

## B. 研究方法

基礎疾患によって WLL 方法が影響を受けることを考慮して、二次性 PAP を除外して自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: aPAP) のみを対象とした。2011 年 1 月、井上ら<sup>5)</sup>が行った aPAP の大規模コホート研究に参加した 211 施設に対して第一次アンケート調査を施行し、回答があった 86 施設のうち 35 施設 (86 症例) で WLL が施行されていた。第二次アンケート調査は、第一次アンケート調査施行後に WLL を施行した 1 施設を追加して、36 施設 (87 症例) に対して施行した。

第二次アンケートは、イタリアの Maurizio Luisetti 先生が中心となって、ヨーロッパで統一した WLL を施行するための作成したアンケートを修正して作成した。

## C. 研究結果

### 1) 本邦における WLL の現状と WLL を施行された患者背景

#### ①全国の WLL 施行医療機関と症例数、年度別 WLL 症例数

WLL は 36 施設で 87 症例に対して施行され、WLL 施行医療機関は東北・山陰・四国・南九州地方で少なく、関東・近畿地方で多い傾向を認めた。

#### ②年度別 WLL 症例数

WLL は 1987～2012 年に施行され、年度別 WLL 施行症例数は 2009 年が 13 症例と最も多く、次いで 2008 年に 10 症例に施行されていた。

#### ③WLL が施行された aPAP 患者の年齢と性別

WLL は 9 歳から 85 歳の aPAP 患者に施行されていたが 40 歳台が最も多く、31～60 歳が 74.4% を占め、平均年齢は  $51.6 \pm 14.2$  歳であった。性別は、男性 50 名、女性 32 名と男性が多く、50 歳までは男性、51 歳以降は女性の比率が高かった。

#### ④発症 (診断) から WLL 施行までの期間

発症 (診断) から WLL 施行までの期間は 1～96 ヶ月間で平均  $21.3 \pm 24.3$  ヶ月で、1～3 ヶ月が 14 症例で最も多く、次いで 6～12 月が 13 症例であった。10 症例は、発症 (診断) 60 ヶ月後以降に WLL が施行されていた。

#### ⑤初診から WLL 施行までの観察期間

各医療機関初診から 1 年以内に WLL が施行されており、観察期間は平均  $4.04 \pm 2.35$  ヶ月であった。28 施設中 15 施設 (53.6%) は 1～3 ヶ月間観察した後に WLL が施行されていたが、5 施設は観察期間を考慮せずに WLL が施行されていた。

### 2) WLL 施行基準、禁忌、モニタリング、合併症、ECMO 使用基準

#### ①WLL 施行基準と $\text{PaO}_2 \cdot \%VC \cdot \%DLco$

WLL 施行判断基準としては画像所見が最も多く、次いで  $\text{PaO}_2$  ( $\text{SpO}_2$ )、自覚症状、呼吸機能検査 ( $\%VC$ 、 $\%DLco$ ) および 6 分間歩行試験の順に多かった。しかし、画像所見や呼吸機能検査が増悪していなくとも、運動耐容能低下などにより患者が希望した場合、33 施設中 18 施設 (54.5%) が WLL を施行するとの回答であった。

大気下  $\text{PaO}_2$  は 74 症例中 27 症例 (36.5%) が 60～70Torr で最も多く、平均  $\text{PaO}_2$  は  $61.1 \pm 11.9$ Torr であった。4 症例は 80Torr 以上で、4 症例は 40Torr 以下の高度な低酸素血症を呈し、 $\text{PaO}_2$  が 60Torr 以下の症例は 72 症例中 32 症例 (43.2%) を占めていた。呼吸機能検査において、 $\%VC$  は 70 症例中 15 症例 (21.4%) が 80～90% で最も多く、平均  $\%VC$  は  $80.7 \pm 19.2\%$  であった。 $\%VC$  が 80% 以下の拘束性障害を呈する症例は 70 症例中 32 症例 (45.7%) で、54.3% の症例は  $\%VC$  が正常であった。 $\%DLco$  は 69 症例中 14 症例 (20.3%) が 50～60% で最も多く、平均  $\%DLco$  は  $54.8 \pm 20.9\%$  であった。69 症例中 53 症例 (76.8%) が  $\%DLco < 80\%$  で、約 3/4

の症例が拡散障害を呈していた。

## ②WLLの禁忌

WLLの禁忌は、高度で不安定な循環動態が最も多く、次いで胸郭形成などにより片側肺換気が出来ない高度な換気不全、感染症の順に多かった。なお、2施設は禁忌がないとの回答であった。

## ③WLL中のモニタリングと合併症

全33施設で心電図とSpO<sub>2</sub>がモニタリングされ、非侵襲的血压測定は28施設、侵襲的血压測定は27施設、呼気終末二酸化炭素(ETco<sub>2</sub>)は23施設、中心静脈圧(CVP)は15施設で測定されていた。

WLL中に出現した合併症は、高度な低酸素血症が13施設、次いで換気肺気管チューブからの洗浄液の漏出が12施設で多く、それらに合併症によりWLLを中断した経験がある施設は、32施設中9施設(28.1%)あった。WLL後の合併症としては、発熱が15施設で最も多く、肺炎は2施設で発症し、その他に胸水、気管支痙攣、急性心不全、心タンポナーゼ、皮下気腫と皮下出血などを認めた。

## ④ECMO使用基準

WLL中の高度な低酸素血症を防止するため、酸素化装置を利用してWLLを施行した経験がある施設は14施設で、経験がない施設は19施設であった。酸素化装置は、高圧酸素室が1施設、体外循環2施設、ECMOが11施設で、ECMOにより酸素化を維持する施設が最も多かった。

4施設は、WLL時にECMOを原則的に使用していた。3施設はECMOの使用基準がなく、3施設は高度な低酸素血症との回答で具体的な数値基準はなかった。5施設は具体的な数値基準によりECMOが使用されていたが、施設間によって数値基準が異なっていた。

## 3)WLLの普及と拠点医療機関の確立

### ①WLL方法の指針の有用性

“WLL方法の指針が作成されれば、全ての施

設でWLLを施行できるか?”との問いに対して、33施設中23施設(69.7%)が不可能との回答であった。なお、“WLLの方法の指針にビデオを入れることは普及するために有用か?”との問いに対しては、33施設中32施設(97.0%)が有用との回答であった。

### ②WLLの普及に必要な条件と普及しない要因

WLLに普及に必要な条件としては、麻酔医の存在が最も多く、その他にICUやオペ室の確保、呼吸器内科医などのマンパワー、WLLの経験などが上げられていた。一方、WLLが普及しない要因としては、経験不足が最も多く、人員不足、麻酔医やICUやオペ室の確保などが上げられていた。

### ③WLLの施設基準と拠点病院

WLL施設基準は、33施設中26施設(78.8%)が必要との回答であった。“WLL施行の拠点病院になれますか?”との問いに対しては、33施設中22施設(66.7%)が“拠点病院になれる。”との回答であった。出向して手伝えることは、22施設中10施設(45.5%)可能、11施設(50.0%)が不可能、1施設が判断出来ないとの回答であった。ECMOを使用したWLLの経験は、22施設中8施設(36.4%)が有り、14施設(63.6%)が無いとの回答であった。

## D. 考察

全身麻酔下全肺洗浄(whole lung lavage: WLL)は、肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis: PAP)に対する標準的治療法であるが、PAP症例が少ないために明確な適応や標準的なWLL方法が確立していないのが現状である。

2011年1月、本邦におけるWLLの実態を明らかにする目的で第一次アンケート調査を施行したが、各施設でWLL方法が異なり一定な傾向が認められなかった。そのため、本邦におけるPAPに対するWLL方法の指針を作成する目

的で、第一次アンケート調査で WLL の経験があると回答があった医療機関に対して第二次アンケート調査を施行した。

WLL は 36 施設で 87 症例に対して施行され、WLL 施行医療機関は東北・山陰・四国・南九州地方で少なく、関東・近畿地方で多かった。年度別 WLL 施行症例数は 2000 年以降に増加し、2009 年が最多であった。WLL が施行された自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : aPAP) 患者は、平均年齢は  $51.6 \pm 14.2$  歳で 31~60 歳が 74.4% を占めていた。性別は、男性 50 名、女性 32 名と男性が多く、50 歳までは男性、51 歳以降は女性の比率が高かった。発症 (診断) から WLL 施行までの期間は、平均  $21.3 \pm 24.3$  ヶ月で 3 ヶ月以内が最も多く、10 症例は発症 (診断) 後 60 ヶ月以上に WLL が施行されていた。初診から WLL 施行までの観察期間は、平均  $4.04 \pm 2.35$  ヶ月で 28 施設中 15 施設 (53.6%) が 3 ヶ月間観察した後に WLL が施行され、5 施設は観察期間が考慮されていなかった。

WLL の適応基準は、Ioachimescu ら<sup>6)</sup> は a) 日常生活が支障をきたす呼吸困難、b) 大気下の  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ Torr}$ 、c) 生理学的シャント率  $> 10 \sim 12\%$  とし、Michaud ら<sup>7)</sup> は、a) 高度な呼吸困難、b)  $\text{PaO}_2 < 65 \text{ Torr}$ 、c)  $\text{AaDO}_2 \geq 40 \text{ mmHg}$  または生理学的シャント率  $> 10 \sim 12\%$  と報告し、本研究班における検討においても  $\text{PaO}_2 < 70 \text{ Torr}$  で WLL を考慮する目安とし、呼吸困難と  $\text{PaO}_2$  値が WLL 施行するため判断基準として用いられている。

今回のアンケートの調査において  $\text{PaO}_2$  (大気下) は平均  $\text{PaO}_2 61.1 \pm 11.9 \text{ Torr}$  であり、74 症例中 17 症例 (23.0%) が  $\text{PaO}_2 > 70 \text{ Torr}$  であった。 $\text{PaO}_2 < 70 \text{ Torr}$  との基準は WLL 施行するための 1 つの判断基準に過ぎないと考えられた。呼吸機能検査は、%VC は平均  $80.7 \pm 19.2\%$  で、%VC  $< 80\%$  の拘束性障害を呈する症例は 70

症例中 32 症例 (45.7%) で、%DLco は平均  $54.8 \pm 20.9\%$  で、69 症例中 53 症例 (76.8%) が %DLco  $< 80\%$  で拡散障害を呈していた。

画像所見や呼吸機能検査が増悪しなくとも、運動耐容能低下などにより患者が希望した場合、33 施設中 18 施設 (54.5%) が WLL を施行すると回答しており、患者の希望も考慮して、 $\text{PaO}_2$  ( $\text{SpO}_2$ )・自覚症状・画像所見・呼吸機能検査・6MWT を総合的判断して WLL が施行されていた。

WLL の禁忌は、Michaud ら<sup>7)</sup> は a) 未治療な血液疾患、b) 麻酔リスク、c) 不安定な循環呼吸動態としており、不安定な循環呼吸動態については、WLL により酸素化が急激に改善するために相対的禁忌と報告している。今回のアンケートの調査においては、高度で不安定な循環動態が最も多く、次いで胸郭形成などにより片側肺換気が出来ない高度な換気不全が多かったが、2 施設は禁忌がないとの回答であった。

WLL の合併症は主に洗浄中に出現し、高度な低酸素血症が最も多い。また、dual-lumen endotracheal tube の位置がずれると、大量の洗浄液が換気肺へ漏出することも多い。その他に気胸・胸水・水気胸が報告されているが、注入量と排液量を記録して過度の注入液の肺内の貯留に注意すれば回避することが可能である。今回のアンケートの調査においても、高度な低酸素血症が 13 施設、次いで換気肺気管チューブからの洗浄液の漏出が 12 施設で多く、それらに合併症により WLL を中断した経験がある施設は、32 施設中 9 施設 (28.1%) あった。

多くの症例は酸素化装置が使用されていなかったが、高度な低酸素血症は ECMO や体外循環などの使用により回避でき、低酸素血症を心配せずに WLL を施行することができる。ECMO は 33 施設中 11 施設 (33.3%) で使用されていたが、ECMO の使用基準は施設によって異なっていた。ECMO の使用基準としては、Claypool

ら<sup>8)</sup>は両側肺 100% O<sub>2</sub> 換気時の PaO<sub>2</sub> が 100Torr 以下と報告している。しかし、この報告は 1984 年になされており、当時より ECMO が容易に使用することが可能である現在は、各施設の判断で高度な低酸素血症を回避するためにより高頻度に ECMO が使用されていた。

WLL 中および後の合併症を防止するために主に酸素化と循環動態がモニタリングされ、今回のアンケート調査では、心電図と SpO<sub>2</sub> は全 33 施設、非侵襲的血压は 28 施設、侵襲的血压は 27 施設、呼気終末二酸化炭素 (ETco<sub>2</sub>) は 23 施設、中心静脈圧 (CVP) が 15 施設でモニタリングされていた。

WLL が普及しない要因としては経験不足が最も多く、次に人員不足、麻酔医が上げられていた。WLL 方法の指針の作成により経験不足が解消されても、他の障害因子により普及しないことが予測される。今回のアンケート調査においても、33 施設中 23 施設 (69.7%) が“WLL 方法の指針が作成されても WLL を施行できない。”と回答しており、WLL の普及に対して WLL 方法の指針の作成の有効性が低いと考える施設が多かった。なお、WLL に普及に必要な条件としては麻酔医の存在が最も多く、その他に ICU やオペ室の確保、人員と呼吸器内科医などのマンパワー、WLL の経験などが上げられていた。

33 施設中 26 施設 (78.8%) は WLL 施設基準が必要で、33 施設中 22 施設 (66.7%) は“拠点医療機関になれる。”との回答であった。経験とともに、呼吸器内科医や麻酔医などの人員や ICU やオペ室が確保できる医療機関が WLL の拠点医療機関となることが、WLL の普及に最も有効な方法と考えられた。また、WLL 方法の指針は必要であり、WLL 拠点医療機関候補の医師による WLL の検討会を開催して、各医療機関の意見交換を行った上で作成する予定である。

## E. 結論

WLL が普及しない要因としては経験不足が最も多かったが、その他に人員不足、麻酔医、ICU やオペ室の確保などが上げられていた。WLL 方法の指針により経験不足が解消されても、他の障害因子により普及しないことが予測されたため、全国に WLL 施設基準を満たした拠点医療機関を作り、WLL を施行することが最も有効な方法と思われる。しかし、安全で効果的な WLL を施行するには WLL 方法の指針の作成が必要であり、WLL 拠点医療機関候補の医師による検討会を開催して作成する予定である。

## 参考文献

1. Ramires-R J. Pulmonary Alveolar Proteinosis, Treatment by massive Bronchopulmonary lavage. Arch Intern Med 1967 ; 119 : 147-156.
2. Rogers RM, Tatum KR. A “New” Approach to old problems. Med Clin North Amer 1970 ; 53 : 755-771.
3. Rogers RM, Szindon JP, Shelburne J, et al. Hemodynamics response of the pulmonary circulation to bronchopulmonary lavage in man. New Engl J Med 1972 ; 286 : 1230-1233.
4. Altose MD, Hicks RE, Edwards MW. Extracorporeal membrane oxygenation during Bronchopulmonary lavage. Arch Surg 1976 ; 111 : 1148-1153.
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 Respi Crit Care Med 2008 ; 177 : 752-762.
6. Ioachimescu OC, Kavura MS. Pulmonary alveolar proteinosis. Chron Respir Dis 2006 ; 3 : 149-159.

7. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. CHEST 2009;136:1678-1681
8. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). Chest 1984 ; 85 : 550-558.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

血液疾患を基礎疾患としない続発性肺胞蛋白症の解析

研究分担者 海老名雅仁 東北大学医学系研究科呼吸器内科学分野

研究要旨

続発性肺胞蛋白症の基礎疾患としては血液疾患が多くを占め、血液疾患以外に合併する例は稀である。今回、①東日本大震災による瓦礫粉塵曝露後に発症した症例、② Antisynthetase syndrome に合併した症例の 2 例について、臨床情報の解析に加えて、GM-CSF シグナルの検討を行った。血液疾患とは異なる PAP 発症機序が示唆され、今後のさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

続発性肺胞蛋白症（SPAP）は、血液疾患、自己免疫疾患、呼吸器感染症、粉塵吸入等に合併する。我が国の大規模コホート研究では、SPAP の基礎疾患として骨髄異型性症候群をはじめとする血液疾患が多くを占める事が報告されており、血液疾患以外に合併する例は稀である。今回我々は、血液疾患を基礎疾患としない SPAP の 2 例を経験した。このような特殊症例の解析は、肺胞蛋白症の新たな機序解明につながる可能性がある。そこで、2 症例の臨床経過の解析を行うと共に、GM-CSF シグナルについても検討を加えた。

B. 研究方法

以下の方法を用いて、2 症例の GM-CSF シグナルについて解析を行った。

- ・患者全血、末梢血単核球細胞に、ヒトリコンビナント GM-CSF を加え、15 分後に細胞を回収した。リン酸化 STST5 をウェスタンブロッティング法により定量化した。
- ・TF-1 細胞に、1ng/ml GM-CSF と患者血清を加え、72 時間培養した。WST-8 を用いて生細胞

数の測定を行った。

C. 研究結果

1. 症例呈示

症例 1 は 63 歳女性。東日本大震災後の粉塵曝露歴がある。震災 1 ヶ月後に胸部すりガラス陰影を指摘。NSIP 疑いでプレドニゾロン（PSL）とシクロスポリン（CsA）により加療されたが、亜急性の増悪を認め当院紹介となった。入院後に 2 回目の気管支肺胞洗浄を行い、肺胞蛋白症と診断した。抗 GM-CSF 抗体は陰性で、急速に呼吸状態が悪化した事から、全肺洗浄を施行し救命しえた。PSL 中止後、抗体価が最大  $0.45 \mu\text{g/ml}$  まで上昇しているが、カットオフ値は超えていない。

症例 2 は 59 歳女性。初期診断は Antisynthetase syndrome に伴う間質性肺炎（抗 PL-7 抗体陽性）で、急速に呼吸状態が悪化したため、ステロイドパルス療法と PSL、CsA による後療法を行い、著明な改善をえた。しかし、PSL 漸減に伴い、HRCT 上性状の異なるすりガラス陰影が出現した事から気管支肺胞洗浄を行い、肺胞蛋白症の合併と診断した。抗

GM-CSF 抗体は陰性で、肺胞蛋白症の治療は加えていないが、すりガラス陰影は軽快してきている。

## 2. GM-CSF シグナルの解析

症例 1 では、全血を用いた解析において、低濃度の GM-CSF による STAT5 のリン酸化レベルが低下していた。一方、末梢血単核球細胞では、STAT5 のリン酸化が阻害されなかった。この事から、血清に GM-CSF シグナルの阻害因子の存在が推測された。TF-1 細胞を用いた増殖阻害実験では、自己免疫性蛋白症 (APAP) 患者血清と比較すると弱いものの、増殖阻害効果を示した。

症例 2 は、全血、末梢血単核球細胞共に、GM-CSF による STAT5 のリン酸化は低下していなかった。また、増殖阻害実験においても、血清に阻害因子を認めなかった。

## D. 考察

### 1. 症例 1

PAP の大規模コホートの解析では、APAP の 26%、54% に粉塵曝露歴を認めている。一方で、我が国における大規模コホートでは、SPAP の基礎疾患は血液疾患や自己免疫疾患に限られている。この事から、粉塵曝露による抗 GM-CSF 抗体陰性の SPAP はむしろ稀で、粉塵曝露は APAP の発症に関わっている可能性がある。その意味で、本症例は粉塵曝露後に抗 GM-CSF 抗体陰性の PAP を発症した点が興味深い。しかしながら、ステロイド剤と免疫抑制剤により自己抗体が抑制されている可能性も否定できず、今後の経過観察が必要である。

震災やテロなどの災害による高濃度粉塵曝露と PAP 発症との関連性は不明である。阪神大震災においては一例報告があるのみで、911 同時多発テロに関しても文献上は報告がない。しかしながら、東日本大震災では、建物崩壊に加え

て津波により海底の沈殿物が巻き上げられた事から、今後発症が増加する可能性があり注意深い観察が必要である。

### 2. 症例 2

SPAP は自己免疫疾患に続発する事が知られており、ベーチェット病、ウェジェナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎などの報告ある。皮筋炎への合併例も知られているが、Antisynthetase syndrome に合併する SPAP は文献上初めての報告である。一方で、先天性免疫不全症に加えて、ステロイドによる免疫不全状態と SPAP 発症との関連が報告されている。本症例では、ステロイド治療後に PAP を発症している事から、Antisynthetase syndrome そのものではなく、治療に伴う免疫不全が SPAP 発症の要因になっている可能性は否定できない。

### 3. 2 症例における GM-CSF シグナル

in vitro の解析では、症例 1 において、弱いながらも血清に GM-CSF シグナル阻害因子が存在する事が示された。症例 2 では、GM-CSF シグナルは阻害されていなかった。

SPAP の GM-CSF シグナルに関するまとまった報告はないが、急性骨髄性白血病に合併した SPAP において、GM-CSF シグナルが阻害されている事が示されている。今回提示した 2 症例の末梢血単核球細胞の GM-CSF シグナルは抑制されていない事から、血液疾患に合併する SPAP とは発症メカニズムが異なる可能性がある。

症例 1 においては、抗 GM-CSF 抗体以外のシグナル阻害因子が存在する可能性もあるが、①微量の抗 GM-CSF 抗体が検出されている事、②ステロイド治療による修飾を受けている事から、抗 GM-CSF 抗体が関与する APAP の一重型をみている可能性は否定できない。一方で、症例 2 においては、今まで報告されていないような機序が関与する可能性がある。発症機序解明にむけて、今後のさらなる解析が必要である。

## E. 結論

血液疾患を基礎疾患としない SPAP2 症例の解析を行った。発症メカニズムは不明であり、今後の症例蓄積と機序解明に向けた基礎的研究が必要である。

## F. 健康危惧情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, et al. Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. *J Immunol.* 2012; 188(11): 5408-20.
2. Ohashi K, Sato A, Takada T, et al. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2012; 39(3): 777-80.
3. Ohashi K, Sato A, Takada T, et al. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med.* 2012; 106(2): 284-93.
4. Yamada S, Shinya K, Takada A, et al. Adaptation of a duck influenza A virus in quail. *J Virol.* 2012; 86(3): 1411-20.
5. Ohta H, Miyauchi E, Ebina M, et al. A case of cutaneous infection caused by mycobacterium szulgai with progression to acute respiratory distress syndrome.

*Clin Med Insights Case Rep.* 2011; 4: 29-33.

6. Ohta H, Chiba S, Ebina M, et al. Altered expression of tight junction molecules in alveolar septa in lung injury and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012; 302(2): L193-205.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

## 先天性間質性肺疾患の診断に関する研究

研究分担者 長 和俊 北海道大学病院周産母子センター 准教授

### 研究要旨

先天性間質性肺疾患は非常に稀であり診断に難渋する。遺伝子検査を含む診断支援を行い SP-C 異常症 2 例を診断した。前方視的な研究を継続し、頻度の推定と診断手順の確立を目指す。

### A. 研究目的

日本における先天性間質性肺疾患の頻度の推定、遺伝子検査等による診断の支援、および症例の蓄積により診断の手順を確立する。

### B. 研究方法

日本未熟児新生児学会新生児稀有疾患（病態）前方視的サーベイランス事業への登録、電子メール等による先天性間質性肺疾患診断支援の周知を行い、症例発生施設に対して診断に関する情報提供を行った。また、*SFTPC* 遺伝子、*ABCA3* 遺伝子の変異解析、気管支肺胞洗浄液または気道吸引液を用いた SP-B 蛋白の検出、GM-CSF-R 機能を反映する STAT-5 のリン酸化測定を含む、先天性間質性肺疾患診断のための検査を提供した。

#### （倫理面への配慮）

研究実施に係る試料は連結可能匿名化を行い個人識別情報管理者が管理し、被験者の秘密保護に十分配慮した。試料等を関連機関に送付する場合、また、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにした。研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しなかった。

### C. 研究結果

2010 年 4 月から 2012 年 10 月までの 2 年 7 か

月間に、18 施設から 22 例の診断支援に関する紹介・相談があった。心疾患と判断された 1 例を除いた 21 例に研究への参加を依頼し全例で家族の同意が得られた。19 例で人工換気療法が必要であり、死亡が 6 例であった。

遺伝子検査により SP-C 異常症による間質性肺疾患 2 例を診断し、うち 1 例は死亡した。また、SP-C 異常症の疑いの間質性肺炎 1 例、*ABCA3* 異常症の疑いの呼吸不全死亡例 1 例を認めた。SP-B 蛋白は検査した 7 例全例で検出され、SP-B 欠損症例はなかった。肺泡マクロファージ機能異常による肺泡蛋白症の可能性を疑った 2 例で STAT-5 のリン酸化測定を行ったが両例ともに正常であった。Alveolar Capillary Displasia / Malalignment of Pulmonary Vein (ACD/MPV) の 1 例が生検により診断された。

### D. 考察

先天性間質性肺疾患は、遺伝子異常等の先天性の原因による間質性肺疾患であり、先天性肺胞蛋白症およびサーファクタント関連遺伝子の異常に起因する間質性肺炎が含まれる。

本研究の範囲内で新生児期発症の SP-C 異常症 2 例が同定されたが、全国の症例を十分にカバーできていない可能性があり、前方視的サーベイランスと診断支援の周知を継続する必要がある。

欧米において先天性肺胞蛋白症の主要な原因である SP-B 欠損症は日本国内でこれまでに確定診断例はなく、本研究においても SP-B 欠損症は同定されなかったが、今後も検索の継続が必要である。

死亡症例 6 例のうち 5 例が原因不明であり、遺伝子異常の可能性が濃厚な場合はエクソーム解析等新たな診断方法を検討する必要があると思われた。

## E. 結論

先天性間質性肺疾患の確定例として SP-C 異常症 2 例（1 例死亡）を診断し、疑い例は SP-C 異常症の疑い 1 例、ABCA3 異常症の疑い 1 例（死亡）の 2 例であった。また、遺伝子異常は同定されていないが、ACD/MPV の 1 例があった。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

秋元琢真：新生児間質性肺疾患に対する診断支援. 第 25 回北海道新生児談話会. 第 25 回北海道新生児談話会（札幌）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

肺胞蛋白症のGM-CSF吸入治療終了後の予後と肺活量に関する研究

研究分担者 田澤立之 新潟大学医歯学総合病院講師

井上義一、新井徹、高田俊範、笠原靖紀、放生雅章、大河内眞也、土橋佳子、横場正典、  
江田良輔、中山秀章、石井晴之、根井貴仁、森本浩之輔、南須原康行、海老名雅仁、  
審良正則、巽浩一郎、一和多俊男、山口悦郎、中田光、日本稀少肺疾患コンソーシアム

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）の顆粒球マクロファージ刺激因子（GM-CSF）の皮下注射ないし吸入治療は安全で有効であることが複数の研究で示されている。しかし、皮下注射での効果は一時的なものであることが報告されている。一方で吸入治療の予後は不明である。GM-CSF吸入治療後のaPAPの再発の危険因子を明らかにするために、GM-CSF吸入治療を受けた35例の患者で、治療終了後30カ月間にわたって追加治療の有無と6カ月ごとの重症度を調べ、臨床検査所見と比較解析した。観察期間中、23例は追加治療なく経過し（FR群）、12例は追加治療を要した（AT群）。両群間で、治療前の年齢、性別、徴候、酸素化指標、血清GM-CSF抗体価に有意差はなかった。治療前%VCがFR群で有意に高かった。FR群では、治療後改善した重症度が観察期間終了時まで維持された。追加治療までの期間のKaplan-Meier分析では、%VC高値群（%VC ≥ 80.5）と%VC低値群で有意差がみられた（ $p < 0.0005$ ）。これらの結果は、GM-CSF吸入治療の効果が半数以上の患者で維持され、治療前の%VCが再発の予測因子となりうることを示唆する。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症は、肺胞内のサーファクタント物質の貯留により呼吸不全を来す稀少肺疾患である。その病因は、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過度に産生されることによると考えられている。現在まで標準治療法は全身麻酔下の全肺洗浄である。GM-CSF吸入療法は、自己免疫性肺胞蛋白症に対する有望な新規治療である。2004年～2008年に本コンソーシアムが行った全国9施設による第Ⅱ相試験で本治療を受けた患者のおよそ60-70%がこの治療に反応し、重篤

な副作用なく、酸素化の改善、血清マーカーの改善、CT所見の改善をみたことが報告され、その安全性と有効性が示された。

しかしながら、GM-CSF吸入治療後の予後についての知見は限られており、現在までのところ、治療後の再増悪を予測する臨床所見については不明である。そこで、GM-CSF吸入治療を受けた後に追加治療を要した本症患者の臨床的な特徴を明らかにするため、上記の研究での治療完遂例35例に対して終了後30か月までの経過観察を行い、追加治療を要した患者群と要しなかった患者群での臨床所見を比較しその差異

をあきらかにすることを試みた。

## B. 研究方法

2005年～2008年にGM-CSF吸入治療全国多施設第Ⅱ相試験(高用量導入治療—250 $\mu$ g/日吸入8日間+休薬6日間6サイクル→低用量維持治療125 $\mu$ g/日吸入4日間+休薬10日間の6サイクル、総GM-CSF用量15mg、全治療期間24週)に参加し治療を完遂した35例について、各施設の担当医に、予後調査表を定期的に配布して、追加治療の有無、および治療後6か月ごとの重症度を記載していただき、回収して解析した。

35例の30ヶ月間の観察結果より追加治療を要した群(追加治療群)と無治療のまま経過しえた群(追加治療なし群)とに分け、各患者の治療前後の動脈血ガス分析、CT、肺機能、血算、血清学的検査所見の臨床所見を比較検討した。対象患者は、男性20例、女性15例、年齢中央値は55歳(45-67.5)で、奏効例( $\Delta AaDO_2 \geq 10$  mmHg)は24例、非奏効例は11例で、GM-CSF抗体価中央値は19.8 $\mu$ g/ml(3.2-64.6)だった。

さらにGM-CSF吸入治療直前の気管支肺胞洗浄液(BALF)の細胞分画所見を得られた22例(奏効例17例 非奏効例5例)で比較検討した。再治療群・無治療群群での評価項目の比率の差の検定にはカイ2乗検定が用いられた。正規分布に沿った分布のデータの比較には対応のあるt検定が用いられた。ノンパラメトリックなデータの比較にはWilcoxonの符号付順位検定が用いられた。群間比較には、対応のないt検定とWilcoxonの順位和検定が用いられた。解析はJMPソフトウェア(Version 8.0.2)を用いて行った。

### (倫理面への配慮)

本治療研究は、各施設のIRBの承認を受けて、書面での同意を得て行われ、参加各研究施設の主任研究者により構成される研究実行委員会で計画され、監査を受けて行われた。

|         | FR (n=23) |    |                                  | AT (n=12) |     |                                  | P Value           |
|---------|-----------|----|----------------------------------|-----------|-----|----------------------------------|-------------------|
|         | n         | %  | Median (I.Q. range) <sup>†</sup> | N         | %   | Median (I.Q. range) <sup>†</sup> |                   |
| 年齢(歳)   | 23        |    | 52.5 (40-61)                     | 12        |     | 52.5 (41.75-59)                  | 0.33 <sup>‡</sup> |
| 性別      |           |    |                                  |           |     |                                  | 0.54 <sup>‡</sup> |
| 女性      | 9         | 39 |                                  | 6         | 50  |                                  |                   |
| 男性      | 14        | 61 |                                  | 6         | 50  |                                  |                   |
| 奏効例     | 17        | 74 |                                  | 7         | 58  |                                  | 0.35 <sup>‡</sup> |
| 観察期間(月) | 23        |    | 20 (11-31)                       | 12        |     | 18 (7.75-72)                     | 0.78 <sup>‡</sup> |
| 徴候      |           |    |                                  |           |     |                                  |                   |
| 呼吸困難    | 22        | 96 |                                  | 12        | 100 |                                  | 0.38 <sup>‡</sup> |
| 咳       | 10        | 43 |                                  | 7         | 58  |                                  | 0.65 <sup>‡</sup> |
| 痰       | 8         | 35 |                                  | 4         | 33  |                                  | 0.71 <sup>‡</sup> |
| 喫煙歴     |           |    |                                  |           |     |                                  | 0.39 <sup>‡</sup> |
| 喫煙歴者    | 8         | 35 |                                  | 2         | 17  |                                  |                   |
| 元喫煙者    | 5         | 22 |                                  | 2         | 17  |                                  |                   |
| 非喫煙者    | 10        | 43 |                                  | 8         | 67  |                                  |                   |
| 投薬併用歴   | 22        |    |                                  | 11        |     |                                  | 0.27 <sup>‡</sup> |
| あり      | 8         | 35 |                                  | 3         | 18  |                                  |                   |
| なし      | 14        | 64 |                                  | 8         | 62  |                                  |                   |

表1. 患者プロフィール. FR群とAT群で有意の差はみられなかった。

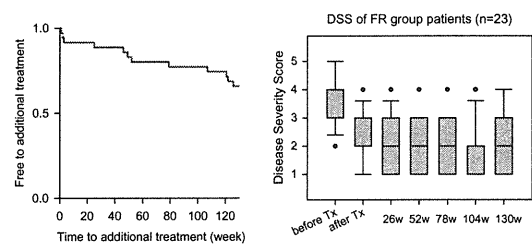


図1. 追加治療までの期間のKaplan-Meier曲線(左)と、観察期間2年6か月までの重症度の変化(右). 35例中で、30カ月の観察期間中12例が追加治療をうけていた。

## C. 研究結果

### 追加治療を要した群(AT)と要さなかった群(FR)の患者の臨床所見

35例全例が、治療終了後30か月までの経過観察を完遂し、全例で30か月まで、病勢再増悪の指標としての追加治療に関する所見が得られた。遅発性の重篤な有害事象はみられなかった。GM-CSF吸入治療後の観察期間中、23例は追加治療を要しなかった(FR群)一方、12例が追加治療を必要とした(AT群)。12例中、6例が全肺洗浄、1例がムコフィリン吸入を受けた。AT群はFR群との比較では、年齢、性別、喫煙歴、粉塵曝露歴、臨床徴候、GM-CSF抗体価に有意差はみられなかった(表1)。治療30か月まで、FR群の重症度は、治療終了直後と同レベルの重症度を維持していた(図1)。

|                          | FR |                                  | AT |                                  | P Value |
|--------------------------|----|----------------------------------|----|----------------------------------|---------|
|                          | n  | Mean ± SE or Median (I.Q. range) | n  | Mean ± SE or Median (I.Q. range) |         |
| 肺機能検査                    |    |                                  |    |                                  |         |
| 肺活量 (% 予後値)              | 23 | 85.9 ± 2.7                       | 12 | 71.6 ± 3.8                       | 0.0045* |
| 努力性肺活量 (% 予後値)           | 23 | 85.9 ± 2.8                       | 12 | 71.4 ± 3.8                       | 0.0064* |
| FEV1/FVC                 | 23 | 87.1 ± 2.0                       | 12 | 84.9 ± 2.7                       | 0.51*   |
| D <sub>Lco</sub> (% 予後値) | 23 | 57.0 ± 3.4                       | 10 | 48.0 ± 5.1                       | 0.082*  |
| HRCTスコア (左肺)             |    |                                  |    |                                  |         |
| 上肺野                      | 23 | 3(2-5)                           | 12 | 4.5(2-5)                         | 0.12*   |
| 中肺野                      | 23 | 4(3-5)                           | 11 | 4(3-5)                           | 0.38*   |
| 下肺野                      | 23 | 4(3-5)                           | 12 | 5(4-5)                           | 0.38*   |

表2. 肺機能検査とHRCT. %VC, %FVCで有意差がみられた.

|                                       | FR |              | AT |             | P Value |
|---------------------------------------|----|--------------|----|-------------|---------|
|                                       | n  | Mean ± SE    | n  | Mean ± SE   |         |
| PAP血清マーカー                             |    |              |    |             |         |
| LDH (IU/L)                            | 23 | 287 ± 19     | 12 | 325 ± 26    | 0.26*   |
| CEA (ng/ml)                           | 23 | 6.2 ± 1.0    | 12 | 8.0 ± 1.4   | 0.30*   |
| KL-6 (U/L)                            | 23 | 16038 ± 1531 | 12 | 9434 ± 2120 | 0.81*   |
| SP-A (ng/ml)                          | 23 | 127 ± 15     | 12 | 153 ± 20    | 0.29*   |
| SP-D (ng/ml)                          | 23 | 227 ± 25     | 12 | 290 ± 34    | 0.14*   |
| 白血球分画                                 |    |              |    |             |         |
| White blood Count (cells/μl)          | 23 | 5608 ± 267   | 12 | 6358 ± 370  | 0.11*   |
| Neutrophils (cells/μl)                | 22 | 3428 ± 200   | 12 | 3596 ± 271  | 0.62*   |
| Monocytes (cells/μl)                  | 22 | 344 ± 21     | 12 | 396 ± 28    | 0.15*   |
| Lymphocytes (cells/μl)                | 22 | 1730 ± 147   | 12 | 2122 ± 198  | 0.12*   |
| Eosinophils (cells/μl)                | 22 | 107 ± 28     | 12 | 199 ± 38    | 0.058*  |
| Basophils (cells/μl)                  | 22 | 18.3 ± 4.3   | 12 | 45.3 ± 5.9  | 0.0008* |
| Platelets (X10 <sup>3</sup> cells/μl) | 23 | 224 ± 9.1    | 12 | 271 ± 13    | 0.0046* |

表3. 治療前検査所見. FR群では、治療前の好塩基球、血小板が多かった.

## 追加治療の有無と臨床検査所見

まず、治療前の検査所見と GM-CSF 吸入治療後の追加治療の有無との関係について調べた。呼吸機能については、AT 群と FR 群で治療前の PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、1 秒量 FEV<sub>1</sub>、DL<sub>co</sub> に差はみられなかったが、治療前の%VC が AT 群で有意に低かった (表 2)。治療前%VC は、年齢、性別、治療前 PaO<sub>2</sub>、治療前%DL<sub>co</sub> と相関を示さなかった。

治療前の CT スコアおよび血清マーカー (LDH、KL-6、CEA、SP-A、SP-D) については両群間では有意差はみられなかった (表 3)。

血液検査所見では、白血球数、ヘモグロビン濃度に差はみられなかったが、AT 群で、好塩基球数、血小板数が高かった (表 3)。気管支肺胞洗浄液中の細胞分画については、肺胞マクロファージ分画が、FR 群で有意に高く、リンパ球分画が AT 群で有意だった (表 4)。

次に、GM-CSF 治療直後の臨床検査所見と、GM-CSF 吸入後の再治療との関係性を評価した。LDH、KL-6、CEA、SP-D を含む血清マーカー、CT スコアは、FR 群にくらべ AT 群で高かったが (p<0.05)、AaDO<sub>2</sub> では有意差はなかった。オプションで行われていた気管支肺胞洗浄液の解析については、治療直前の BALF の所見では、肺胞マクロファージ数が無治療群に比べ再治療群で低い (p<0.05)。

|               | FR |             | AT |             | P Value |
|---------------|----|-------------|----|-------------|---------|
|               | n  | Mean ± SE   | n  | Mean ± SE   |         |
| BALF細胞分画      |    |             |    |             |         |
| 肺胞マクロファージ (%) | 17 | 63 ± 3.6    | 5  | 38 ± 6.7    | 0.0036* |
| 好中球 (%)       | 17 | 5.2 ± 1.5   | 5  | 10.8 ± 2.7  | 0.082*  |
| 好細胞 (%)       | 17 | 0.84 ± 0.32 | 5  | 0.40 ± 0.60 | 0.52*   |
| リンパ球 (%)      | 17 | 31.2 ± 3.8  | 5  | 50.4 ± 7.1  | 0.027*  |

表4. FR groupで、は肺胞マクロファ治療前のAMの分画の比が高く、Lym分画の比が低かった.

さらに、GM-CSF 吸入治療前後の肺機能、CT スコア、血清マーカーの変化と吸入後の予後の指標としての追加治療の有無を評価したが、FR 群と AT 群で有意差はみられなかった。

## 肺活量と GM-CSF 吸入治療後の予後

以上の結果から、特に GM-CSF 吸入治療前に FR 群と AT 群で有意差のあった (85.9 ± 2.7 vs 71.6 ± 3.8、p=0.0045) %VC について GM-CSF 吸入治療後の追加治療の必要性の予測できるかどうか Receiver-operating characteristics (ROC) 曲線による解析と、追加治療までの期間の Kaplan-Meier 分析を行った。

ROC 曲線解析では、%VC の cut-off 値を 80.5% とすると、感度 92%・特異度 74% で再治療を予測した (図 2)。追加治療までの期間の Kaplan-Meier 分析では、%VC 高値群 (%VC ≥ 80.5) と %VC 低値群 (%VC < 80.5) の間で有意差が見られた (p=0.0002) (図 3)。また性別、

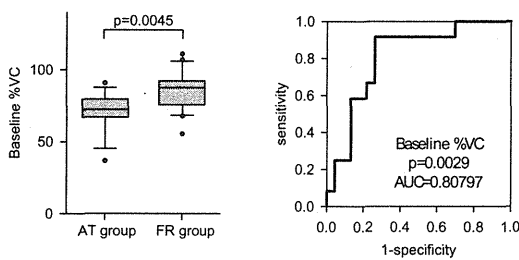


図2. 治療前%VCは追加治療なし群(n=23)で、追加治療群(n=12)より有意に高く、基準値80.5%で、感度92%・特異度74%で再治療を予測した。

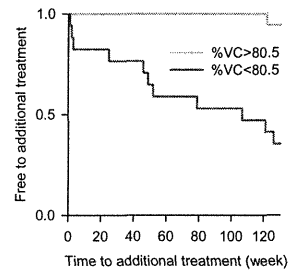


図3. 治療前%VCの追加治療までの治療期間の推移。%VC高値群(%VC>80.5)と低値群(%VC<80.5)の間で有意差(p=0.0001)がみられた。

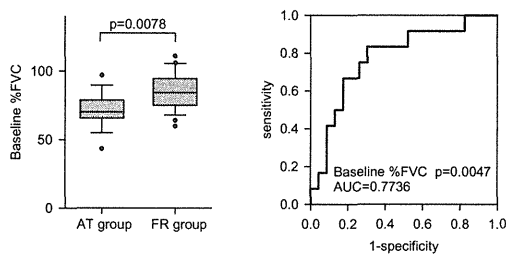


図4. 治療前%FVC. FR群(n=23)で、AT群(n=12)より有意に高く、基準値79.9%で、感度83%・特異度70%で再治療を予測した。

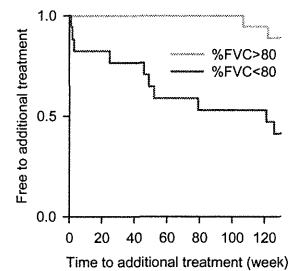


図5. 治療前%FVCの追加治療までの期間分析。%FVC高値群(%FVC>80)と低値群(%FVC<80)の間で有意差(p=0.0044)がみられた。

年齢、治療前 PaO<sub>2</sub>、奏効例・非奏効例、LDH について 35 例を 2 群にわけて層別解析を行っても有意差がかわりなくみられ、%VC は、これらの要因とは独立していることが示唆された。

また%FVC についても、同様の結果がみられた(図4、5)。

#### D. 考察

本研究は、GM-CSF 吸入治療を受けた肺胞蛋白症患者 35 例の前例の治療後の経過を 30 カ月間観察した初めての報告である。23 例が追加治療なく経過し、その重症度は、治療終了直後の重症度を維持しており、GM-CSF 吸入治療の効果が持続していることを示している。また治療前の肺活量が治療後の再治療の必要性との関連する可能性があることが示された。

肺胞蛋白症の標準治療である全肺洗浄は 1960 年代よりおこなわれている。全肺洗浄を受

けた 231 例の後向き研究では、本法は、臨床的に酸素化および肺機能の有意な改善がみられた。臨床効果の持続期間は中央値 15 カ月という報告がある。本研究での 30 カ月間の観察期間中の追加治療までの期間の中央値は 30 カ月あり、GM-CSF 吸入治療の効果の持続はは全肺洗浄と同等以上と考えられた。

GM-CSF 治療については皮下注射での米国の単一施設の検討では、25 例の登録例のうち 12 例が全肺洗浄を要したと報告されている。また米国の 12 例の GM-CSF 吸入治療研究では 11 例の奏効例のうち 5 例が再発(うち 4 例の再発までの期間は平均 6.3 カ月)している一方、2 例は完全に寛解したと報告されている。本研究の予後はこれに比較しうるものである。さらに本研究の GM-CSF 用量はこの米国の報告の GM-CSF 用量の半量である。

肺胞蛋白症は軽度の拘束性肺障害を示すとされる。本邦での疫学研究では肺活量は重症度分類5の患者以外は、ほぼ正常範囲内であった。本研究では%FVCの正常範囲(%FVC  $\geq$  80)を下回る例が17例あった。Seymourらによる皮下注治療を受けた14例の解析では、治療前の指標として、肺活量高値をGM-CSF治療の効果のマーカーのひとつとして示唆している。本研究では、肺活量は治療の奏効との相関はみられないが、追加治療の必要性と関連することが示された。

肺活量の低下の機序として2つの機序が考えられる。ひとつは肺内サーファクタント物質の貯留で、もうひとつが肺の線維化である。前者は、肺胞蛋白症患者における換気血流不均等の増加や肺活量と比べて不釣り合いに低下しているDLcoと関係がある可能性がある。この点に関して、SeymourはGM-CSF皮下注治療を受けた14例の治療前の血清SP-Aが、肺活量と相関することを示している。本研究においても、治療前後のSP-Aは肺活量と相関していたが、追加治療の必要性と関連があったのは治療後のSP-Aのみであった。サーファクタントの貯留は肺活量を低下させる可能性があるが、

肺胞内のクリアランスの改善に伴って容易に除去され、追加治療に関係するような肺組織の障害とは関連がない可能性がある。

もうひとつの要因である肺組織の線維化は、GM-CSF吸入治療や肺洗浄のあとも遷延する可能性がある。肺の線維化と肺胞蛋白症の関連については、酸素への暴露や肺洗浄の繰り返しなどが、線維化につながることを示唆されている。不可逆的な瘢痕化が肺胞蛋白症では稀であるが、肺胞蛋白症の患者中には、肺活量の低下し、予想以上に予後の悪い例が少数存在する。本研究では、実際に、FR群ではGM-CSF吸入によ

り%VCは85.9%から93.4%に改善したが、AT群では71.6%から74.2%とほぼ変わらなかった。この差は、%VCの低下の機序としてのサーファクタン物質の沈着と線維化の関与のバランスによる可能性がある。

今後、中等度に肺活量が障害されている肺胞蛋白症の患者のための新規治療方法を考える必要がある。GM-CSF吸入治療は、血清のGM-CSF抗体価を変化させない。しかし、気管支肺胞洗浄液中のGM-CSF抗体価は奏効例では減少する。これは肺胞内のクリアランスの改善による可能性が高い。将来の治療法として、GM-CSF吸入治療と肺洗浄の併用治療や全身的なGM-CSF抗体産生を減少させるためのリツキマブ投与との併用などが考えられる。

## E. 結論

本研究では、GM-CSF吸入治療を受けた肺胞蛋白症患者において、追加治療の必要性を予想する上で、肺活量が臨床的に有用である可能性があることが示された。本研究は肺胞蛋白症患者の生活の質と治療の改善に貢献するものと考える。

## F. 健康危険情報

本研究は、平成21年度報告書に記載のGM-CSF吸入を受けた患者の観察研究であり、GM-CSF吸入に関する健康危険情報は平成21年度報告書ならびに関連の参考文献に記載している。30か月での経過観察で重篤な遅発性の有害事象はみられなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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. *Respir Med* 106:284 – 293, 2012.
2. Nei T, Urano S, Motoi N, Takizawa J, Kaneko C, Kanazawa H, Tazawa R, Nakagaki K, Akagawa KS, Akasaka K, Ichiwata T, Azuma A, Nakata K. IgM-type GM-CSF autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 302:L959-64, 2012.
3. 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*. 39:777 – 780, 2012.
4. Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, Satake M. Runx1 Deficiency in CD4+ T Cells Causes Fatal Autoimmune Inflammatory Lung Disease Due to Spontaneous Hyperactivation of Cells. *J Immunol*. 188:5408-20, 2012.
5. Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T, Ohkouchi S, Ebina M, Miki M, Nakata K, Nukiwa T. Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation of granulocyte/ macrophage-colony stimulating factor. *Intern Med*. 51(13):1737-42, 2012.
6. 田澤立之. 肺胞蛋白症. *呼吸と循環*, 60(4): 363-368. 2012.
2. 学会発表
1. Ryushi Tazawa, Toru Arai, Toshinori Takada, Yasunori Kasahara, Yoshiko Tsuchihashi, Takahito Nei, Masayuki Hojo, Hideaki Nakayama, Masanori Yokoba, Shinya Ohkouchi, Haruyuki Ishii, Ryosuke Eda, Yasuyuki Nasuhara, Masahito Ebina, Akira Masanori, Etsuro Yamaguchi, Yoshikazu Inoue, Koh Nakata (PAP Branch, Japanese Rare Lung Disease Consortium, Japan) .Clinical Factors of Pulmonary Alveolar Proteinosis and Recurrence after Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Inhalation Therapy. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 English Mini-Symposium 2012 年 4 月 21 日 (土)
2. R. Tazawa, K. Nakata. Meet the Professor Seminar, [MP615] GM-CSF INHALATION AS A LESS INVASIVE



TREATMENT FOR PULMONARY  
ALVEOLAR PROTEINOSIS American  
Thoracic Society International  
Conference, Tuesday, May 22, 2012, 12:00  
PM - 1:00 PM, Room 258-260 (South  
Building, Mezzanine), Moscone Center,  
San Francisco.

3. R. Tazawa, T. Arai, T. Takada, Y. Kasahara,  
Y. Tsuchihashi, T. Nei, M. Hojo, H.  
Nakayama, M. Yokoba, S. Ohkouchi, H.  
Ishii, R. Eda, Y. Nasuhara, M. Ebina, M.  
Akira, E. Yamaguchi, Y. Inoue, K. Nakata.  
Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP)  
And Inhaled Granulocyte-Macrophage  
Colony Stimulating Factor (GM-CSF)  
Therapy--Clinical Features Predicting  
Recurrence. Am J Respir Crit Care Med  
185:2012:A5794

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
特記すべきことなし
2. 実用新案登録  
特記すべきことなし
3. その他  
特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

本邦における続発性肺胞蛋白症の予後解析に関する研究

研究分担者 石井晴之 杏林大学医学部第一内科学

研究要旨

続発性肺胞蛋白症(SPAP)の予後を解析するため、以前の横断的研究症例の追跡調査と新規登録症例を検討した。調査対象となった SPAP は 47 例、SPAP 診断時の平均年齢 48 歳、男女比 1.4、基礎疾患は血液疾患 40 例、自己免疫性疾患 5 例、そして抗酸菌感染症 2 例であった。SPAP 診断後の中間生存期間は 12 ヶ月で、2 年累積生存率は 41% で、死亡例 25 例のうち 13 例が基礎疾患の悪化を、9 例が SPAP による呼吸不全の悪化をみとめていた。基礎疾患に対し移植治療を行った 8 例では 6 例に SPAP の改善をみとめたが、5 例に移植関連死がみられていた。SPAP の予後は不良で基礎疾患のコントロールは必須だが、治療方針の適応は今後の課題として重要である。

A. 研究目的

本邦における続発性肺胞蛋白症(secondary pulmonary alveolar proteinosis: SPAP)の疫学調査として症例集積をすすめてきた。その横断的研究の結果として臨床的特徴を明らかにしてきたが、続発性肺胞蛋白症の生存例に関しては調査後の臨床経過が不明で本疾患の明らかな予後を解析するための情報は十分ではない。そのため以前に横断的調査を行った時点で生存していた SPAP 症例を再調査し、本疾患の臨床経過をより詳細に検討することを目的とした。

B. 研究方法

抗 GM-CSF 自己抗体陰性かつ基礎疾患を有する肺胞蛋白症を続発性肺胞蛋白症(SPAP)と定義し、本研究班にて全国調査で登録したものうち、以前の横断的研究にて生存例であった症例を対象に retrospective chart study を行った。また新たに SPAP と診断された症例も横断的研究として臨床情報（臨床背景、画像所見、

血清マーカー、肺機能所見）を収集して、SPAP の臨床的特徴を再度評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)」を遵守して実施され、杏林大学医学部倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

今年度までに本研究班で登録された抗 GM-CSF 自己抗体陰性の肺胞蛋白症は 56 例である。そのうち基礎疾患をみとめない分類不能型が 7 例みられ、SPAP は 49 例であった。この 49 例中、十分な臨床情報が得られているものは 47 例を対象に調査を行った。この対象 47 例のうち、以前の横断的調査で生存中であり今回再調査が可能であったのが 8 例、そして今年度の新規登録が 3 例であった。

まず新規登録した 3 例を提示する。1 例目は 61 歳男性で IgG4 関連疾患に合併した SPAP で

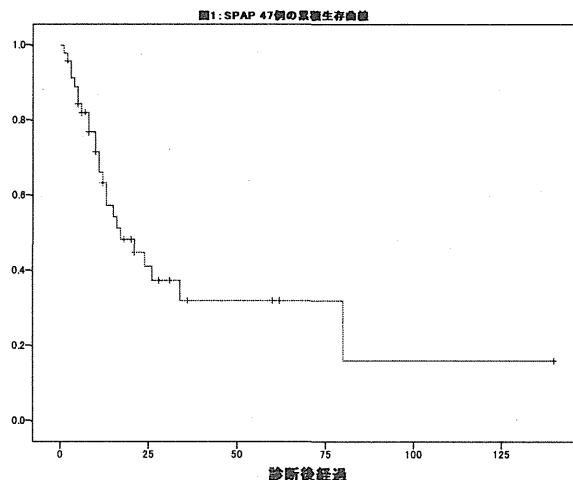
ある。その後 IgG4 関連疾患に ANCA 関連血管炎も併発した。急性腎不全に対しステロイド治療をされたが SPAP は一度区域気管支洗浄されているが 12 ヶ月増悪なく経過中である。

2 例目は 59 歳の女性で皮膚筋炎(CADM)に合併した SPAP で、ステロイドおよび免疫抑制薬で CADM の治療をされているが SPAP は画像上やや悪化あり 7 ヶ月経過中である。3 例目は 57 歳の男性で骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome:MDS)に続発した SPAP である。MDS は refractory anemia であったが輸血依存性になり悪化傾向だが SPAP は増悪なく経過している。また今回、再調査が可能であったのは MDS に合併した 8 例の SPAP であったが 4 例は死亡していた。

本邦の SPAP47 例の基礎疾患は、40 例が血液疾患、5 例が自己免疫性疾患、そして 2 例が抗酸菌感染症であった。血液疾患 40 例では MDS が 29 例と最も多い。SPAP 診断時の平均年齢は 48 歳で男女比は 28/19 とやや男性に多い。

調査対象となった 47 例のうち、25 例が死亡しており SPAP 診断後の中間生存期間は 12 ヶ月、1 年累積生存率 63%、2 年累積生存率は 41%であった (図 1)。

死亡例 25 例において 13 例(52%)が基礎疾患の悪化、そして 9 例(36%)で SPAP の悪化をみとめていた。また基礎疾患も SPAP の悪化もみられていた症例は 5 例(20%)であった。それに対し本調査時の生存者 22 例では、基礎疾患の悪化は 2 例(9%)のみ、SPAP の悪化も 2 例(9%)のみであった。本邦の SPAP47 例のうち、8 例に基礎疾患に対する移植治療が行われた。その 8 例中 3 例は移植後 6 カ月以上にわたり基礎疾患も SPAP もコントロールされ生存しているが、5 例は移植後の合併症 (3 例感染症、2 例 GVHD) にて死亡している。しかし移植治療による SPAP の奏功性は 8 例中 6 例(75%)にみられていた。他 2 例は移植後早期に敗血症を合併して死



亡したため評価不能であった。

#### D. 考察

2 年前の横断的調査研究にて収集した臨床情報を update して再評価した。横断的研究にて SPAP 生存例の長期的な予後は不明で累積生存率で調整していたが、今回 8 例の臨床経過の情報および新たな 3 例の症例追加により前回よりもより詳細な検討ができた。

まず図 1 に示した Kaplan-Meier 生存曲線であるが、今回の再調査にて 2 年以内の生存率の低下が急峻となった。2 年累積生存率は 46% から 41% となり、SPAP がより予後不良な疾患であることが明確となった。次に死亡例 25 例の詳細な検討を行ったが、52% の SPAP 症例で基礎疾患の悪化がみられていた事が明らかとなった。生存中で基礎疾患がコントロールされていないのは、わずか 9% の症例のみであり SPAP の診療上、基礎疾患のコントロールが重要であることが示唆される。しかし死亡例の中には基礎疾患の悪化なく SPAP のみ悪化する例が 36% にみられた。このような症例でも SPAP の治療として基礎疾患の治療を積極的に行っていくべきかどうかは今後の課題として重要である。

SPAP の治療として移植治療をおこなった症例 8 例では 5 例が移植関連死を呈しており、

SPAP が奏功しても予後の改善には繋がらなかった症例もあることは事実である。MDS を代表とした血液疾患の治療、特に移植治療に関しては適応年齢、ドナーの条件、そして呼吸状態などを今後より検討して SPAP の基礎疾患に対する治療方針を検討していく必要性が高まった。

## E. 結論

SPAP は基礎疾患も多彩であるため、雑多な疾患群である。その中で最も多い MDS においても SPAP の病因は不明のままである。今回、SPAP の再調査および追加調査を行った事で、SPAP の予後がより詳細に明らかとなった。SPAP 発症後の予後に基礎疾患のコントロールが重要であることが再認識されたが、SPAP という呼吸器障害を呈する病状での基礎疾患の治療方針を検討していく必要性が高まってきた。

## F. 健康危険情報

本研究で用いる試料は、既存の診療上で記載および保管されているものなので被験者の健康被害を起すものはない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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):777-80, 2012.
2. Saraya T, Yokoyama T, Ishii H, et al. A case of malignant peritoneal mesothelioma revealed with limitation of PET-CT in the

diagnosis of thoracic metastasis. *J*

*Thorac Dis* 2012;10.3978/j.issn.2072-1439.2012.08.19

3. Nakajima A, Saraya T, Takata S, Ishii H, Nakazato Y, Takei H, Takizawa H, Goto H. The saw-tooth sign as a clinical clue for intrathoracic central airway obstruction. *BMC Research Notes* 2012, 5:388
  4. Saraya T, Nakata K, Nakagaki K, Motoi N, Iihara K, Fujioka Y, Oka T, Kurai D, Wada H, Ishii H, Taguchi H, Kamiya S, Goto H. Identification of a mechanism for lung inflammation caused by *Mycoplasma pneumonia* using novel mouse model. *Result in Immunology* 2012; in press.
  5. Tsujimoto N, Saraya T, Kikuchi K, Takata S, Kurihara Y, Hiraoka S, Makino H, Yonetani S, Araki K, Ishii H, Takizawa H, Goto H. High resolution CT findings of patients with pulmonary nocardiosis. *J Thorac Dis* 2012 Nov 14. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.11.07
  6. Saitoh M, Takeda M, Gotoh K, Takeuchi F, Sekizuka T, Kuroda M, Mizuta K, Ryo A, Tanaka R, Ishii H, Takada H, Kozawa K, Yoshida A, Noda M, Okabe N, Kimura H. Molecular evolution of hemagglutinin (H) gene in measles virus genotype D3, D5, D9, and H1. *PLoS ONE* 7 (11):e50660. Doi:10.1371/journal.pone.050660.
- ### 2. 学会発表
1. 石井晴之、中田光、田澤立之、井上義一. 骨髄異形成症候群に合併した続発性肺胞蛋白症