

### [体外式肺補助]

ECMO(Extracorporeal membrane oxygenation)などの体外式肺補助 (ECLA: Extracorporeal lung assist) を用いて全肺洗浄をおこなった報告が散見される(7-12)。全肺洗浄時における高度な低酸素血症を回避でき有効であり、1960年代から現在まで重症者の肺洗浄時に用いられている。venous-venousとveno-arterialの両者によるブラッドアクセスの報告がある。venous-venous bypass によるECMOでも十分な酸素化が得られる。(肺胞蛋白症に対する治療: 肺洗浄を参照)

### [その他の補助療法]

ALI/ARDS で有効と考えられているうつ伏せの姿勢は、肺胞蛋白症患者のガス交換を改善せず、利点はないという報告がある(13)。

全肺洗浄時における高度な低酸素血症を回避するため、体外式肺補助以外にもいくつかの試みが報告されている。1980年代後半から1990年前半では高圧酸素下で全肺洗浄を施行し、酸素分圧を上昇できたという報告がある(14-16)。また洗浄時に洗浄側の肺動脈内にバルーン付きカテーテルを挿入して、バルーンを膨らませ洗浄側の肺血流量を低下させて動脈血酸素分圧を上昇させたという報告もある(17,18)。NO吸入も酸素化の改善に有効であるという報告もある(17,19)。Hyperoxygenated させた生食を用いて肺洗浄をおこなうと酸素供給を改善できたという報告もある。(20)

### 参考文献

- 1) Chan E, King TEJ. Diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis in adults. Up To Date 18.3. 2009.
- 2) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(2):215-35.
- 3) Bautin N, Fournier C, Marie E, et al. Exercise performance of patients with alveolar proteinosis. Rev Mal Respir. 2005;22(6 Pt 1):943-50.
- 4) 日本呼吸器学会、日本呼吸管理学会編集 酸素治療ガイドライン
- 5) 中村俊信, 小笠原智彦, 新城恵子, 他 High-frequency jet ventilation を用いた全肺洗浄が有効であった肺胞蛋白症の1例 日呼吸会誌 2001;39(7):514-518
- 6) 田中益司, 寺井岳三, 鈴木直道 肺胞蛋白症に対する肺洗浄施行中,superimposed HFJVが肺酸素化能を悪化させた1症例 麻酔 2001;50(7):779-782
- 7) R.K. Larson and R. Gordinier, Pulmonary alveolar proteinosis: report of six cases, review of the literature and formulation of a new theory [review of 79 cases]. Ann Intern Med 1965;62: 292-312.
- 8) M.D. Altose, R.E. Hicks and M.W. Edwards, Extracorporeal membrane oxygenation during bronchopulmonary lavage. Arch Surg 1976;111: 1148-1153.
- 9) W.M. Zapol, R. Wilson, C. Hales, D, et al. Veno-venous bypass with a membrane lung to support bilateral lung lavage. J Am Med Assoc 1984; 251(24): 3269-3271.
- 10) Cooper, JD, Duffin, J, Glynn, MFX, et al. Combination of membrane oxygenator support and pulmonary lavage for acute respiratory failure. J Thorac Cardiovasc Surg 1976;71,304-308
- 11) 田辺貞雄, 佐野英基, 横田洋, 他. ECMO の臨床応用: 気管支肺洗浄による肺胞蛋白症の1 治験例. 人工臓器 1992; 21: 731-736.
- 12) 一和多俊男, 時田心悟, 相馬亮介, 他 肺胞蛋白症に対する片側全肺洗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 (3) :185-190
- 13) Lin FC, Chen YC, Chang HI, et al. Effect of body position on gas exchange in patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: no benefit of prone positioning. Chest 2005;127(3):1058-64.
- 14) Jansen HM, Zuurmond WW, Roos CM, et al. Whole-lung lavage under hyperbaric oxygen conditions for alveolar proteinosis with respiratory failure. Chest. 1987;91(6):829-32.
- 15) Biervliet JD, Peper JA, Roos CM, et al. Whole lung lavage under hyperbaric conditions: 1. The monitoring. Adv Exp Med Biol. 1992;317:115-20

- 16) van der Kleij AJ, Peper JA, Biervliet JD, et al. Whole lung lavage under hyperbaric conditions: 2. Monitoring tissue oxygenation. *Adv Exp Med Biol.* 1992;317:121-4
- 17) Nadeau MJ, Côté D, Bussi eres JS. The combination of inhaled nitric oxide and pulmonary artery balloon inflation improves oxygenation during whole-lung lavage. *Anesth Analg.* 2004;99(3):676-9
- 18) 吉村安広, 山賀昌治, 松岡博史, 他 肺胞蛋白症に対する肺洗淨時の低酸素血症を軽減するための工夫 宮崎県医師会医学会誌 2001;25(2):133-136
- 19) Moutafis M, Dalibon N, Colchen A, et al. Improving oxygenation during bronchopulmonary lavage using nitric oxide inhalation and almitrine infusion. *Anesth Analg.* 1999;89(2):302-4.
- 20) Zhou, B., Zhou, H., Xu, P., Wang, H., Lin, X. and Wang, X. (2009) Hyperoxygenated solution for improved oxygen supply in patients undergoing lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chin Med J* 122: 1780-1783.

(笠原靖紀、巽浩一郎)

## 【自己免疫性肺胞蛋白症の治療：一般薬物療法】

自己免疫性 PAP に有効性が証明されている一般薬物療法はない。古くは、ヨードカリウム、ストレプトキナーゼ、トリプシン吸入などが試みられていたが、有効とされているものはない。自己免疫性 PAP については、抗 GM-CSF 自己抗体の存在が示されており、GM-CSF 療法（吸入、皮下注射）によりその抗体が病態に重要な役割を果たしていることがわかっている。そのため、抗体の抑制という観点からステロイドの有効性も考えられるが、歴史的にも無効であるのは明らかであり、その使用は奨められない。また、他の免疫抑制薬の有効性に関する報告も皆無である。症例報告レベルではあるが、アンブロキシソールの有効性に関する報告が多い。単独投与による有効例<sup>1) 2) 3) 4) 5)</sup>のほか、全肺洗浄後の再発がアンブロキシソール投与により抑制された症例の報告もある<sup>6)</sup>。アンブロキシソールは肺サーファクタントの分泌促進、気道粘液の分泌促進と線毛運動の亢進作用により去痰効果を発揮するとされている（エビデンスレベル V、推奨度 C1）<sup>7)</sup>。小栗栖らの報告では、投与 3 日後から白色混濁した喀痰が多量に排泄され、呼吸困難も次第に消失した症例が示されている<sup>5)</sup>。投与 1 年後の CT 検査でも両肺野のびまん性すりガラス様陰影が劇的に改善した。しかし、吸入暴露歴があり、続発性 PAP の可能性は否定できない症例である。一方、その他の去痰薬が有用であるとの報告はない。最近、COPD における有用性が示されたカルボシステイン、間質性肺炎への有効性が示されたアセチルシステインといったシステイン系薬は、喀痰の粘度を低下させることが主たる作用機序と考えられ、その他には線毛細胞の修復作用が報告されている。アンブロキシソールの作用機序とこれらの薬剤の作用機序の違いから、アンブロキシソールによる肺サーファクタント分泌促進、気道粘液分泌促進が PAP に対して効果を示していると考えられる。アンブロキシソールは副作用の少ない薬であり、試みられても良い治療薬と考えられる。

### 参考文献

- 1) Diaz JP, Manresa Presas F, Benasco C et al: Response to surfactant activator (ambroxol) in alveolar proteinosis. *Lancet* 1984;i:1023.
- 2) 内藤雅裕: Ambroxol の経口投与により改善をみた肺胞蛋白症の 1 症例. *日胸疾会誌* 1985;23:912-915.
- 3) 堀口高彦、花園公彦、竹内徳之他: Ambroxol の経口投与により著明な改善が認められた肺胞蛋白症の 1 症例. *日胸* 1992;51:1042-1046.
- 4) Hashizume T: Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern Med* 2002;41:1175-1178.
- 5) 小栗栖和郎: Ambroxol 経口投与により著明改善した肺胞蛋白症の 1 例. *Phrama Medica* 1998;16:93-97.
- 6) 橋本桂司: 十年にわたり経過を観察し、4 回の全肺洗浄で再発を来したが、ambroxol の投与により症状が改善し安定した肺胞蛋白症の一例. *京一病紀* 1992;12:76-78.
- 7) 長岡滋、山中栄一: 気道粘液溶解剤 NA872 の去痰効果に対する検討. *臨床と研究* 1977;54:2411-2414.

(南須原康行)

## 【自己免疫性肺胞蛋白症の試験的新治療】

### [はじめに]

本症の病態の解明に伴い、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) に対する自己抗体を標的とした新規治療の開発が進められている。ここでは、GM-CSF の投与と、血漿交換および CD20 抗体製剤を中心に、現在までの成績と展望について触れる。

### [GM-CSF の皮下注射での治療]

リコンビナントヒト GM-CSF 製剤は、わが国では未承認であるが、欧米では 1990 年代より医薬品として承認販売され、癌化学療法後の骨髄抑制、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などに対して、1-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  の用量で皮下注射で用いられている。GM-CSF ノックアウトマウスの報告が出た 2 年後の 1996 年に、オーストラリアで 49 歳男性の肺胞蛋白症患者に対して GM-CSF の皮下注射による治療が試みられ、6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  の用量を皮下注射すると、治療の開始、中断、再開にそって、AaDO<sub>2</sub> と運動耐用能が改善、増悪、改善したと報告された<sup>1)</sup>。さらに、2 グループの国際臨床試験で、計 14 例の肺胞蛋白症患者が皮下注 (5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ) 投与を 3 か月以上受け、奏功 (PaO<sub>2</sub> 10 Torr 以上の改善) 率は 43% であった<sup>2,4)</sup>。また中等症の 25 例の第 II 相試験では皮下注 (5-18  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ) 投与 6-12 か月の治療で 48% の奏功率がみられた<sup>5)</sup>。以上の結果から GM-CSF 皮下注射は 40-50% 程度の奏功率で、その効果は用量と治療期間によることが示唆されている。

### [GM-CSF の吸入治療]

GM-CSF の吸入に関しては、悪性腫瘍に対する免疫能の賦活化を期待して、1999 年にメイヨークリニックのグループにより転移性肺腫瘍患者 7 例に対して GM-CSF の吸入治療が試みられたのが最初の報告である<sup>6)</sup>。この際に副作用がみられなかったことから、同じ研究グループが、肺胞蛋白症の 40 歳女性患者に GM-CSF 吸入を試みて、肺機能が改善したことを 2000 年に報告した<sup>7)</sup>。同様の方法で、本邦でも GM-CSF 自己抗体の存在が確認された本症 3 例に対して治療をこころみ、全例で、AaDO<sub>2</sub> の 10 Torr 以上の改善をみた<sup>8)</sup>。

引き続き、125-500  $\mu\text{g}/\text{日}$  での吸入治療が試みられている。最近の本邦での 35 例の第 II 相試験では 250  $\mu\text{g}/\text{日}$  吸入 8 日間 + 休薬 6 日間の 6 サイクルによる導入治療に引き続き 125  $\mu\text{g}/\text{日}$  吸入 4 日間 + 休薬 10 日間の 6 サイクルによる維持療法を行い、24 例で AaDO<sub>2</sub> の 10 Torr 以上の改善をみた。GM-CSF 皮下注射では 85% に注射部位の副反応などが見られたのに対して、GM-CSF 吸入では治療に関連した副作用はみられなかった<sup>9)</sup>。前述のメイヨークリニックのグループがこれまでに GM-CSF 吸入で治療した軽症～中等症の肺胞蛋白症患者 12 例について行ったレトロスペクティブな検討の報告でも、本邦での用量の 2 倍の 500  $\mu\text{g}/\text{日}$  吸入 7 日間 + 休薬 7 日間の 12 サイクルによる治療で、92% の奏効率を示し、AaDO<sub>2</sub> は 18.4 Torr 改善し、治療に関連した副作用もみられなかった<sup>10)</sup>。GM-CSF 吸入は、皮下注射に比べて、使用総量が少なく、奏効率が高い可能性がある。吸入方法や、機器、用量、治療期間なども含めて、適切な対照を置いたランダム化試験での検討が必要である。

### [その他の治療]

GM-CSF に対する自己抗体の除去あるいは低減化を目的に、血漿交換や CD20 抗体投与による B リンパ球抑制治療が試みられている。Kavuru らが、GM-CSF 皮下注射で改善のみられなかった 41 歳患者に 2 ヶ月にわたって 10 回の血漿交換を試み、抗 GM-CSF 自己抗体濃度の低下および、低酸素血症と画像所見の改善を報告している<sup>11)</sup>。一方、Luisetti らは、血漿交換による抗 GM-CSF 抗体低下にもかかわらず病勢の改善なく全肺洗浄を要した例を報告している<sup>12)</sup>。CD20 抗体の Rituximab 投与については、1 例報告<sup>13, 14)</sup>に続き Kavuru らが 10 名の PAP 患者で、15 日の間隔で 2 回 rituximab 1000mg の静脈内投与を行い、9 名が完遂し 7 名で PaO<sub>2</sub>, AaDO<sub>2</sub> の改善をみたことを報告した<sup>15)</sup>。治療後 3 か月間、全患者で CD19 陽性 B 細胞が減少し、BALF 中の GM-CSF 抗体価は減少したが、血清中では変化がなかったという。そのほか ambroxol の投与<sup>16, 17)</sup> や肺移植<sup>18)</sup> が試みられているが、効果・安全性についてさらに検討の必要がある。

[おわりに]

稀少疾患の本症については、1施設での研究では限界があり、多施設共同あるいは国際共同での臨床研究が必要である。米国 NIH ではじめられた稀少疾患臨床研究ネットワークのひとつとして稀少肺疾患コンソーシアムが形成され、本邦の研究グループも参加している。こうしたネットワークを利用した臨床研究によるエビデンスレベルの高い知見が期待される。

#### 参考文献

1. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1996;335:1924-5.
2. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:215-35.
3. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, Vincent JM, Nakata K, Kitamura T, Langton D, Pain MC, Dunn AR. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:524-31.
4. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161 (4 Pt 1) :1143-8.
5. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, Kavuru MS. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2006;130:227-37.
6. Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, Clawson ML, Wylam M, Arndt CA, Smithson WA, Burch P, Gornet M, Rahman E. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2316-23.
7. Wylam ME, Ten RM, Katzmann JA, Clawson M, Prakash UBS, Anderson PM. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A889.
8. Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K, Nukiwa T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1142-49.
9. 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.* 2010;181:1345-54.
10. Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte-macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2006;27:585-93.
11. Kavuru MS, Bonfield TL, Thomassen MJ. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1036.
12. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, Campo I, Mariani F, Pozzi E, Trapnell BC. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2009;33:1220-2.
13. Borie R, Debray MP, Laine C, Aubier M, Crestani B. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2009;33:1503-6.
14. Amital A, Dux S, Shitrit D, Shpilberg O, Kramer MR. Therapeutic effectiveness of rituximab in a patient with unresponsive autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax.* 2010;65:1025-6.
15. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Meziane M, Huizar I, Dalrymple H, Karnekar R,

Thomassen MJ. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2011;38:1361-7.

16. Diaz JP, Manresa Presas F, Benasco C, Guardiola J, Munoz L, Clariana A. Response to surfactant activator (ambroxol) in alveolar proteinosis. *Lancet.*1984;1(8384):1023.
17. Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern Med.* 2002;41:1175-8.
18. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest.* 1997;111:1457-8.

(田澤立之)

## 【自己免疫性肺胞蛋白症の合併症とその対策】

### 【サマリー】

自己免疫性肺胞蛋白症では感染症の合併を認める（グレード B）。

自己免疫性肺胞蛋白症ではまれに肺線維症の合併を認める（グレード B）。

### 【解説】

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）の合併症を Inoue ら<sup>1)</sup>は Table 1 のようにまとめた。因果関係の明らかな、APAP の最も重要な合併症は感染症である（エビデンスレベル IVa）。合併する感染症の病原体としては、Seymour ら<sup>2)</sup>はノカルジア、抗酸菌、アスペルギルス、クリプトコッカスなど日和見感染を生ずる病原体を主体として多岐にわたり、感染症は APAP の 13% に合併し、APAP による死亡原因の 18% が日和見感染によると報告している（エビデンスレベル IVb）。APAP においては肺胞マクロファージの機能低下から感染症が発生すると考えられていたが、APAP 患者において好中球機能も同様に低下することが報告され<sup>3)</sup>、両者が全身性の免疫能低下につながると考えられる。本邦における Inoue らの検討<sup>1)</sup>では、223 例の APAP のうち、アスペルギルス症 4 例、非結核性抗酸菌症 3 例、結核 2 例、肺炎 1 例、C 型肝炎 1 例、体部白癩 1 例を認めた（エビデンスレベル IVa）。過去に特発性肺胞蛋白症とされた症例の大部分が APAP である<sup>1)</sup>ことから、特発性肺胞蛋白症の症例についての検討も含めて以下に詳細を記載する。

#### 1. 感染症

##### 1) ノカルジア

Pascual ら<sup>4)</sup>は、約 500 例の APAP の報告例中、23 例のノカルジア感染の報告があることを示した（エビデンスレベル IVb）。平均年齢 40.8 歳、男女比は 2.8:1、APAP と同時発症は 7 例であった。一般には、APAP の症状が潜在性に進行し、その後、発熱、悪寒などとともにノカルジア症が発症する。19 例は肺病変を認め、うち 6 例は全身性病変（皮膚、脳、腎臓、肘）を認めた。脳病変は 6 例に認められ、うち 4 例は初発部位であった。この報告に比較して本邦ではノカルジア感染は少ない印象であるが、杉本ら<sup>5)</sup>が報告している。

##### 2) 抗酸菌感染症

1984 年～1992 年に全肺洗浄を行った 19 例の APAP 症例中 8 例から MAC が検出されたとの報告がある<sup>6)</sup>。しかし、このうち 5 例に関しては、コロニー数も少なく、明らかな感染症とは言えないと考えられた。結核と APAP の合併に関しては、結核治療後に APAP の病状が改善した例<sup>7)</sup>や結核治療開始後 5 ヶ月で病状が改善せず、全肺洗浄を行った例が報告されている<sup>8)</sup>。

##### 3) アスペルギルス症

アスペルギルス症と APAP の合併に関しては、2 例の経過が詳細に報告されている。小林ら<sup>9)</sup>は、アスペルギルス症の加療後に APAP の病状が改善した例を報告した。一方、APAP に対する全肺洗浄後にアスペルギルス症が明らかとなり、アスペルギルス症に対する手術後に死亡した症例<sup>10)</sup>が報告されている。

#### 2. 間質性肺炎・肺線維症

APAP 症例に肺の線維化病変が出現する例が報告されてきた<sup>11)</sup>。井上ら<sup>1)</sup>は、212 例の APAP のうち 3 例（1.4%）に間質性肺炎が合併することを報告した（エビデンスレベル IVa）。しかし、これらの例が APAP の病態に関連して間質性肺炎、肺線維症が生じたものか、別個の病態であるのか、また、全肺洗浄などの修飾によって発生したものであるのか、今後、多数例の検討が必要と考えられる。さらに、その治療に関しても今後の症例の蓄積が必要であろう。

Table 1. APAPの合併症

|          | 総数<br>(n=212) | 男性<br>(n=143) | 女性<br>(n=69) |
|----------|---------------|---------------|--------------|
| 高血圧      | 18 (8.5)      | 11 (7.7)      | 7 (10.1)     |
| 感染症*     | 12 (5.7)      | 7 (4.9)       | 5 (7.2)      |
| 高脂血症     | 9 (4.2)       | 6 (4.2)       | 3 (4.3)      |
| 糖尿病      | 8 (3.8)       | 6 (4.2)       | 2 (2.9)      |
| 消化器疾患†   | 7 (3.3)       | 5 (3.5)       | 2 (2.9)      |
| 肝臓疾患‡    | 7 (3.3)       | 6 (4.2)       | 1 (1.5)      |
| 気管支喘息    | 5 (2.4)       | 1 (0.1)       | 4 (5.8)      |
| 気流制限‡    | 5 (2.4)       | 2 (1.4)       | 3 (2.1)      |
| アレルギー性鼻炎 | 3 (1.4)       | 3 (2.1)       | 4 (5.8)      |
| 癌¶       | 4 (1.9)       | 4 (2.8)       | 0 (0)        |
| 自己免疫疾患** | 3 (1.4)       | 1 (0.1)       | 2 (2.9)      |
| 間質性肺疾患†† | 3 (1.4)       | 3 (2.1)       | 0 (0)        |
| 脳梗塞      | 3 (1.4)       | 3 (2.1)       | 0 (0)        |
| 分裂病      | 3 (1.4)       | 2 (1.5)       | 1 (1.5)      |
| その他の疾患‡‡ | (<1)          | (<1)          | (<1)         |

\*: 肺アスペルギルス症 4例, 非結核性抗酸菌症 3例, 結核 2例, 肺炎 1例, C型肝炎, 体部白癬

†: 口腔内潰瘍 1例, 食道炎 1例, 胃炎 1例, 胃潰瘍 1例, 十二指腸潰瘍 1例, 潰瘍性大腸炎 1例

‡: 肝硬変 3例, 脂肪肝 3例, 肝機能障害 1例

‡‡: 1秒率<0.7と定義する

¶: 肺癌 1例, 大腸癌 1例, 前立腺癌 1例, 甲状腺癌 1例

\*\* : リウマチ性多発性筋痛症 1例, 溶血性貧血 1例, ウェゲナー肉芽腫 1例

††: 肺線維症 2例, 間質性肺炎 1例

‡‡: 心不全 2例, アルツハイマー病 1例, 単クローン性高ガンマグロブリン血症 1例, 甲状腺機能低下症 1例, 血管炎 1例, 膜性腎症, パーキンソン病

(文献<sup>1)</sup>から引用改変)

## 参考文献

- 1) 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: 752-762
- 2) Seymour JF, Presneill JJ. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235
- 3) Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 567-579
- 4) Pascual J, Gomez Aguinaga MA, Vidal R, et al. Alveolar proteinosis and nocardiosis: a patient treated by bronchopulmonary lavage. *Postgraduate Medical J* 1989; 65: 674-677
- 5) 杉本親寿, 小林英夫, 叶宗一郎ら, ノカルジア感染が発見契機となり, 早期の画像所見を観察し得た肺胞蛋白症. *日呼吸会誌* 44; 10: 738-741
- 6) Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 103-109
- 7) 大成洋二郎, 山岡直樹, 谷脇雅也ら, 肺結核治療中に改善を示した肺胞蛋白症の1例. *日呼吸会誌* 41; 392-396
- 8) Lathan SR, Williams JD, MacLean RL, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment of a case complicated tuberculosis. *Chest* 1971; 59: 452-454
- 9) 小林隆夫, 海老名雅仁, 大島美和子ほか. 肺アスペルギルス症に併発した肺胞蛋白症の1例. *日内会誌* 1999; 88: 135-137
- 10) 松久隆之, 森 俊之, 浦田淳夫他. アスペルギローマの合併により悪化した肺胞蛋白症の1例. *気管支学* 2005; 27: 372-377
- 11) Hdsen AR, Halprin GM, Miller JA, et al. Pulmonary interstitial fibrosis following alveolar proteinosis. *Chest* 65: 700-702, 1974

(新井 徹)



## 【自己免疫性肺胞蛋白症の予後】

### 【サマリー】

自己免疫性肺胞蛋白症では経過中に自然軽快を認めることがある（グレード B）。

自己免疫性肺胞蛋白症では比較的予後良好であるが，感染症，呼吸不全により死亡する（グレード B）

### 【解説】

過去に特発性肺胞蛋白症とされた症例の大部分に抗 GM-CSF 自己抗体を有する自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）であることが明らかとなっているため，抗 GM-CSF 自己抗体を検討していない報告も含めて，APAP の予後として記載することとする。

#### 1. 長期予後

Seymour らは autopsy で診断された症例を含めた 343 例の生存率の検討を行ったが，2 年生存：78.9 ± 8.2%，5 年生存：74.7 ± 8.1%，10 年生存 68.3 ± 8.6%であった<sup>1)</sup>。また，死亡例は 69 例であったが，65 例は APAP が死因で，うち 47 例は APAP に伴う呼吸不全，12 例はコントロール不良の感染症，1 例は肺洗浄中に発生した心停止であった。残りの 5 例は膀胱癌，消化管悪性腫瘍，急性心筋梗塞，膵炎，胃小腸からの出血が死因で，APAP とは無関係の疾患であった。PAP 特異的な生存について検討すると，5 年生存率は 88 ± 4%，APAP を原因とする 5 年以内の死亡の 80%以上は観察開始から 1 年以内に発生した（エビデンスレベル IVb）。

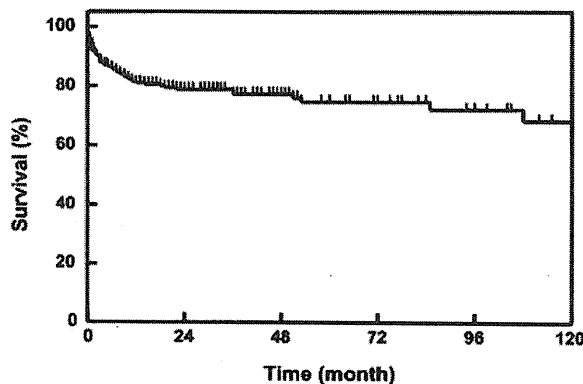


図1. 全APAP343例の生存曲線  
(文献<sup>1)</sup>より改変引用)

#### 2. 自然軽快

APAP における自然軽快の概念は Rosen ら<sup>2)</sup>により提唱された。かれらの 26 例の検討では，50%が自然軽快を示した（エビデンスレベル IVb）。Kariman ら<sup>3)</sup>は，診断から 1-3 年で生ずる APAP の病態の改善を自然軽快と定義し，23 例中 24%に発生すると報告した（エビデンスレベル IVb）。観察期間は不明であるが，Prakash ら<sup>4)</sup>は 29%の症例で自然軽快を認めたと報告した（エビデンスレベル IVb）。Seymour は<sup>1)</sup>過去の報告をまとめ，303 例中 24 例（7.9%）に自然軽快が発生したと報告した（エビデンスレベル IVb）。また，抗 GM-CSF 自己抗体を確認した APAP の症例については，Inoue ら<sup>5)</sup>が有症状症例の 105 例中 32 例（30.4%），無症状症例 39 例中 11 例（28.2%）が全肺洗浄を行うことなく，自然緩解を示すことを報告した（エビデンスレベル IVa）。

### 3. 全肺洗浄後の予後

現時点で標準療法とされる全肺洗浄が予後に及ぼす意義に関しては Seymour ら<sup>1)</sup>が検討を行った。診断から初回の全肺洗浄までの期間は中央値 2 ヶ月で、全肺洗浄を行った症例のうち 79%の症例が診断から 1 年以内に全肺洗浄を受けた。また、全肺洗浄が有効であった 55 例では再燃までの期間の中央値は 15 ヶ月で、3 年以上再燃がないのは 20%未満であった (エビデンスレベル IVb)。これに対して、Beccaria ら<sup>5)</sup>は 21 例の APAP の全肺洗浄の治療成績として初回全肺洗浄から 7 年後の再燃率は 30%以下と、良好な成績を報告している (エビデンスレベル IVb)。本邦からは、杉本らは無再燃生存期間の中央値は 17.5 ヶ月と報告している (エビデンスレベル IVb)。

#### 参考文献

- 1) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235
- 2) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-1143
- 3) Kariman K, Kylstra JA., Spock A. Pulmonary alveolar proteinosis: prospective clinical experience in 23 patients for 15 years. *Lung* 1984; 162: 223-231
- 4) Prakash UBS, Barham SS, Carpenter HA, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 499-519
- 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) 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: 752-762
- 7) 杉本親寿, 新井 徹, 西山明秀, ほか. 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; 49: 569-576

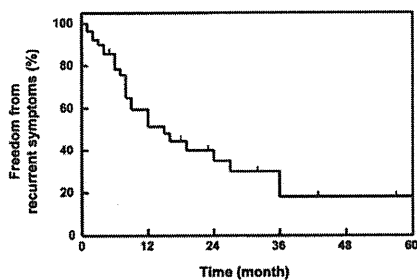


図2. 全肺洗浄が有効であったPAP55例における再燃までの期間(文献<sup>1)</sup>より改変引用)

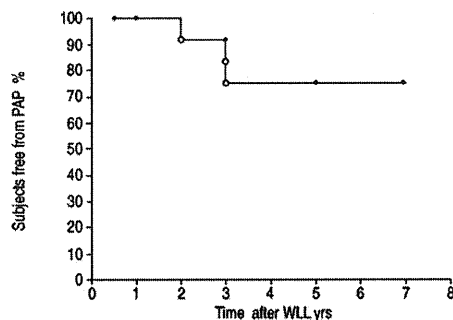


図3. 全肺洗浄を行ったPAP21例における再燃までの期間(文献<sup>5)</sup>より改変引用)

(新井 徹)

## 【自己免疫性肺胞蛋白症の症例】

### [症例 1 全肺洗浄により改善した自己免疫性肺胞蛋白症の一例]

症例：50 歳男性

主訴：労作時呼吸困難

既往歴：44 歳から高血圧

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙 20 本×31 年、18 歳から 32 年間印刷所に勤務している（職場では水性インクを使用）。ペット飼育 室外で犬、室内で猫飼育、3 年前からハムスター、14 年前から屋外でインコ、ジュウシマツ飼育。

現病歴：2003 年 2 月頃から咳を自覚、3 月に近医受診したところ、両側に胸部異常陰影を指摘され、まず抗菌薬が投与された。しかし改善せず、間質性肺炎が疑われ、労作時の低酸素血症も伴っていたため、4 月よりステロイド投与が開始された。気管支鏡が試みられたが、強い咳嗽のため検体が得られなかった。ステロイドを継続したが治療抵抗性であり、8 月に再度行われた気管支鏡（BAL）にて肺胞蛋白症の診断に至り、同年 9 月治療目的で紹介入院となった。

入院時現症：165cm, 66.3kg, 意識清明, 36.8℃, 108/62mmHg, 脈拍 78/min. 貧血黄疸なし, 表在リンパ節触知せず, 胸部聴診上心音正常, 呼吸音正常, 腹部異常なし, 浮腫なし, バチ指なし, 神経学的所見異常なし

検査所見（表 1）：白血球と肝機能が軽度上昇、LDH 419IU/ml、血清検査では KL-6 23,200U/ml、SP-D 504ng/ml、SP-A 280ng/ml、CEA 33.5ng/ml、CYFRA 55.4ng/ml とそれぞれ上昇していた。入院後抗 GM-CSF 自己抗体を測定したところ 161.13  $\mu$ g/ml と高値を示し、自己免疫性肺胞蛋白症と診断した。血液ガスでは PaO<sub>2</sub> 52.5Torr と低酸素血症を認めた。肺機能検査では拡散能低下が認められた。

画像所見：胸部 X 線(図 1)では両側下肺野優位にすりガラス様陰影を認めた。胸部 CT(図 2)では斑状、地図状に分布するすりガラス様陰影及び胞隔肥厚からなる crazy-paving appearance を呈していた。

入院後経過：本例は、安静時にも PaO<sub>2</sub>60Torr 以下の低酸素血症が認められた。井上らの考案した「自己免疫性肺胞蛋白症の重症度別治療指針」（前述）に基づく重症度 4 となり、全肺洗浄の適応と判断した。2003 年 10 月全身麻酔下でまず左肺洗浄、11 月に右肺洗浄を施行した。洗浄液は生理食塩水に N-アセチルシステインを添加したものをを用い、左肺は総注入量 21,300ml のうち 20,710ml、右肺は 25,350ml のうち 22,650ml をそれぞれ回収できた。全肺洗浄実施後は、自覚症状、検査所見、画像所見とも著明に改善した（図 3）。しかし、最初の洗浄から約 1 年後には画像所見と血清マーカーが増悪し始めた。そこで 2006 年、肺胞蛋白症の進行に対して GM-CSF 吸入療法を検討したが、結局治療導入しないまま自然軽快した。その後外来で経過観察しているが病状は安定している。

考察：1960 年代に、Ramirez-R が発表して以来、全身麻酔下の片側全肺洗浄は、重症肺胞蛋白症の標準治療法とされてきた<sup>1)</sup>。現在もほとんどの施設で、Ramirez-R の方法に準じて治療が行われており、肺胞内の貯留物質を物理的に洗い出すという手技は、40 年以上前から変わっていない。全肺洗浄の適応は、肺胞蛋白症の診断が組織学的に得られており、①安静時または体動時に重篤な呼吸困難、低酸素血症を認める、②PaO<sub>2</sub><65Torr、③AaDO<sub>2</sub>≥40Torr、④シャント率>10-12%のいずれかを満たす症例とされている<sup>2)</sup>。本例は、診断時にすでに呼吸不全を伴っており、全身麻酔下片側全肺洗浄を行った。実施後の経過は良好で、自他覚所見、画像、各種パラメーターとも著明に改善した。Seymour らは、いわゆる 'responders' では全肺洗浄後、PaO<sub>2</sub>が+20Torr、AaDO<sub>2</sub>が-33Torr、FEV<sub>1.0</sub>が+210ml、VC が+520ml、DLco が+4.5ml/min.mmHg（いずれも中央値）と改善したと報告している<sup>3)</sup>。一方、全肺洗浄でも改善しない例が 10%弱の症例にみられ、また 15%弱で 6 ヶ月以内に再度全肺洗浄を繰り返す必要が生じるとされている<sup>2)</sup>。Seymour は全肺洗浄後 3 年間、蛋白症に対する治療が不要であったのは 20%以下であったとしている<sup>3)</sup>。'responders' と 'nonresponders' の背景因子の違いは判明していないが<sup>4)</sup>、responders では通常速やかに効果が得られるので、個々の症例の重症度と経過に応じて治療を選択すべきである。

参考文献

- 1) Ramirez-RJ. Bronchopulmonary lavage : New techniques and observations. Chest 1966; 50: 581-88
- 2) Michaud G, Reddy C, Emst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. (Procedure videos online) Chest 2009; 136: 1678-81
- 3) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-35.
- 4) Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. Chron Respir Dis 2006; 3: 149-59

表1 入院時検査所見

| 【Hematology】 |                                | 【Biochemistry】    |            | 【Serology】          |                   |
|--------------|--------------------------------|-------------------|------------|---------------------|-------------------|
| WBC          | 8,900 / $\mu$ l                | TP                | 6.6 g/dl   | ESR                 | 70 mm/H           |
| Neut         | 65.3 %                         | Alb               | 3.7 g/dl   | CRP                 | 1.88 mg/dl        |
| Lym          | 29.3 %                         | BUN               | 15.5 mg/dl | KL-6                | 23,200 U/ml       |
| Mo           | 3.8 %                          | Cr                | 0.9 mg/dl  | SP-D                | 504 ng/ml         |
| Eo           | 0.6 %                          | AST               | 50 IU/l    | SP-A                | 280 ng/ml         |
| Ba           | 1.0 %                          | ALT               | 60 IU/l    | CEA                 | 33.5 ng/ml        |
| RBC          | 487x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  | LDH               | 419 IU/l   | CYFRA               | 55.4 ng/ml        |
| Hb           | 15.9 g/dl                      | $\gamma$ -GTP     | 38 IU/l    | GM-CSF-Ab           |                   |
| Ht           | 47.1 %                         | ALP               | 114 IU/l   |                     | 161.13 $\mu$ g/ml |
| Plt          | 21.6x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | 【BGA(room air)】   |            | 【Pulmonay function】 |                   |
|              |                                | pH                | 7.468      | VC                  | 2.63 L            |
|              |                                | PaO <sub>2</sub>  | 52.5 Torr  | %VC                 | 72.5 %            |
|              |                                | PaCO <sub>2</sub> | 32.8 Torr  | FEV1                | 2.39 L            |
|              |                                |                   |            | FEV1%               | 93.7 %            |
|              |                                |                   |            | %DLco               | 37.0 %            |

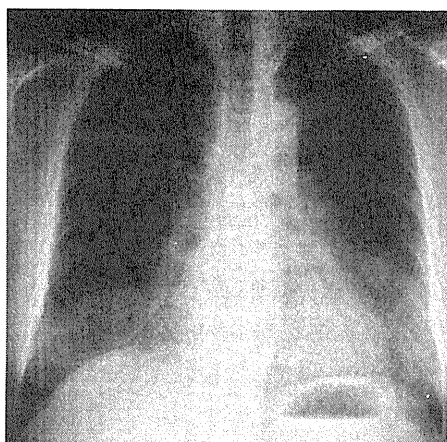


図1 入院時胸部X線写真



図2a, b, c 入院時胸部HRCT

全肺洗浄前後の画像変化

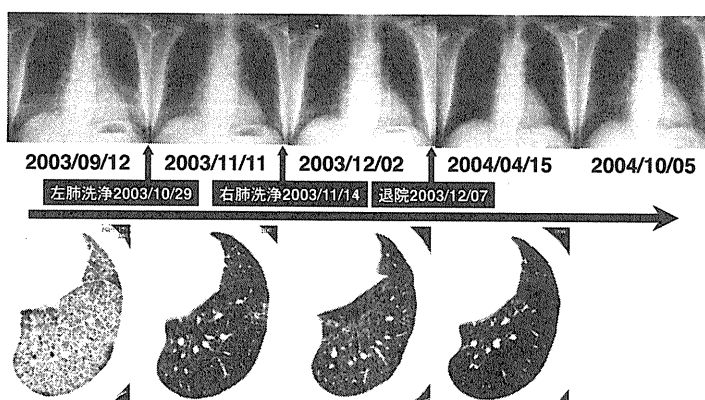


図3 全肺洗浄前後の画像所見および各種パラメーターの推移

全肺洗浄前後での血清マーカーの変遷

|                          | 2003/09/12<br>入院時 | 2003/11/11<br>左肺洗浄後 | 2003/11/26<br>右肺洗浄後 | 2003/12/02<br>退院前 | 2004/04/15 | 2004/10/05 |
|--------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------|------------|------------|
| %VC (%)                  | 72.5              | 75.0                | 76.5                | NA                | NA         | NA         |
| %DLco (%)                | 37.0              | 44.2                | 71.7                | NA                | NA         | NA         |
| PaO <sub>2</sub> (Torr)  | 52.5              | 71.4                | 74.0                | NA                | 82.1       | NA         |
| AaDO <sub>2</sub> (Torr) | 57.9              | 34.2                | 31.5                | NA                | 19.0       | NA         |
| KL-6 (U/ml)              | 23200             | 24300               | 12300               | 11200             | 2630       | 3820       |
| SP-D (ng/ml)             | 504               | 328                 | 228                 | 227               | 348        | 317        |
| SP-A (ng/ml)             | 280               | NA                  | NA                  | NA                | NA         | 88.2       |
| LDH (IU/l)               | 419               | 336                 | 289                 | 262               | 270        | 284        |
| CEA                      | 33.5              | 14.4                | 7.4                 | 6.0               | 1.9        | 3.0        |
| CYFRA                    | 55.4              | 7.4                 | 4.5                 | 4.4               | 2.7        | 4.8        |

(土橋佳子、井上義一)

## [症例 2 当初 GM-CSF 吸入療法が無効であったが、吸入剤型および吸入器・吸入方法の変更にて著効した重症自己免疫性肺胞蛋白症の一例]

肺胞蛋白症は自己免疫性、先天性、二次性（AIDS、血液悪性疾患など）に分けられるが、90%以上が自己免疫性である<sup>1</sup>。自己免疫性の原因として顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する自己抗体が何らかの機序により産生される事で、肺胞内マクロファージの成熟障害が惹起され、そのため引き起こされる肺胞内サーファクタントのクリアランス障害が主病態であることが明らかになっている<sup>2</sup>。現在では肺胞蛋白症の治療として全肺洗浄が一般的であるが、苦痛と危険を伴う手技であるとともに、有用ではない症例も存在することより、低侵襲で有効な代替治療の確立が望まれている<sup>3</sup>。GM-CSF の皮下注射が自己免疫性肺胞蛋白症の AaDO<sub>2</sub> 改善に有効であった事が示されているが数週に及ぶ皮下注射が必要である事より実用的な治療ではない<sup>1</sup>。そのため現在の臨床試験の主眼は吸入療法であり、一般的な治療として早期に確立されることが望まれている<sup>4</sup>。今回、肺胞洗浄が無効で、当初 GM-CSF 吸入療法でも不十分な効果しか得られなかったにも関わらず、吸入剤型の剤型変更、吸入器・吸入方法の変更、維持療法の追加等で良好な治療効果を得られた自己免疫性肺胞蛋白症の重症例を経験したので報告する<sup>5</sup>。

症例：50 歳、女性

既往歴：特記すべきことなし、喫煙歴：なし、職業歴：事務職、家族歴：特記すべきことなし

臨床経過：49 歳時、労作時呼吸困難を自覚し近医受診した際、胸部写真にて両側性びまん性すりガラス陰影を指摘された。総合病院にて特徴的な CT 所見、気管支肺胞洗浄所見、経気管支鏡生検所見、GM-CSF に対する自己抗体の存在などにより、自己免疫性肺胞蛋白症と診断された。ムコソルバン<sup>®</sup>内服・全身麻酔下での左側全肺洗浄を試みるも自覚症状は悪化し、さらに画像所見の悪化、低酸素血症の進行、CEA・KL-6・SP-D の上昇などを認めたため当科に紹介となった（図 1）。同時期に在宅酸素療法を導入された。当科で全肺洗浄を施行するも無効であったため、GM-CSF 吸入療法を試みることになり、倫理委員会承認・患者同意取得後、GM-CSF 吸入療法の 1 回目開始された。開始時の室内気における PaO<sub>2</sub> はわずか 35mmHg であった（図 1）。1 回目は大腸菌由来のリコンビナント GM-CSF

（molgramostim, Leucomax, Novartis, Basel, Switzerland; 125ug を生理食塩水 2ml に希釈）を 1 日に 2 回、LC PLUS jet nebulizer<sup>™</sup>（PARI, Starnberg, Germany）を用いて吸入した。1 週間投薬、1 週間休薬のサイクルを 12 回、計 24 週間治療を行ったところ、自覚症状、検査所見とも軽快し治療奏功と判断し経過観察となった（図 1）。しかしながら半年後に、自覚症状の悪化、画像所見の悪化、低酸素血症の進行、CEA・KL-6・SP-D の上昇などより再燃と判断し、第 2 回目の GM-CSF 吸入療法導入となった。2 回目は酵母由来の GM-CSF（sargramostim, Leukin<sup>®</sup>, Berlex, Montville, NJ, USA; 凍結乾燥品 125ug を生理食塩水 2ml に希釈）を 1 日に 2 回、LC PLUS jet nebulizer<sup>™</sup>（PARI）を用いて吸入した。前回同様 1 週間投薬、1 週間休薬のサイクルを 12 回、計 24 週間治療を行った。第 2 回目の治療で、病勢をやや遅らせたと考えられたが期待される治療効果は得られなかった（図 1）。治療終了後、肺胞蛋白症は著明に悪化した（PaO<sub>2</sub> 34mmHg、CEA 20.7ng/ml、KL-6 25400U/ml、SP-D 423ng/ml）。そのため 2 回目吸入療法終了から 7 週後、3 回目の GM-CSF 吸入療法を開始した。薬剤をより効率的に肺胞に到達させる目的で、酵母由来 GM-CSF（sargramostim, Leukin<sup>®</sup>, Barlex）は水溶液バイアルとして供給される剤型（500ug/vial）に変更した。また噴霧粒子がより小さいネブライザー（LC PLUS jet nebulizer<sup>™</sup>（PARI））（図 2）に変更し治療を開始したところ、臨床所見・画像所見・検査値などが著明に改善した。なお薬剤の投与量は 1,2 回目と同じ 125ug×2 吸入/日、隔週毎の投薬・休薬を 12 回繰り返す計 24 週治療した。さらに 3 回目の治療後、維持療法を 125ug×2 吸入/日、2 日間投与、12 日間休薬するという方法で 1 年施行後、1 日投与 13 日休薬を半年、1 日投与 27 日休薬を 1 年と漸減し治療を終了した。現在治療終了から 2 年近いが、再増悪は無く、在宅酸素療法からも離脱可能となった。全経過中 GM-CSF に起因すると考えられる有害事象は現れなかった。

### 考察

当症例は全肺洗浄後も臨床所見や画像や検査・低酸素血症の改善が認められず、GM-CSF 吸入療法の奏功がなければ、致死的な経過をたどった可能性が高いと考えられる。当症例における 1 回目の吸入療法は奏功したかにみえたが、短期間で増悪し、2 回目の吸入療法の効果は限定的であった。3 回目の

吸入療法では GM-CSF 製剤の剤型変更、薬剤の平均粒子径をより小さくすることにより薬剤の吸入効率を上げる工夫などを行い有効な治療結果を得ることができた。症状の改善は、第 1 回目の治療から累積した GM-CSF の総量が有効域に達したためもたらされた可能性もあるが、吸入デバイスや剤型の工夫により、GM-CSF の肺胞到達率が改善されたことによる可能性が高いと考える。また 3 回目の吸入療法に引き続いて維持療法を行ったことが当患者の予後を改善した可能性も示唆される。当症例の経験から重症の自己免疫性肺胞蛋白症患者において GM-CSF 吸入療法が有効である例が存在することが証明されたが、GM-CSF の投与量、投与方法、投与スケジュール、投与デバイス、維持療法の在り方などについて今後、さらなる検討が必要である。なお現在のところ Leucomax® は入手不可能であり、その代替薬として大腸菌由来リコンビナント GM-CSF (molgramostim, Amoytop Biotech, Xiamen, Fujian, P.R.China) の本邦での臨床試験が計画され、その結果が待たれているところである。

参考文献

- 1) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2003;349:2527-39.
- 2) Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:658-62.
- 3) Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. Thorax 2000;55:67-77.
- 4) 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 2005;171:1142-9.
- 5) 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 2006;11 Suppl:S61-4.

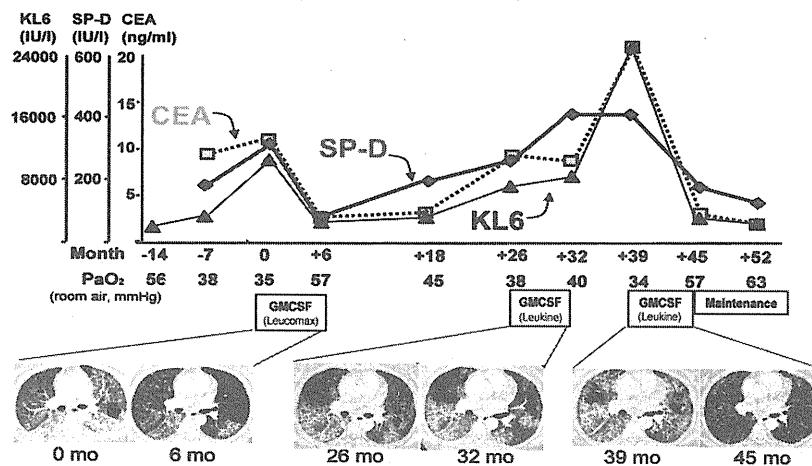
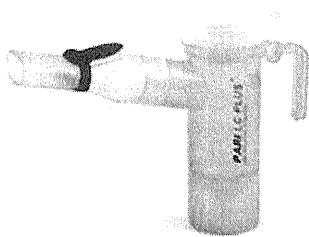
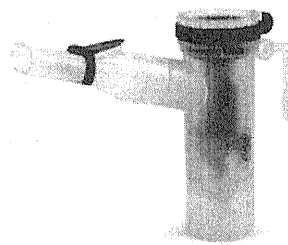


図 1 当患者の臨床経過。GM-CSF 吸入療法 1 回目 (GM-CSF (Leucomax®, 125ug×2/日, 隔週毎に休薬治療期間 24 週)+LC PLUS jet nebulizer (PARI)) は奏功したが、再増悪。GM-CSF 吸入療法 2 回目 (GM-CSF (Leukine®, lyophilized preparation, 125ug×2/日, 隔週毎に休薬、治療期間 24 週)+LC PLUS jet nebulizer™ (PARI)) は病勢を若干遅らせたものの効果は不十分であった。GM-CSF 吸入療法 3 回目 でネブライザーをより小粒子の噴霧が可能な機種に変更したところ (GM-CSF (Leukine®, liquid preparation, 125ug×2/日, 隔週毎に休薬、治療期間 24 週)+LC STAR jet nebulizer™ (PARI GmbH))、著効した。この症例ではさらに 24 週の維持療法を追加し外来経過観察中であるが、2 年近く増悪を認めず、在宅酸素療法も離脱可能となった。(文献より引用)



LCPlus performance with the  
PARI PRONEB® Ultra II compressor:  
Treatment times of 6 to 7 minutes 、  
65% of medication < 5um 、 3.5 um MMD



LC® Star performance with the PARI PRONEB®  
Ultra II compact compressor: 、Treatment times of  
6.5 to 8 minutes 、 78% of medication < 5um 、  
3.1 um MMD

図2 LC PLUS jet nebulizer™とLC STAR jet nebulizer™の違い。  
後者のほうが噴霧薬液の粒子径を小さくすることが可能である。  
(PARI USA ホームページより改変引用 <http://www.pari.com/pdd/>)

(大河内眞也、田澤立之、貫和敏博)

### [症例 3. 経過観察中に自然寛解した自己免疫性肺胞蛋白症の一例]

症例：57 歳男性

主訴：労作時呼吸困難

既往歴：40 歳十二指腸潰瘍 52 歳大腸ポリープ切除

家族歴：母 子宮癌 父 気管支喘息

生活歴：喫煙 30 本×30 年、飲酒 56 歳まで缶ビール 350ml/日、粉塵吸入なし

20 代までトラック、52 歳までタクシー運転手、その後事務職

現病歴：2004 年夏ごろより軽度の全身倦怠感を自覚、10 月頃から労作時呼吸困難も自覚したが、放置していた。

2005 年 1 月には労作時呼吸困難が増強し、1 月 18 日、近医受診。胸部単純 X 線写真と胸部 CT にて異常陰影を指摘され、間質性肺炎を疑われたが、セカンドオピニオンを求めて他県の某大学病院の呼吸器科を受診。同院に 2005 年 3 月入院し、気管支鏡検査（気管支肺胞洗浄、経気管支肺生検）を実施したところ肺胞蛋白症の診断に至った。呼吸困難の自覚があり、GM-CSF 吸入療法を希望して 3 月 22 日外来紹介となった。

初診時現症：156.4cm, 52.3kg, 36.1℃, 117/66mmHg, 結膜に貧血黄疸なし、表在リンパ節触知せず、胸部聴診上心音正常、ラ音なし、腹部異常なし、神経学的所見異常なし

初診時検査所見（表 1）：血液検査では LDH が 272IU/l、血清検査では K 切 L-6 が 8030U/ml、CEA が 9.2ng/ml とそれぞれ上昇していた。室内気で PaO<sub>2</sub> 68.9Torr と低酸素血症を認めた。肺機能検査では拡散能低下が認められた。胸部 X 線(図 1)では両肺に網状影、結節影、すりガラス様陰影が散在し、特に左側中下肺野を中心に分布していた。胸部 CT 切(図.2a,b)では両側びまん性にすりガラス様陰影とそれに重なる小葉間隔壁、小葉内間質の肥厚がモザイク状に存在し、crazy-paving appearance を呈していた。

前医での気管支鏡所見：気管支肺胞洗浄液は外観白濁、経気管支肺生検では、肺胞腔内にエオジン好性、PAS 陽性の顆粒状無構造物質の充満を認めた。

当科受診後の経過：血清抗 GM-CSF 自己抗体を新潟大学中田光先生に依頼して測定したところ 107.1 μg/ml (<3.0 μg/ml) と高値を呈し、自己免疫性肺胞蛋白症と診断された。GM-CSF 吸入療



法の登録基準を満たしており、2005年4月より3ヶ月の無治療経過観察を開始した。前医より処方されていた塩酸アンブロキソール(Ambroxol)は中止した。

外来で経過を追ったところ、最初の1ヶ月は不変であったが、2ヶ月経過したころより労作時呼吸困難が軽減し、観察期間終了時の7月にはKL-6 4890U/mlと低下し、血液ガス所見、画像所見も改善を認めた(却却却図3)。A-aDO<sub>2</sub>は47.9Torr→28.6Torrと10Torr以上の改善を呈し、GM-CSF吸入治療開始基準を満たさず、さらに無治療期間を継続することとなった。その後も改善を続け、2006年には陰影はほぼ消失し、呼吸困難も改善、血液検査所見はすべて正常化した。4年以上経過した現在まで外来で経過観察を続けているが、増悪はみられていない。

考察：肺胞蛋白症は1958年にRosenらにより初めて報告された。当初より、その臨床経過には、「症状が持続しつつも安定している群」、「進行増悪する群」、「自然軽快する群」があると記されている<sup>1)</sup>。その後の報告では自然寛解の頻度は7.9%から29%程度と様々である。

Seymourらは、303例の後天性肺胞蛋白症患者のうち、24例(7.9%)が自然寛解し、寛解までの期間(中央値)は診断から20ヶ月(3-61ヶ月)であったと報告した<sup>2)</sup>。寛解例をそれ以外の279例と比較解析したところ、年齢・性比・喫煙率・LDHの値などに差はなかった。

我が国においては、浅本らが原発性肺胞蛋白症68例を検討し、17例の無治療症例中、16例で自然寛解したとの報告がある<sup>3)</sup>。またInoueらによる日本の大規模疫学研究では自己免疫性肺胞蛋白症で登録時に無症状であった39例のうち11例(28.2%)が治療介入なしに自然軽快したとしている<sup>4)</sup>。

本症例は、前医より塩酸アンブロキソールを数日間処方された以外には何も治療は行っていない。当時勤めていた会社の事務所が幹線道路に面していたことから、排気ガスと発病との関係を危惧され、本症診断確定後自主的に仕事を休職された。寛解後の2006年8月より、空気清浄機を設置して同じ職場に復職されたが、現在まで再発は認めておらず、職場環境と発病との因果関係は不明であった。

#### 参考文献

- 1) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958;258:1123-42.
- 2) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:215-35.
- 3) 浅本 仁, 北市正則, 西村浩一, 他. 我が国における原発性肺胞蛋白症: 68 症例の臨床的検討. 日胸疾会誌 1995; 33:835-45.
- 4) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:752-62.

(土橋佳子)

表1 初診時の検査所見

| 【Hematology】                  |                                | 【Biochemistry】 |           | 【Serology】          |                  |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------|-----------|---------------------|------------------|
| WBC                           | 5,300 / $\mu$ l                | TP             | 6.8 g/dl  | ESR                 | 7 mm/H           |
| Neut                          | 49 %                           | Alb            | 4.0 g/dl  | CRP                 | 0.05 mg/dl       |
| Lym                           | 45 %                           | Na             | 144 mEq/l | KL-6                | 7,320 U/ml       |
| Mo                            | 4 %                            | K              | 3.8 mEq/l | CEA                 | 9.2 ng/ml        |
| Eo                            | 2 %                            | Cl             | 110 mEq/l | ACE                 | 7.0 U/l          |
| Ba                            | 1 %                            | BUN            | 11 mg/dl  | GM-CSF-Ab           |                  |
| RBC                           | 505x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  | Cr             | 0.7 mg/dl |                     | 107.1 $\mu$ g/ml |
| Hb                            | 15.0 g/dl                      | AST            | 23 IU/l   | 【Pulmonay function】 |                  |
| Ht                            | 45.8 %                         | ALT            | 10 IU/l   | VC                  | 2.89 L           |
| Plt                           | 19.2x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | LDH            | 249 IU/l  | %VC                 | 86.8 %           |
| 【BGA(room air)】               |                                | $\gamma$ -GTP  | 20 IU/l   | FEV1                | 2.24 L           |
| pH                            | 7.426                          | ALP            | 212 IU/l  | FEV1%               | 81.2 %           |
| PaCO <sub>2</sub>             | 38.4 Torr                      | CK             | 63 IU/l   | %DLco               | 51.7 %           |
| PaO <sub>2</sub>              | 68.9 Torr                      |                |           |                     |                  |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 24.7 mmol/l                    |                |           |                     |                  |

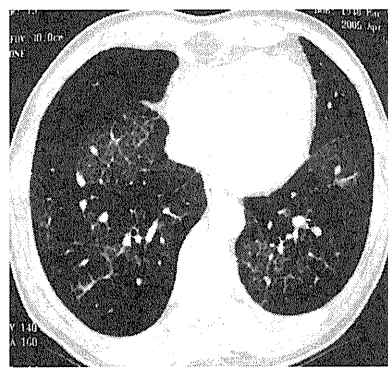
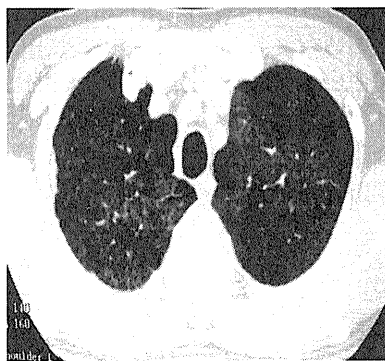
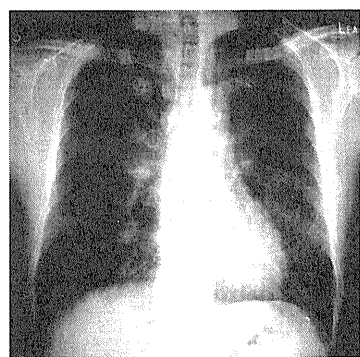
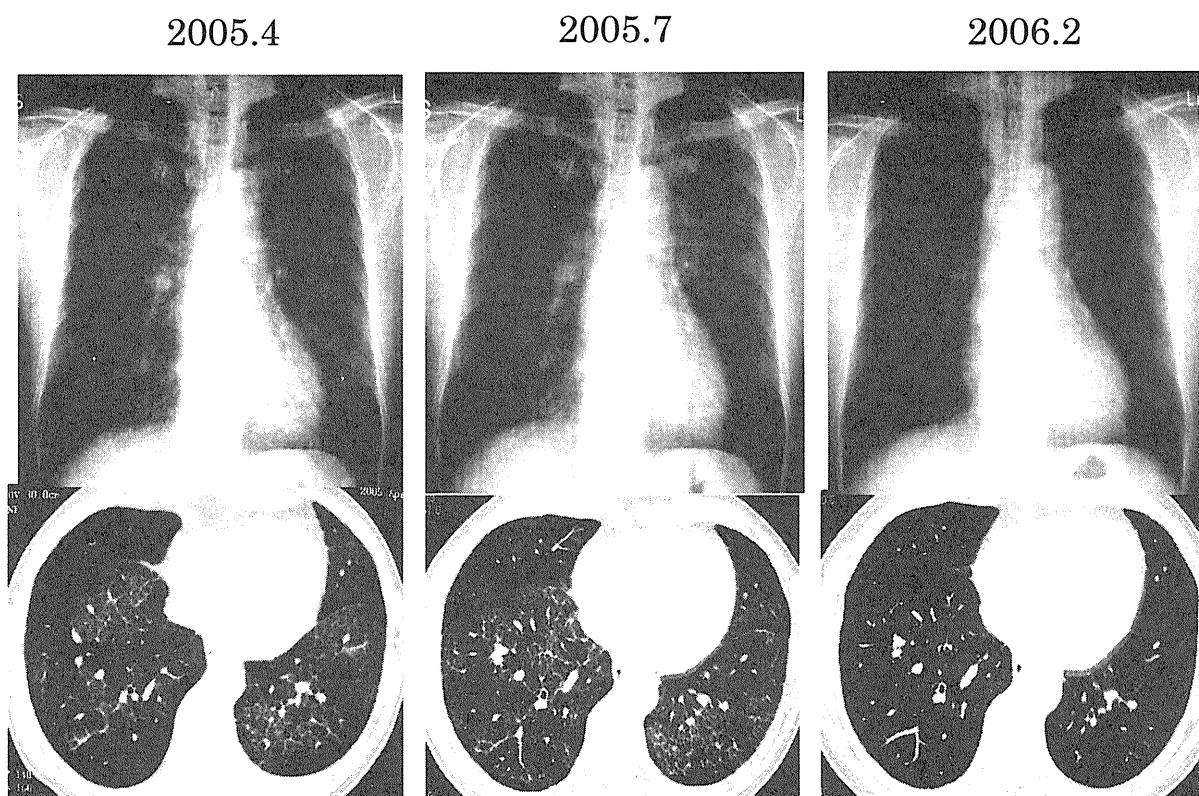


図1 初診時胸部単純写真図

2a, b 初診時胸部 HRCT



|                           |      |      |      |
|---------------------------|------|------|------|
| KL-6(U/ml)                | 7320 | 4890 | 409  |
| CEA(ng/ml)                | 9.2  | 4.9  | 1.2  |
| LDH(IU/L)                 | 249  | 242  | 154  |
| A-aDO <sub>2</sub> (Torr) | 47.9 | 28.6 | 14.7 |

図3 臨床経過

[症例 4. 胸膜直下、末梢肺野主体に陰影の分布を示す自己免疫性肺胞蛋白症]

症例：15歳，男性

主訴：胸部異常影

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：高校生。喫煙歴，飲酒歴なし

現病歴：学校の検診で胸部異常影を指摘され，精査目的に当科紹介となった。自覚症状は特になし。

入院時現症：身長 164 cm，体重 58 kg，体温 36.4℃。呼吸音に異常を認めない。下腿浮腫はなく，表在リンパ節は触知しない。

入院時検査所見：白血球数は正常で CRP の上昇も認めなかった。LDH 337 U/ml，KL-6 780 U/ml，SP-D 238 ng/ml でありいずれも軽度の上昇を認めた。血液ガス所見，肺機能検査に異常を認めなかった（表 1）。

胸部 X 線：両側肺野末梢に淡いすりガラス様陰影を認めた（図 1）。

胸部 CT：胸膜直下に分布する斑状，帯状のすりガラス様陰影を認めた。中枢側の肺野には陰影は乏し

かった。肺胞蛋白症として典型的な所見である crazy-paving pattern は認めなかった (図 2a-b)。

入院後経過：右 B<sub>3</sub>にて BAL を施行し白色混濁様の洗浄液を回収，PAS 染色陽性の無構造な蛋白様物質を認め肺胞蛋白症と診断した。血清抗 GM-CSF 自己抗体は 227.7  $\mu$ g/ml と高値であった。基礎疾患は特になく，膠原病を示唆する血液所見や症状も認めず自己免疫性肺胞蛋白症と考えられた。以後外来にて無治療経過観察しているが，呼吸状態，画像所見とも増悪を認めていない。

考察：肺胞蛋白症の画像所見に関する検討は数多くなされており，一般的に陰影の分布は肺門部に近い中枢肺野に優位であり，末梢肺野には少ないとされる。本症例のように胸膜直下，末梢肺野主体に陰影の分布を示す肺胞蛋白症の症例はまれである。末梢側優位の分布を呈する機序については明らかになっていないが，本疾患の早期変化を反映し，中枢側に陰影が出現してくる前段階である可能性や，自然軽快の過程で末梢の cleaning が遅れ胸膜下に陰影が残存する可能性などが推測されている<sup>1-3</sup>。

#### 参考文献

- 1) 乾直輝，千田金吾，須田隆文，他．胸膜直下に斑状影を呈した肺胞蛋白症の 1 例．日呼吸会誌 1999；37：333-336.
- 2) Mohri K, Miyashita N, Obase Y, et al. 胸膜下領域にすりガラス様陰影の両側性局在を認めた肺胞蛋白症(Pulmonary Alveolar Proteinosis with Bilateral Ground-glass Opacities Localized in Subpleural Areas). 気管支学 2007；29：275-278.
- 3) 芳賀高浩，笠松紀雄，小林健，他．胸膜直下に斑状のスリガラス影を呈した肺胞蛋白症の 1 例．日呼吸会誌 2009；47：71

表1 入院時検査所見

| 【Hematology】 |                                | 【Biochemistry】    |            | 【Serology】           |                  |
|--------------|--------------------------------|-------------------|------------|----------------------|------------------|
| WBC          | 6,600 / $\mu$ l                | TP                | 7.3 g/dl   | ESR                  | 2 mm/H           |
| Neut         | 61.5 %                         | Alb               | 4.3 g/dl   | CRP                  | 0.1 mg/dl        |
| Lym          | 29.6 %                         | BUN               | 9 mg/dl    | KL-6                 | 780 U/ml         |
| Mo           | 6.2 %                          | Cr                | 0.69 mg/dl | SP-D                 | 238 ng/ml        |
| Eo           | 1.9 %                          | AST               | 12 IU/l    | ACE                  | 10.0 U/l         |
| RBC          | 487x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  | ALT               | 6 IU/l     | ANA                  | (-)              |
| Hb           | 14.8 g/dl                      | LDH               | 337 IU/l   | GM-CSF-Ab            | 227.7 $\mu$ g/ml |
| Ht           | 44.9 %                         | $\gamma$ -GTP     | 12 IU/l    |                      |                  |
| Plt          | 29.0x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | ALP               | 243 IU/l   |                      |                  |
|              |                                | 【BGA(room air)】   |            | 【Pulmonary function】 |                  |
|              |                                | pH                | 7.390      | VC                   | 4.26 L           |
|              |                                | PaCO <sub>2</sub> | 40.1 Torr  | %VC                  | 104.4 %          |
|              |                                | PaO <sub>2</sub>  | 95.6 Torr  | FEV1                 | 3.72 L           |
|              |                                |                   |            | FEV1%                | 88.2 %           |