサイトカインと結合しない)を持つ。
4. ポリクローナルで、GM-CSF上の複数のエピトープを認識しているが、アミノ酸78-94にhot spotを持つ。これは、GM-CSF helix C~helix Dに相当する部分で、細胞膜上のGM-CSF receptor  $\alpha$ 鎖とGM-CSFとの結合部位に一致する。

以上のことから、患者の肺にある高濃度かつ高親和性の抗GM-CSF自己抗体は、主としてII型上皮から肺胞腔内へ出るGM-CSFの活性を十分に失活させると結論した。

一方、柴田、Trapnellらは、GM-CSF欠損マウスの研究から、肺胞マクロファージの終末分化にGM-CSFが必須であり、貪食、殺菌、脂質代謝などの機能発現は、GM-CSF receptorからのシグナル伝達の下流にあるPU.1の発現を介してなされることを提唱した<sup>(8)</sup>。Bonfieldらは、それを自己免疫性肺胞蛋白症の患者で確認した<sup>(9)</sup>。

その後、Trapnellらは、cyclophosphamide+抗CD20抗体でconditioningしたカニクイザルに患者血漿由来の精製GM-CSF自己抗体を定期的に輸注し、自己免疫性肺胞蛋白症様の病理像と気管支肺胞洗浄液細胞診を呈する疾患モデルを作製することに成功し、自己抗体説は病因として確定的となった。

### [自己免疫性肺胞蛋白症の新しい疾患概念]

特発性肺胞蛋白症と呼ばれていた時代は、ノカルディア症の脳膿瘍の合併などが教科書的に知られていたが、多くの症例では、病変は肺のみである。抗GM-CSF自己抗体が全身の血液中に存在することから、造血系への影響が予想されたが、内田、Trapnellらは、自己免疫性肺胞蛋白症の好中球機能(CD11b発現、貪食能、殺菌能)が抑制されていること、*in vitro*でGM-CSFの存在下でincubateすることにより回復することを示し、抗GM-CSF自己抗体の免疫変容が全身に及ぶことを世界で初めて明らかにした<sup>(11)</sup>。我が国でもノカルディア症の合併は報告があるが、極めて稀で、好中球の機能発現に対するGM-CSFの関与には、人種的な相違があるのかもしれない。我が国の223例の調査では、感染症の合併は、4.2%(12例)にあり、アスペルギルス症(4例)、非結核性抗酸菌症(3例)など細胞性免疫の



低下が示唆される感染症が見られるが、「免疫不全状態」と断定するには、頻度が低い<sup>(12)</sup>。

一方、抗 GM-CSF 自己抗体は、健常者血清にも例外なく存在していることを最近、内田、中田、Trapnell が報告した<sup>(13)</sup>。健常者血清中の自己抗体は、通常の ELISA では検出されないが、自己抗体-GM-CSF 複合体を酸で処理し、自己抗体と GM-CSF を別々に検出することができる。また、クローン病<sup>(14)</sup>で検出されることが報告されている。しかし、これらの場合の血清抗 GM-CSF 自己抗体濃度は、いずれも低く自己免疫性肺胞蛋白症の 10 分の 1 未満と考えられている。つまり、自己免疫性肺胞蛋白症では健常者にも存在する抗 GM-CSF 自己抗体の産生が異常に亢進し、肺胞マクロファージや、好中球の機能低下が起こる免疫異常状態と捉えることができる。今後、自己免疫性肺胞蛋白症における抗 GM-CSF 自己抗体による免疫変容の解明が進むに連れ、本疾患の概念は、少しずつ変化していくかもしれない。

#### 参考文献

- 1) Tanaka N et al. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett.* 442, 246-50, 1999.
- 2) Kitamura T et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 190, 875-80, 1999.
- 3) Kitamura T et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 658-62, 2000.
- 4) Trapnell BC et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome, Chapter 63. 5<sup>th</sup> Edition of Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, in press
- 5) Dranoff G et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science*. 264(5159):713-16, 1994.
- 6) Nishinakamura R et al. Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 PC receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, *Immunity* 2, 211-222, 1995
- 7) Uchida K et al. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 103, 1089-98, 2004.
- 8) Shibata Y et al. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity* 15(4):557-67, 2001.
- 9) Bonfield TL et al. PU.1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285, L1132-L1136, 2003
- 10) Sakagami T et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 31:361(27):2679-81, 2009.
- 11) Uchida, K et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 356, 567-79, 2007.
- 12) Inoue Y, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(7): 752-62, 2008.
- 13) Uchida K et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood* 113, 2547-56, 2009.
- 14) Han X et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in murine ileitis and progressive ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 136, 1261-71, 2009

(中田 光)

## 【抗 GM-CSF 自己抗体の基礎：好中球機能と病態】

[抗 GM-CSF 自己抗体の発見からそれが肺胞蛋白症原因物質と確信されるに至る歴史]

1994年に Dranoff らが、GM-CSF 遺伝子欠損マウスで肺にサーファクタントが貯留する肺胞蛋白症類似の病態を報告して以来<sup>1</sup>、肺胞蛋白症では、GM-CSF シグナル伝達異常がその病因と関係すると考えられていたが、1998年に Tanaka, Nakata らのグループが特発性肺胞蛋白症患者の気管支肺胞洗浄液中に単球の GM-CSF 依存性増殖を阻害する効果がある事を発見し<sup>2</sup>、ヒトの肺胞蛋白症でも同様のメカニズムが考えられた。同グループは翌年その阻害物質の抽出に成功し、その物質の正体が抗 GM-CSF 自己抗体であることを突き止め<sup>3</sup>、さらにそれが GM-CSF と特異的に結合し、その活性を強力に中和することを発見した<sup>4</sup>。2001年には Shibata, Trapnell らが、GM-CSF が転写因子 PU.1 を介して肺胞マクロファージの終末分化を誘導すること、また GM-CSF ノックアウトマウスでは肺胞マクロファージの成熟が障害され、サーファクタントの分解能が高度に低下していることを示し<sup>5</sup>、GM-CSF シグナルの枯渇が特に肺胞マクロファージの分化を障害し、結果として肺胞蛋白症を発症するという事が強く推測された。さらに2009年に Sakagami, Trapnell らが、ヒト肺胞蛋白症患者から大量に分離精製した抗 GM-CSF 自己抗体をカニクイザルに投与して、肺胞蛋白症類似の肺組織像を呈することを確認する<sup>6,7</sup>に及んで、この抗体が自己免疫性肺胞蛋白症の原因物質であるということが、コッホの4原則<sup>(注)</sup>に照らして証明されたと考えられている。

(注) コッホの4原則：ドイツの細菌学者ロベルト・コッホがまとめた、感染症の病原体を特定する際の指針の一つで、以下の通りである。

1. ある一定の病気には一定の微生物が見出されること
2. その微生物を分離できること
3. 分離した微生物を感受性のある動物に感染させて同じ病気を起こせること
4. そしてその病巣部から同じ微生物が分離されること

「微生物」を「物質」へ、「感染」を「投与」と置き換えて、特定の物質が、疾患の病原であると証明する指標として用いた。<sup>6</sup>

1. 自己免疫性肺胞蛋白症患者には、抗 GM-CSF 中和自己抗体が高濃度検出される
2. 抗 GM-CSF 中和自己抗体は分離出来る
3. 分離した抗 GM-CSF 中和自己抗体をカニクイザルに投与すると、肺に同様の組織学的変化を来す
4. 投与したサルから再び抗 GM-CSF 自己抗体を分離できる

[抗 GM-CSF 自己抗体の性質]

IgG1, G2 優位のポリクローナル抗体であり<sup>8</sup>、 $K_{AV}=20.0 \pm 7.5pM$  と GM-CSF 受容体と GM-CSF の結合力に匹敵する強い結合力を持つ<sup>4</sup>。また GM-CSF の立体構造を強い特異性を持って認識する<sup>4</sup>。同抗体は GM-CSF に対する強い中和活性を持っており、気管支肺胞洗浄液中に存在する GM-CSF の 4000 ~ 58000 倍の GM-CSF を中和する<sup>4</sup>。また GM-CSF のアミノ酸残基 78-94 の部分をコンスタントに認識するが、この部位が GM-CSF の活性部位であるといわれていること<sup>9</sup>から、非常に合理的に GM-CSF を中和することがわかった<sup>4</sup>。

また抗 GM-CSF 自己抗体は GM-CSF と免疫複合体を形成している事もわかった<sup>4</sup>。

抗 GM-CSF 抗体は、これまで担癌患者や、GM-CSF 投与を受けた患者、自己免疫疾患患者（重症筋無力症など）で認められていた<sup>10</sup>が、多くは非中和抗体であり、病因と直接関連していることが明らかとなった中和抗体は自己免疫性肺胞蛋白症が初めてである。

[抗 GM-CSF 自己抗体によって引き起こされる好中球機能不全]

GM-CSF は炎症局所で高濃度発現し、貪食細胞を活性化する、プライミングといわれる作用をもつ生体防御に重要なサイトカインである<sup>11</sup>。肺胞蛋白症患者は一般的に易感染性といわれ、我が国では感染合併が 5.3%とされる<sup>12</sup>。2002年の Seymour らによる全世界の文献のレビューでは死亡原因の 18%が制御できない感染症であった<sup>13</sup>。肺胞蛋白症患者では、健常者と比較して、好中球の貪食能、接着能、活性酸素産生能という抗菌作用を発揮する上で重要な要素が低下しており、この現象は肺胞蛋白症患者から抽出した抗体を健常者血液に加えることで再現可能であった<sup>14</sup>。また同様の結果は GM-CSF ノックアウトマウスでも認められた<sup>14</sup>。これらから、抗 GM-CSF 自己抗体は、GM-CSF 活性を強力にブ

ロックする事で、好中球が GM-CSF によってプライミングをうけて更に活性化するという経路を抑制し、その抗菌機能を低下させていることが考えられ、これが肺胞蛋白症の易感染性の原因であろうと考えられた。

#### [抗 GM-CSF 自己抗体の起源に関する仮説]

抗GM-CSF抗体の起源については諸説あり、未だ決定的なものは無い。抗GM-CSF抗体の中和活性が非常に強力で、特異性が高いこと、健常者血清から製造するガンマグロブリン製剤中にも同様の高い中和活性を持った抗体が存在している<sup>15</sup>ことから、異常蛋白の出現というよりは生体に存在する蛋白の異常増加の方が考えやすい。さらに健常者血液中に微量検出される抗GM-CSF抗体の濃度は、好中球機能が逆比例する傾向があること<sup>16</sup>から、抗体の生理活性調節物質としての役割も推察される。2008年 Watanabe, Nakataらは、健常者血清中に各種サイトカイン (IL-2, IL-8, TNF $\alpha$ , VEGF, G-CSF) と結合する自己抗体の存在を示しており、抗サイトカイン抗体の生理的役割についても興味を湧くところである<sup>17</sup>。

以上より、肺胞蛋白症の発症には、抗 GM-CSF 自己抗体が異常増加することで、GM-CSF シグナルが完全に枯渇する、いわゆる critical threshold を超えてしまった場合に肺胞蛋白症が発症する可能性が推察される<sup>16</sup>。

これら Critical threshold の概念は、今後の展開が期待される抗 GM-CSF 抗体を用いた抗体医療でも、副作用としての肺胞蛋白症や免疫抑制状態を防ぐために重要である。Trapnell らの用いている方法では 10.4~19  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とされている<sup>16</sup>が、現在全世界的に抗体の濃度を比較可能にするための世界標準抗体を開発中で、臨床使用上適切な情報が今後得られるものと考えられる。

#### 参考文献

1. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, Ream B, Rashid A, Bronson RT, Dickersin GR, Bachurski CJ, Mark EL, Whitsett JA, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994;264:713-716.
2. Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T, Yamada Y, Kanegasaki S, Nakata K. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett.* 1999; 442:246-250.
3. 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* 1999;190:875-880.
4. Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, Terakawa T, Hamano E, Mikami A, Matsushita I, Seymour JF, Oh-eda M, Ishige I, Eishi Y, Kitamura T, Yamada Y, Hanaoka K and Keicho N. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood.* 2004;103: 1089-1098
5. Shibata Y, Berclaz P-Y, Chronos Z, Yoshida H, Whitsett JA, Trapnell BC. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity.* 2001;15:557-567.
6. Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Wood RE, Wert S, Whitsett JA, Luisetti M, Trapnell BC. Human GM-CSF Autoantibodies Reproduce Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis in Healthy Non-Human Primates. *New Engl J Med.* 2009;361:2679-2681.
7. Sakagami T, Beck D, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Nakata K, Keller G, Wood RE, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Luisetti M, Davies S, Krischer JP, Brody A, Ryckman F, Trapnell BC. Patient-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in nonhuman primates. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul 1;182(1):49-61.
8. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, Hanaoka K, Seymour JF, Schoch OD, Doyle I, Inoue Y, Sakatani M, Kudoh S, Azuma A, Nukiwa T, Tomita T, Katagiri M,

- Fujita A, Kurashima A, Kanegasaki S, Nakata K. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162: 658-662.
9. Kanakura Y, Cannistra SA, Brown CB, Nakamura M, Seelig GF, Prosser WW, Hawkins JC, Kaushansky K, Griffin JD. Identification of functionally distinct domains of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using monoclonal antibodies. *Blood*. 1991;77: 1033-1043.
  10. Meager A, Wadhwa M, Bird C, Dilger P, Thorpe R, Newsom-Davis J, Willcox N. Spontaneously occurring neutralising antibodies against granulocyte - macrophage colony - stimulating factor (GM-CSF) in patients with autoimmune disease. *Immunology*. 1999; 97: 526-532.
  11. Coxon A, Tang T, Mayadas TN. Cytokine-activated endothelial cells delay neutrophil apoptosis in vitro and in vivo. A role for granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med*. 1999; 190: 923-934
  12. 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, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-762
  13. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-235.
  14. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, Carey BC, Filippi MD, Wert SE, Denson LA, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007;356:567-579.
  15. Svenson M, Hansen MB, Ross C, Diamant M, Rieneck K, Nielsen H, Bendtzen K. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. *Blood*. 1998;91:2054-2061.
  16. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey BC, Keicho N, Krischer JP, Yamada Y, Trapnell BC. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy individuals. *Blood*. 2009; 113: 2547-2556.
  17. Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Kanazawa H, Trapnell BC, Hoshino Y, Kagamu H, Yoshizawa H, Keicho N, Goto H, Nakata K. Anti-cytokine autoantibodies are ubiquitous in healthy individuals. *FEBS Lett*. 2007;581:2017-21.

(内田寛治)