

- A, Ryckman F, Trapnell BC.
Patient-derived GM-CSF Autoantibodies
Reproduce Pulmonary Alveolar
Proteinosis in Non-human Primates. *Am J Respir Crit Care Med.* 182(1):49-61, 2010
15. Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am J Respir Crit Care Med.* 181(5):427-8, 2010
16. 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 of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 181(12):1345-54, 2010
17. Urano S, Kaneko C, Nei T, Motoi N, Tazawa R, Watanabe M, Tomita M, Adachi T, Kanazawa H, Nakata K. A cell free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies. *J Immunol. Methods*, 360(1-2):141-8,2010
- 夫, 布施一郎, 中田光, 細胞プロセッシング室運営マニュアル, 青雲社, 2012, 18-31
2. 垣下榮三, (34 人略) 中田光, (72 人略) 吉矢和久. T. 肺胞タンパク症, 疾病と治療 I, 南江堂, 2010, 96
3. Trapnell BC, Nakata K, Kavuru M, Pulmonary Alveolar Proteinosis, Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 2010, 63, 1516-36
4. 安保徹, (18 人略) 中田光, (5 人略) 渡辺雅人. 病態のしくみがわかる免疫学. 8. 肺疾患 P.176-18. 株式会社 医学書院. 2010 年 10 月
5. 藤田次郎, 久保恵嗣, (69 人略) 中田光, (3 人略) 岸本卓巳. 間質性肺疾患 診療マニュアル. IV 間質性肺疾患の病態と治療マニュアル E. 肉芽腫形成性疾患・その他の間質性肺疾患 6, 肺胞蛋白症 (PAP) P.309-311. 株式会社 南江堂. 2010 年 10 月

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

著書

1. 井上典子, 梶昌美, 小神晴美, 渡辺真理, 関根優, 白山早起, 藤本陽子, 瀧澤淳, 牧口智

CHO 細胞由来 GM-CSF の特性について

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

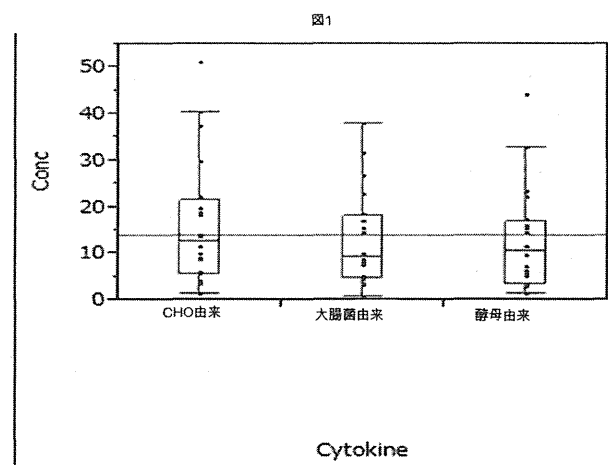
橋本淳史、伊藤祐子、田澤立之、中田 光

はじめに

新しい国産組み替え GM-CSF 製剤として CHO 細胞由来の GM-CSF を企業と共同開発中である。その性状を大腸菌由来及び酵母由来製剤と比較した。CHO 細胞由来 GM-CSF は分子量 1 万 5 千から、2 万 5 千にわたり、多様な糖鎖修飾を受けた蛋白である。患者 GM-CSF 自己抗体との結合量、avidity は、CHO 製剤が他の 2 者に比べて若干劣るが、MTT assay を指標とした TF-1 細胞に対する生残率の測定では CHO 製剤が低濃度において他の二者に比べて高かった。CHO 製剤の存在下では、TF-1 細胞は細胞死が抑制されていることが示唆された。

目的

自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入療法は、同疾患に対する非侵襲的治療として、全肺洗浄法に代わりうる新治療として期待されている。世界で入手しうる GM-CSF は、大腸菌由来組み替え GM-CSF と酵母由来組み替え GM-CSF であるが、どちらも我が国では未承認薬であり、吸入療法剤として使用するには、前臨床試験と治験を経なければならない。日本ケミカルリサーチ社は、同症の吸入療法剤として CHO 細胞由来 GM-CSF を開発し、前臨床試験用に田澤らに提供している。本研究は、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）「肺胞蛋白症の吸入治療のための新規 GM-CSF 製剤の非臨床試験に関する検討」に採択され、実用化に向けて in vitro の性能試験が開始された。



対象と方法

CHO 細胞由来 GM-CSF は、研究用試薬として日本ケミカルリサーチ社が試作したものを用いた。コントロールとして Amoytop 社の大腸菌由来ヒト組み替え GM-CSF (Molgramostigm)、Genzyme 社の酵母由来ヒト組み替え GM-CSF (Salgramostigm) を用いた。GM-CSF 自己抗体との結合をみるために ELISA 法を用いた。Avidity の測定に 8M urea 変性法を用いた。GM-CSF の生物活性を調べるために、GM-CSF 依存株 TF-1 細胞の増殖を MTT assay 法を用いて調べた。また、同細胞の細胞死を AnnexinV 蛍光抗体を用いて検出した。

結果

CHO 細胞由来 GM-CSF は、大腸菌由来、酵母由来 GM-CSF に比べて GM-CSF 自己抗体との結合が劣ることを 20 人の自己免疫性肺胞蛋白症患者血清を用いて確認した(図 1)。

図2

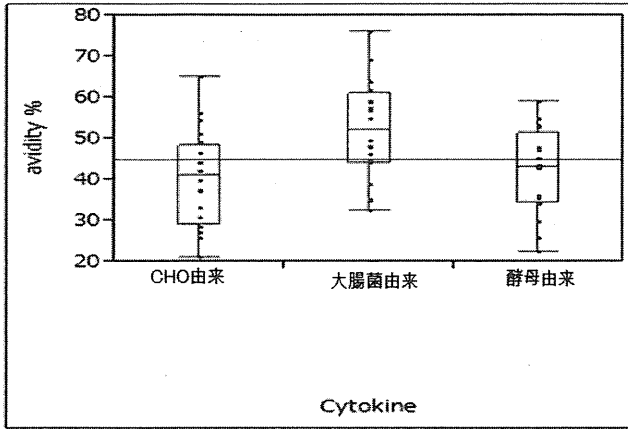


図4-1

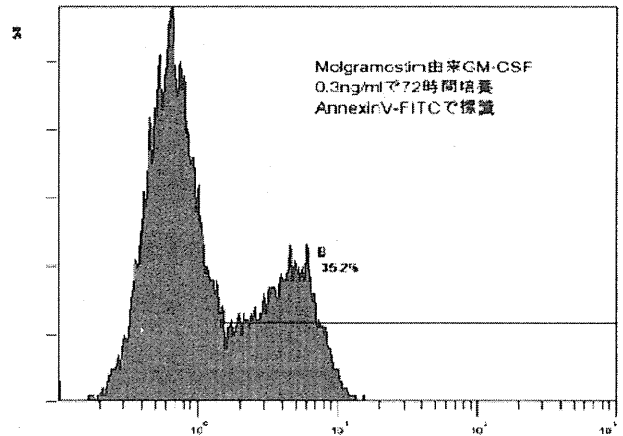


図3

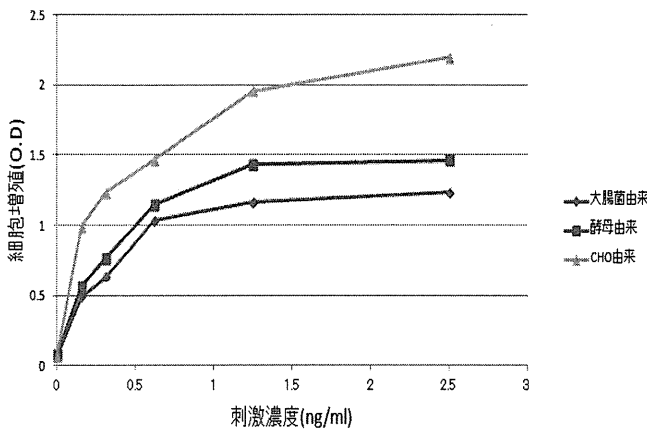


図4-2

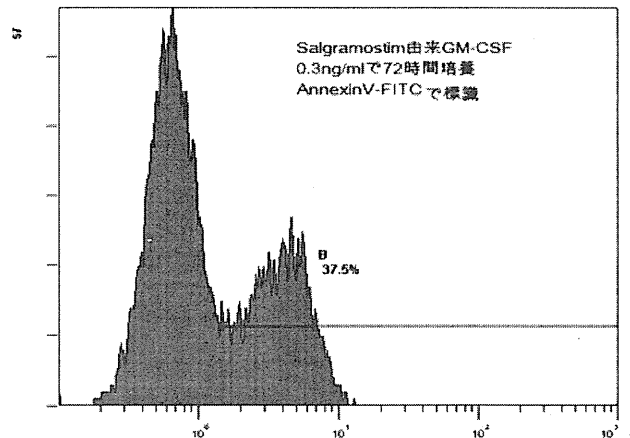
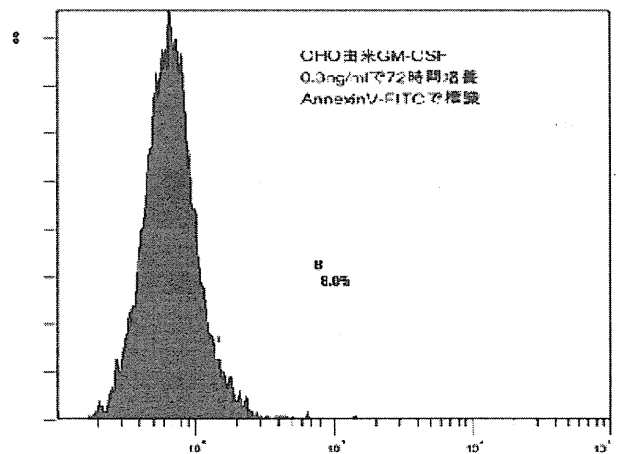


図4-3



また、同抗体との結合力を avidity index として測定すると、20人の血清でやはり低いことが判明した (図2)。

次に濃度 0、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5 ng/ml の範囲で TF-1 細胞の生残率を MTT assay で調べたところ、低濃度 (0-0.5ng/ml) において、CHO 細胞由来 GM-CSF は大腸菌由来及び酵母由来 GM-CSF よりも生存率が高いことがわかった (図3)。

また、この活性は、精製 GM-CSF 自己抗体 200 ng/ml の存在下で完全に抑制された。次に低濃度における細胞の生存を annexin V の発現を通じて調べたところ、0.3 ng/ml の存在下で培養した TF-1 細胞で、大腸菌由来 GM-CSF では 35.2%、酵母由来 GM-CSF では 37.5% である

のに対し、CHO 細胞由来 GM-CSF では、8.0% と低かった (図4-1、4-2、4-3)。

考案

GM-CSFは低濃度においては、細胞の生存をサポートし、高濃度においては細胞の増殖と分化を支持することがわかっている。今回低濃度のGM-CSFでTF-1細胞の生存にCHOが大腸菌由来、酵母由来のそれよりも有利に作用したのは、CHO由来GM-CSFにある糖鎖が他の2者に比べてより強い生存シグナルを与えるからだと思われる。

結論

CHO細胞由来GM-CSFは、低濃度においてTF-1細胞の生残率を保持する作用があることが示唆された。

謝辞

CHO細胞由来GM-CSFのご提供と情報の提供をしてくださった日本ケミカルリサーチ(株)研究本部 研究所 浅野正寛様、立花克彦様、西野勝哉様に感謝いたします。

健康危険情報

特記すべきことはありません。

研究発表

論文

1. 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.* 2012; 1:302(9)
2. Ohashi K, Sato A, Takada T, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39(3)
3. 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(2):284-93, 2012
4. 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.* 2012;51(13):1737-42
5. 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.* 2012 Jun 1;188(11):5408-20
6. Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase

- T, Suzuki K, Ogose A, Fuse I, Okuda K, Uoshima K, Nakata K, Yoshie H, Takagi R. A clinical study of alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption. *Bone*. 2012;50(5):1123-9
7. 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 pneumoniae* using a novel mouse model. *Results in Immunology* 1, 2011
 8. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 364:1596-1606, 2011
 9. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *European Respir. J*. 37:465-468, 2011
 10. Miyabayashi T, Kagamu H, Koshio J, Ichikawa K, Baba J, Watanabe S, Tanaka H, Tanaka J, Yoshizawa H, Nakata K, Narita I. Vaccination with CD133+ melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. *Cancer Immunol Immunother*, 60(11): 1597-1608, 2011
 11. Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Nakata K, Hebisawa A. Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med*. 184:741, 2011
 12. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, Yamamoto T, Hayashi T, Tagawa T, Nagayasu T, Kuribayashi F, Ariyoshi K, Nakata K, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J. Med. Genetics*, 2010
 13. Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Trapnell BC, Nakata K (corresponding author). High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and Mechanisms. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21:263-273, 2010
 14. 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 GM-CSF Autoantibodies
Reproduce Pulmonary Alveolar
Proteinosis in Non-human Primates. *Am J Respir Crit Care Med.* 182(1):49-61,
2010
15. Costabel U, Nakata K. Pulmonary
alveolar proteinosis associated with dust
inhalation: not secondary but
autoimmune? *Am J Respir Crit Care Med.*
181(5):427-8, 2010
16. 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 of Pulmonary Alveolar
Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.*
181(12):1345-54, 2010
17. Urano S, Kaneko C, Nei T, Motoi N,
Tazawa R, Watanabe M, Tomita M,
Adachi T, Kanazawa H, Nakata K. A
cell free assay to estimate the
neutralizing capacity of
granulocyte-macrophage
colony-stimulating factor autoantibodies.
J Immunol. Methods, 360(1-2):141-8,2010
- 夫, 布施一郎, 中田光, 細胞プロセッシング
室運営マニュアル, 青雲社, 2012, 18-31
2. 垣下榮三, (34 人略)中田光, (72 人略) 吉矢
和久. T. 肺胞タンパク症, 疾病と治療 I, 南
江堂, 2010, 96
3. Trapnell BC, Nakata K, Kavuru M,
Pulmonary Alveolar Proteinosis, Murray &
Nadel's Textbook of Respiratory Medicine,
2010, 63, 1516-36
4. 安保徹, (18 人略) 中田光, (5 人略) 渡辺雅
人. 病態のしくみがわかる免疫学. 8. 肺疾
患 P.176-18. 株式会社 医学書院. 2010 年
10 月
5. 藤田次郎, 久保恵嗣, (69 人略) 中田光, (3
人略) 岸本卓巳. 間質性肺疾患 診療マニ
ュアル. IV 間質性肺疾患の病態と治療マニ
ュアル E. 肉芽腫形成性疾患・その他の間質性
肺疾患 6, 肺胞蛋白症 (PAP) P.309-311. 株
式会社 南江堂. 2010 年 10 月

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

著書

1. 井上典子, 梶昌美, 小神晴美, 渡辺真理, 関
根優, 白山早起, 藤本陽子, 瀧澤淳, 牧口智

遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）における肺動静脈奇形に関する研究

1) 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻理学療法学講座

2) 秋田大学大学院医学系研究科循環器・呼吸器内科科学講座

塩谷隆信¹、佐竹将宏¹、佐藤一洋²、佐野正明²、三浦 肇²、
守田 亮²、浅野真理子²、奥田祐道²、小坂俊光²、渡邊博之²、伊藤 宏²

はじめに

遺伝性出血性末梢血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT、オスラー病）は、多臓器疾患であるために臨床症状が極めて多岐にわたり、患者は内科のみならず、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、歯科など極めて多くの科を初診する。さらに、合併する脳動静脈奇形あるいは、肺動静脈奇形の破裂により時に致死となることも稀ではない。本研究は、日本におけるオスラー病の発生頻度や罹病率について遺伝疫学的に検討を行ない、本疾患による致死合併症の予防、治療のための診療ガイドライン作成、日本においてオスラー病に関する診療ネットワークの構築をめざすものである。さらに、オスラー病に関する全国診療ネットワークの構築と運用により、これらの患者の QOL と ADL 向上を計るものである。

本研究の目的は、日本におけるオスラー病に合併する肺動静脈奇形（pulmonary arteriovenous malformation: PAVM）に関する全国アンケート調査を行ない、オスラー病における肺動静脈奇形の診療実態を明らかにすることを目的とする。次に、著者らの施設におけるオスラー病合併 PAVM の治療成績をまとめ、オスラー病合併 PAVM の治療に関して、その現状を明らかにすることを目的とする。

対象と方法

日本における遺伝性出血性末梢血管拡張症に合併する肺動静脈奇形（2010 年全国アンケート

調査結果）

1. 全国アンケート調査

全国アンケート調査は、日本呼吸器学会の許可を得て、日本呼吸器学会の指導医および専門医 4,409 名に対して、平成 21 年 7 月から平成 22 年 7 月の 1 年間に経験した肺動静脈奇形（PAVM: pulmonary arteriovenous malformation）および遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia）に合併する PAVM に関して、まず、第一次調査を行った。次に、第一次調査で返信があった指導医および専門医 338 名に関して、HHT および PAVM の詳細に関して第二次調査を行った。なお、調査にあたっては個人情報特定されないように倫理面で特に配慮を行った。

2. オスラー病合併肺動静脈奇形の治療に関する臨床的検討

2001 年から 2011 年までの秋田大学医学部呼吸器内科におけるオスラー病合併 PAVM にする治療を行った 9 症例に関して臨床的検討を行った。

結果

1. 第一次調査結果

2062 名から回答（回答率 46.8%）を得た。症例あり 338 名、なし 1724 名。症例数 522 例、HHT 合併 85 例（合併率 16.3%）、PAVM 単発 315 例（60.3%）、多発 162 例（31.0%）、家族性 PAVM 43 例。治療は経皮カテーテル塞栓術（コ

イル 179 例 (34.3%)、バルーン 3 例、その他 4 例)、外科手術 74 例 (14.2%)、経過観察 203 例 (38.9%) であった。

2. 第二次調査結果

第一次調査において回答があった 338 名に対して第二次アンケート調査を行なった結果、184 名 (回答率 54.4%) から回答を得た。

その結果、日本においては、PAVM 症例のうち約 25%が HHT に合併していた。HHT 合併 PAVM では性差はみられないが、HHT 非合併 PAVM では女性が多かった。HHT 合併 PAVM では約 80%で鼻出血が合併していた。PAVM に起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じていた。HHT 合併 PAVM は多発例が多く、その分布は HHT、HHT 非合併ともに下葉に多く分布していた。PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約 20%では外科的切除が行われていた。

3. オスラー病合併 PAVM の治療結果に関する臨床検討

2001 年から 2011 年までの秋田大学医学部呼吸器内科におけるオスラー病合併 PAVM にする塞栓術治療を行った 9 症例に関して臨床的な検討を行なった。その結果、末梢血管拡張などの合併部位は、鼻出血、舌、口唇などに多く、ほとんどの症例で複数部位の異常を認めた。合併症は小球性低色素性貧血、膿瘍が多かった。PAVM は 9 例中 8 例が多発例であり、平均 3.5 箇所あった。下葉に多発する傾向にあったが、治療の適否による PAVM の分布に違いはなかった。PAVM は 10 治療中 6 治療で残存するも、全例で息切れや PaO₂、A-aDO₂ シャント率が改善し、良好な治療効果が得られた。残存した PAVM が増大しなければ、自覚症状や合併症は出現しなかった。塞栓をした血管の再開通は 1 例のみであった。PAVM において、当院で採用した適応基準により行ったコイル塞栓術は低酸素血症や息切れの改善において有効であると考

えられた。呼吸困難感、息切れは 6 例で自覚していたが、その全例で改善または消失した。塞栓術後の長期予後は良好であるが、1 例でコイル塞栓後の血管の再開通を認めた。

考案

PAVM に関しては、HHT 患者とその家族 1,291 名を対象とした Letteboer らオランダグループの研究によると 343 名の HHT1 確定症例のうち、167 例 (48.7%) に PAVM が認められた。一方、HHT2 の 114 症例では PAVM は 6 例 (5.3%) に認められたのみであった。また、Sabbà らは、PAVM の頻度を HHT1 で 75%、HHT2 で 44%と報告している。さらに、Cottin らによる総説では、上記 Letteboer らの報告を含めた複数報告の総計として、PAVM は HHT1 では 662 症例中 325 例 (49%) に、HHT2 では 509 症例中 58 例 (11%) に確認できたとしている。

以上のように、PAVM は明らかに HHT1 において、HHT2 に比し圧倒的に頻度が高いといえる。一方、HHT1、HHT2 以外の HHT 症例では 60 例中 27 例 (45%) で PAMV が確認されたとの報告もあるが、*MADH4* 遺伝子変異に起因する若年性ポリポーシスと HHT の症例での PAVM 頻度に関しては不明である。

欧米では、PAVM は HHT 罹患者の少なくとも約 30~50%に発生するとされる。PAVM の発見理由は、HHT の全身検索 29.4%、偶発的な画像所見 15.1%、呼吸困難などの呼吸器症状 22.2%、中枢神経症状 13.5%となっている。PAVM が診断される年齢は平均 43±17 (10~79) 歳と報告されている。Kaplan-Meiyer 曲線で見ると、PAVM の診断は 20~75 歳の間で直線的に増加していく。PAVM に起因する脳膿瘍の発生頻度は PAVM ほど急峻ではないが年齢とともに緩やかに増加すると報告されている。

PAVM が HHT に合併する頻度は、欧米で

は 15～60%程度とばらつきがある。日本における少数例の報告では、2～31%程度の合併とされている。

HHT では PAVM は決してまれな合併症ではないため、HHT を診断または疑った際には必ず PAVM のスクリーニングを行うべきである。HHT では出生時には症状は認められず、年を経るごとに症状は顕在化することから、もし初診時に PAVM がなかった場合でも、5～10 年毎にスクリーニングを継続する必要がある。また、若年女性であれば、妊娠により体循環血液量・心拍出量が増加し PAVM が増悪することもある。そのため妊娠を予定した時期や、妊娠後にもスクリーニングをすべきとされている。

PAVM では、そのサイズが 2 cm 以上、流入動脈径が 3 mm 以上では低酸素血症のほか、脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳膿瘍、細菌性心筋炎など奇異性の塞栓症や膿瘍を起こしやすいと報告されている。また大咯血、血胸のような生命を脅かす出血合併症を起こすこともある。低酸素血症は短絡血量に依存しており、25～50% の症例で認められている。しかし、小さい PAVM は臨床症状を呈さないのが一般的であり、多くの症例が他の目的や健康診断での胸部 X 線検査施行時に胸部異常陰影として偶然に発見される。

このような合併症がない症例でも、約 25% の症例では徐々に PAVM の大きさが増し、一般的に、その速度は年間 0.3～2.0 mm の増大であるとされている。したがって適切な時期に治療できるようにするため、種々の画像診断法で PAVM を診断、経過を評価する必要がある。PAVM はその数から単発、多発、びまん性に分けられる。PAVM の 33～50% は多発性であるが、なかでも HHT に合併した PAVM では多発例が多い傾向にある。Bosher らは単発性の 36%、多発性の 57% に HHT を合併していたと報告している。PAVM の分布の特徴は下葉に

多いことである。65% が下葉にみられ、残りは両側上葉、右中葉、舌区に同じ頻度で見られる。また病巣の多くは肺の末梢側にあり、臓側胸膜と近接している。約半数の例では胸膜近くの病変のため、異常血管の存在する部位の胸壁上から、収縮期または持続性血管雑音を聴取されることもある。この雑音は深吸気時に血流量が増加するため増強することが知られている。PAVM は、胸部 X 線写真上、濃度均一、境界明瞭な円形あるいは楕円形で輪郭が分葉状の腫瘤影として観察される。その形状は貨幣状陰影からひょうたん型、多房状までさまざまである。下肺野に多く、多発症例では肺野にびまん性の小粒状影や肺炎様の淡い陰影として認めることも多い。まれではあるが多発性毛細血管拡張型と分類されるタイプでは著明な低酸素血症を伴うが、胸部 X 線では異常を明らかに指摘できない場合もある。

典型的にはこのような腫瘤影に両肺門部付近より連続する、拡張した流入・流出血管からなる帯状陰影が観察できるが、複数の流入動脈と流出静脈を有する病巣では辺縁が不明瞭で、網状の陰影となることがある。周囲肺への出血や無肺を合併した際には病巣が隠される。

X 線透視では PAVM に拍動がみられ Valsalva 手技で胸腔内圧が上昇すると陰影は縮小、Muller 手技で胸腔内圧が低下すると陰影は拡大することも診断の参考となる。確定診断のためには輸出入血管の存在を明らかにすることであり、その同定のため、胸部 CT や肺血管造影検査は必須である。

CT は簡便に行える検査であり、単純 CT でも、PAVM は円形または楕円形で輪郭が分葉状の均一な濃度の腫瘤影として認められる。連続スライス画面を慎重に読影していくと本症に特徴的な、拡張した流入・流出血管によるペアの索状陰影を観察できる。さらに、造影まで行うと腫瘤と流入動脈と流出静脈が同程度に造影さ

れることで診断が確実となる。末梢肺の病巣は流入・流出血管が同定しやすく診断も容易であるが、肺門側の病巣では流入・流出血管が短いため診断が難しいことがある。

最近では、multi-detector-row CT (MDCT)を用いた3次元CT(3DCT)で明確な血管構造を把握することができるようになり、比較的侵襲的な血管造影検査なしでPAVMを診断することができる。

PAVMのスクリーニングには胸部X線写真が有用であるが、可視できないほどに小さい病変も含めたスクリーニングには経胸壁のコントラスト心エコーが有用である。一方、確定診断には流入動脈と流出静脈の確認が必要で、CTや肺動脈造影により診断が確定する。血管構築の評価には血管造影とともに3DCTも利用される。シャントの確認とシャント率の測定には核医学検査が有用である。

流入血管数に関しては、Whiteらは単純に1本の流入肺動脈と流出肺静脈が吻合するsimple typeと、それぞれ2本以上の流入肺動脈、流出肺静脈を有するcomplex typeの2種類に分類している。この分類はカテーテル塞栓術の方法を決定するに際し有用である。

また、PAVMの一部には大循環系からの動脈が流入することもあることも報告されている。

秋田大学医学部呼吸器内科でのHHTに合併したPAVMの特徴は、9症例中8症例が多発で、complex typeが流出入血管を確認できた25個のPAVM中8個であった。分布もこれまでの報告と同様、下葉にその半数を認めていた。

MRIでもPAVMを検出することができる。しかし、MRIは空間解像力や時間分解能でCTに劣っており、小さい病変は検出できないことも多い。そのため現在のところCT以上の有用性はないとされる。ただ、本症におけるMRIの役割は病変の検出よりも、他の検査で検出した病変の質的診断に有用性があるとされる。最近

では、息止め下での3次元MR angiographyでは肺動静脈を明瞭に描出することが可能となり、多方向からのMIP(maximum intensity projection)画像により、流入動脈、流出静脈の同定とその走行、数、サイズの評価や介在する異常血管との関連を評価することもできる。診断においては、CTでほぼ確定的な所見が得られることが多いが、流入動脈と流出静脈の数や介在するため、やはり肺動脈造影による微細な複数の関与血管の評価が必須である。PAVMの診断法として、カラードプラエコー検査の有用性が注目されている。ただし病変が胸膜に接するか、もしくは近い位置にあることが、描出の条件となる。その特徴的所見としては、病変内の血流の乱流、流入血管・流出血管の描出とその流速測定が可能であることなどである。本疾患は頻度的にも末梢肺野に存在することが多く、カラードプラエコー検査のよい適応になることが多いと考えられる。

また、経胸壁でのコントラスト心エコーを用いて肺内シャントのスクリーニングを行うことの有用性も報告されている。従来のCTや血管造影などに比べると、感度および安全性において有用と報告されている。

1970年代より肺動静脈奇形pulmonary arteriovenous malformation (PAVM)に対するカテーテル手技を用いた肺動脈塞栓術の報告が散見されるようになった。1988年にWhiteらがPAVMに対する肺動脈塞栓術にするまとまった報告をしてからは、肺動脈塞栓術が第1選択の治療法となった。PAVMは動静脈シャントであり短絡部位手前の流入動脈にコイルを留置するのが基本である。コイルはMR対応型のコイルを使用する。短絡部位直前の動脈径より20~30%程度大きい径の035型コイルでフレームを形成する。その後径の小さなコイルをフレームに絡ませながら留置していく。カテーテルが安定せず、コイルを押し出した際にカテー

テルが押し戻されることが危惧される場合や、コイルが体循環系に迷入する心配があれば、マイクロカテーテルを用いて回収可能な IDC などのマイクロコイルでフレームを作るようにする。マイクロコイルを最初に留置する場合、バルーンカテーテルで血流コントロールするのは危険である。血流遮断を解除後にコイル迷入の可能性があるのである。

区域レベルか肺葉レベルでの造影で PAVM が描出されないことを確認して塞栓術を終了する。PAVM にわずかなゆっくりとした血流が残存しても多くは時間とともに血流はなくなることが多いので終了して問題ない。流入動脈径の大きな PAVM (8 mm 以上) では体循環系へのコイル迷入の危険性が増加する。流入動脈にコイルを置く十分な距離がない場合は、瘤 (venous sac) 内にコイルを留置する。また、流入動脈が複数ある場合に、瘤内塞栓をしてから短絡部位も含めてコイル留置する方法もある。ただし、使用するコイルが多くなる欠点はある。最初のコイルを留置する際は両側の頸動脈を軽くおさえてもらい、PAVM をすり抜けたコイルが脳動脈にいかないようにする。塞栓術後に胸痛がみられることがあるが、保存的に対処する。

一般的に、PAVM に対する肺動脈塞栓術の初期成績は 98~100%と良好であり、奇異性塞栓の予防のみならず低酸素血症の改善も期待できる。25%前後で再開通が起るといわれ、画像などでの経過観察は必要である。画像での評価は造影剤を使わない MDCT で十分である。十分な塞栓であれば MDCT 上 PAVM の消失がみられる。瘤内塞栓を行った場合は流入動脈・流出静脈径の縮小で判断される。また、HHT 患者の約半数は多発病変であり、未治療の PAVM の増大傾向の有無の確認も必要である。治療後半年から 1 年前後で、治療直後と比較して酸素飽和度が 2~3%低下るか動脈血酸素分圧が 5~10 mmHg 低下した場合も再開通が疑われる。

再開通が確認されれば、再度肺動脈塞栓術で治療可能である。びまん性 PAVM は区域以上の領域全体にわたって大小の PAVM が存在する状態である。高度の低酸素血症と奇異性塞栓による脳障害の合併頻度が高い。塞栓術の目的は奇異性塞栓の予防に限定され、低酸素血症の改善は期待できない。

PAVM にはいろいろな合併症が生じる。第 1 の合併症である低酸素血症は右-左シャントによって生じ、約 60%程度の PAVM 患者では運動時の呼吸困難感を認めるといわれている。低酸素血症の症状は右-左シャントが 20~30%を超えると出現するが、症状は病変の大きさに相関し、時間の経過とともに病変が拡大するため徐々に症状が顕著となってくる。また、病巣は下葉に多いため、低酸素血症は立位で増悪する傾向がある。慢性肺疾患と比べ、シャントによる低酸素血症では酸素を投与しても効果的な酸素分圧の上昇が得られにくいことも特徴である。

第 2 の合併症は肺毛細血管のフィルター機能の欠如による奇異性の塞栓症および膿瘍である。PAVM の 1/3 の症例の頭部 CT で陳旧性梗塞の所見がみられる。また 30~50%の患者に一過性脳虚血発作などの脳血管のアクシデント、5~14%に脳膿瘍が報告されている。脳膿瘍は 41%の死亡率と報告されている。

第 3 の合併症である出血に関しては、咯血が HHT の約 5~10%にみられる。また、8%に血胸を生じる。一般的に出血の頻度は高くないが、大きな病巣からの気管支や胸腔への出血は致命的となるため重要である。血胸を生じた患者の 1/3 は妊婦であることから、循環血液量の増加と心拍出量の増加が PAVM の破裂に影響すると考えられている。

このような合併症がある一方、シャント量が少ない例では症状がなく、PAVM 合併症例の約 28%は無症状であるといわれる。そのため検診などで胸部異常陰影として発見されることも少

なくない。無症状の小さな PAVM は経過観察でよいかもしれない。しかし PAVM は大きくなるに従ってシャント量が増加し、致死合併症をきたしやすくなるため、できるかぎり早期の治療が必要である。無症状検診発見例でも Muri の報告では経過観察した 50 例のうち 7 例で PAVM が破裂しており、重篤な合併症を防ぐためにも、症状の有無にかかわらず治療適応が必要である。PAVM の治療適応についてのコンセンサスはまだ確立されていない。しかしながら、病巣のサイズや場所にかかわらず、少なくともすでに低酸素血症による種々の症状、塞栓症、膿瘍、肺出血などの合併症のある例は成人、小児にかかわらず治療の適応である。

また、PAVM では上述のとおり、合併症が高頻度にみられることより、自覚症状がなくても合併症の予防のため治療適応となることがある。低酸素血症に関しては単一病変の場合は 2 cm を超えると出現する。さらに、異常血管の直径が 2~3 cm 以上の症例や、流入動脈径が 3 mm 以上の症例では、TIA や脳梗塞、脳膿瘍を生じる危険性が増大する。そのため、このような場合は PAVM に対し早期に治療が望まれる。White らも PAVM の流入血管径が 3 mm 以上の患者の 30~40% に中枢神経系の合併がみられることから、流入血管径 3 mm 以上がカテーテル塞栓術の適応と報告している。

無症状時の治療適応に関しては、PAVM のサイズを用いるものと、流入血管径を用いるものの報告があるが、我々の検討では PAVM サイズと流入血管は強い相関をもっており、これまで報告された PAVM 2cm と流入動脈径 3 mm とはほぼ同義であり、どちらを用いてもよいと考えられる。25% 前後の PAVM 症例では経年的に大きさが増大するとされており、年間 0.3~2.0 mm 増大するため、増大時は早めの治療も考慮すべきである。

妊婦の場合は、プロゲステロンによる静脈拡張

作用や、妊娠に伴う体循環血液量・心拍出量の増加から、リスクの高い状態と考えられている。妊婦でも塞栓術の安全性は報告されているが、妊娠可能な女性では妊娠前に早期の治療を考慮すべきである。妊婦の場合は、プロゲステロンによる静脈拡張作用や、妊娠に伴う体循環血液量・心拍出量の増加から、リスクの高い状態と考えられている。妊婦でも塞栓術の安全性は報告されているが、妊娠可能な女性では妊娠前に早期の治療を考慮すべきである。小児においては、呼吸困難や運動耐容能障害、発育障害、チアノーゼ、バチ指などの合併症を認めない場合の治療適応は症例毎に検討すべきとされている。

近年、非侵襲的なカテーテル塞栓術の進歩もあり重篤な合併症を予防する意味で、さらにサイズの小さい病変に対しても重篤な合併症の予防のため積極的な治療を考慮すべきとの意見も散見される。しかしながら、多発例で一方を塞栓した後に残存 PAVM が増大した例も報告されている。この原因として最も血管抵抗の低かった大きな PAVM を塞栓した結果、それまで同部を流れていた血流が、その次に血管抵抗の低い残存 PAVM に容量負荷をかけ、PAVM を増大させる可能性が考えられている。そのため、治療時期の決定は慎重に行うべきであると考えられる。また、肝病変などによる左-右シャント合併例などでは PAVM に対する塞栓術後に肺高血圧が発症したという報告もあり、左-右シャント合併症例でも治療の適否は慎重に決めるべきである。

カテーテル塞栓術が本症の治療として行われるようになる以前は、外科的切除が唯一の治療法であった。縮小手術として部分切除、瘻切除、喀出術、血管吻合術などが行われてきた。本症に対する外科手術の安全性はほぼ確立しており、現在でも単発性で中枢に近く、巨大な PAVM の場合や流入動脈径がかなり太い場合などで血

流が速いと考えられるものはカテーテル塞栓術が容易でないことがあり、手術療法の適応もあると考えられている。特に 6 cm を超える巨大な肺動静脈奇形や流入動脈が 10 mm より太い場合は塞栓術の困難さと塞栓物質の異常血管からの流出の危険性が高くなる。しかし、外科的切除術では、周囲の正常肺組織も合わせて切除することになり肺機能も低下することから、多発性または再発の PAVM には対応できない。さらに肺の約 1/3 を占める多発性病変例では、手術後に残存病変の増大が報告されている。そのため、現在では PAVM に対する治療はカテーテル塞栓術がとってかわり、外科的手術は、上述のような特殊な病変や、大出血に対し緊急にカテーテル塞栓術ができない場合などに限られて行われている。

肺動静脈塞栓術は 1978 年に Taylor らが初めて報告したもので、その有用性が確立されてきており、現在では、カテーテル塞栓術が第 1 選択となっている。カテーテル塞栓術は、特に、心機能、肝機能などが不良で手術非適応の症例には唯一の治療法となる。また、多発の症例では最も大きい病変から順に塞栓を行って、CT などで経過を観察し、小病変の増大や再発が認められれば、再度塞栓術を施行することが可能である。

カテーテル塞栓術では、塞栓物質は PAVM の直前の流入血管に留置するのが原則だが、サイズの大きな high flow type や流入動脈が短い病巣では血管瘤内の塞栓術が報告されている。しかし、壁の薄い PAVM は破裂につながり危険であるとの報告もあり、適応は慎重に検討すべきである。流入動脈を完全に塞栓できれば、PAVM は消失する。Remy らはカテーテル塞栓術を施行した症例の CT による検討を行い、長期間経過観察できた 46 病変中、31 病変 (67%) は急速に縮小したあと消失し、13 病変 (28%) は急速に縮小したものの確認できる程

度に残存し、2 病変 (4%) は大きさに変化がなかったと報告している。また、カテーテル塞栓術の低酸素血症に対する短期的な治療効果に関しては非常に良好な成績が報告されている。

Faughnan らの PAVM に対するカテーテル塞栓術による治療成績、合併症をまとめた成績では、塞栓術後の再開通の報告が 15% あり、残存 PAVM の増大の報告が 18% 報告されている。ただし、治療に伴う合併症は少なかったと報告されており、治療の効果および安全性は確立されていた。それは小児においても成人と同等と考えられている。さらに、多発例では適応をどうしたらよいか、また行わなかった場合と比べ長期的な効果はどうかなど明らかにされていない点も残っている。多発例に関しては以前の報告でも、酸素化能の改善に関して塞栓術が有効とする報告と、有意な改善を認めないとする報告がある。我々の施設では、多発例でも流入動脈径が 3 mm に満たなかった PAVM は塞栓を行わず経過観察をしているが、そのような症例についても低酸素血症の改善において劣ってはいないと考えられている。また、神経系合併症リスクに対しては多発例でも低下が期待できると報告されている。PAVM の塞栓術に伴う重篤な合併症としては、肺梗塞などがあげられる。逸脱は塞栓術の 1~2% とわずかであるが、重篤な後遺症を残しうするため、デバイスの選択や手技においては細心の注意を払うべきである。カテーテル塞栓術においては、動静脈の正確な径の測定、適切なコイルの選択、技術の熟練などが求められるため、可能な限り専門施設での治療が望まれる。

合併症などで著明な症状を呈する割合は 26~33% と報告されており、従来、本症は決して予後のよい疾患とは言い難かった。しかし、カテーテル塞栓術の確立など治療技術の向上によって長期予後は著明に改善してきている。とはいっても経過のなかで、塞栓術後の再開通、気

管支動脈と肺動脈吻合部での血流変化、再喀血、新たな病変の出現や肺動静脈奇形の増大なども起こりうると報告されている。このことから、経過観察には 1~2 mm スライス MDCT を用い、塞栓術後は 6~12 カ月、以降 3 年毎に経過を評価する必要がある。もし、治療しない PAVM の場合でも経過観察が必要である。1~5 年後毎の CT が勧められるが、被曝にも考慮し、その間隔は症例毎で検討すべきである。そもそも HHT では出生時には症状は認められず、年を経るごとに症状は顕在化し、16 歳で約 70% が症候性となり、40 歳では 90% を超えるようになる。したがって、特に若年者では経年的な変化も考慮して長期的に経過をみていく必要がある。

本研究における HHT 合併 PAVM に関する全国アンケート調査結果では、日本においては、PAVM 症例のうち約 25% が HHT に合併している。HHT 合併 PAVM では性差はみられないが、HHT 非合併 PAVM では女性が多い。HHT 合併 PAVM では約 80% で鼻出血が合併する。PAVM に起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じる。HHT 合併 PAVM は多発例が多く、その分布は HHT、HHT 非合併ともに下葉に多く分布する。PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約 20% では外科的切除が行われている。

HHT 合併 PAVM は多発例が多く下葉に多発する傾向にある。PAVM 治療の第一選択は血管塞栓術であり、塞栓術により、息切れ、PaO₂、A-aDO₂、シャント率の改善がみられた。長期予後は、1 例でコイル塞栓後の血管の再開通を認められた。

結論

日本においては、PAVM 症例のうち約 25% が HHT に合併している。HHT 合併 PAVM では性差はみられないが、HHT 非合併 PAVM では女

性が多い。HHT 合併 PAVM では約 80% で鼻出血が合併する。PAVM に起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じる。HHT 合併 PAVM は多発例が多く、その分布は HHT、HHT 非合併ともに下葉に多く分布する。PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約 20% では外科的切除が行われている。

HHT 合併 PAVM は多発例が多く下葉に多発する傾向にある。PAVM 治療の第一選択は血管塞栓術であり、塞栓術により、息切れ、PaO₂、A-aDO₂、シャント率の改善がみられた。長期予後は、1 例でコイル塞栓後の血管の再開通を認められた。

謝辞

本研究は、平成 24 年度厚生労働省科学研究補助金難治性疾患克服研究事業『「肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、オスラー病」に関する調査研究』（課題番号 H24—難治等—一般—035）により行なわれたものである。

参考文献

1. Rendu H. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz des Hôpitaux*. 1896; 1322-3.
2. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901; 7: 333-7.
3. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*. 1907; 2: 160-2.
4. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, et al. Hereditary haemorrhagic

- telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Lancet*. 2003; 362: 1490-4.
5. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000; 91(1): 66-7.
 6. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet*. 2006; 43(2): 97-110. Epub 2005 May 6.
 7. Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, et al. Genotype phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2006; 43(4): 371-7. Epub 2005 Sep 9.
 8. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). *Respiration*. 2007; 74(4): 361-78.
 9. Sabbà C, Pasculli G, Lenato GM, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(6): 1149-57.
 10. Letteboer TG, Mager HJ, Snijder RJ, et al. Genotype phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A(21): 2733-9.
 11. Shovlin CL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia : Pathology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* (2010), doi: 10.1016/j.bre.2010.07.001
 12. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia). *GRJ Gene Reviews Japan*. <http://grj.umin.jp>
 13. 塩谷隆信, 金澤知博. オスラー病—遺伝性出血性末梢血管拡張症—. *呼吸*. 1989; 8(7): 702-12.
 14. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mut*. 2002; 19: 140-8.
 15. Cottin V, Chinet T, Lavole A, et al. Pulmonary arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. A series of 126 patients. *Medicine*. 2007; 86(1): 1-17.
 16. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(9): 994-1000.
 17. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2009.
 18. Taylor BG, Cockerill EM, Manfredi F, et al. Therapeutic embolization of the pulmonary artery in pulmonary arteriovenous fistula. *Am J Med*. 1978 ; 54 : 360-5.
 19. White RI, Lynch-Nyhan A, Terry P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and longterm outcome of embolotherapy. *Radiology*. 1988; 169: 663-9.
 20. Faughman ME, Lui YW, Wirth JA, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and

prognosis. *Chest*. 2000; 117: 31-8.

21. Haitjema T, Disch F, Overtoom TT, et al. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med*. 1995; 99(5): 519-24.

自己免疫性肺胞蛋白症の長期経過や治療と 血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度との関連

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

山口悦郎、高橋 歩

はじめに

自己免疫性肺胞蛋白症患者の経過と血清抗 GM-CSF 抗体濃度の関連については、これまでに GM-CSF 吸入療法の影響を検討した報告は認めるものの、長期の経過と抗体濃度との関連について検討した報告はない。

対象と方法

当科に2年以上通院している自己免疫性肺胞蛋白症患者11名を対象として、様々な時点における血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度を測定し、経過や治療、種々の指標との関連について検討した。

評価検討項目は、血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度、A-aDO₂、PaO₂、%VC、%DLCO、KL-6、胸部 CT 所見（左右上中下計6肺野の病変の広がり）をスコア化して合計、スコア:0=所見なし、1=5%未満、2=5~24%、3=25~49%、4=50~74%、5=75%以上）とした。

対象症例は当科初診時9歳~71歳の自己免疫性肺胞蛋白症患者で男性6名、女性5名、GM-CSF IgG抗体濃度はいずれも高値であった。初診時、PaO₂は42.2~88.0 Torr、A-aDO₂ 18.4~64.3 Torr、%VC 26.0~94.4%、%DLCO 40.8~87.3%、KL-6 304~9,000U/ml、CTスコア 17~30点、経過観察期間は2年~9年であった。

血清の抗 GM-CSF IgG 抗体濃度は、中田らの方法にならい、GM-CSF (Amoytop)をプレートに固相→洗浄→ブロッキング→洗浄→3000倍希釈した血清の添加→洗浄→ビオチン標識抗ヒト IgG 抗体の添加→洗浄→ストレプトアビジン-HRP の添加→洗浄→基質添加→発色→停止

という操作による ELISA により測定した。さらに、プレートに非特異的に IgG が吸着することによる見かけ上の吸光度の上昇を排除するために、GM-CSF をコーティングしないプレートでも吸光度を測定し、コーティングしたプレートの吸光度より差し引いて評価した。単位は抗体濃度の高い患者血清をプールし、その10,000倍希釈液の濃度を1 AU (arbitrary unit、人為単位)とした。

結果

APAP 患者の病態の安定化に伴い、血清抗 GM-CSF IgG 濃度も安定し、漸減していく傾向が認められた。全肺洗浄、GM-CSF 吸入療法、血漿交換療法後には必ずしも抗体濃度は低下しなかったが、抗 CD20 抗体である Rituximab を投与した1例において、投与中に抗体濃度は明らかに低下した。全肺洗浄や GM-CSF 吸入期間、その他評価に影響を与える期間を除いて、KL-6 と抗体濃度の関連を検討したところ、両者間に正の相関が認められ、KL-6 が全体的な APAP の病変の広がりを反映すると仮定すると、抗体濃度もそれと並行した変化を示した。

考案

病態が改善している症例においては、血清抗 GM-CSF 抗体産生は低下傾向にあった。その意味で抗体濃度の経過は自己免疫性肺胞蛋白症の病勢と関連していると考えられた。

病態が安定している患者のその後の経過を予測する上で、血清抗 GM-CSF IgG 抗体濃度を適宜測定することは有意義であると考えられた。

結論

GM-CSF IgG 抗体濃度は APAP の経過の指標となる可能性がある。

参考文献

1. Bonfield TL, et al. Clin Immunol 2002; 105: 342-50.
2. Tazawa R, et al. Am J RespirCrit Care Med 2005; 171: 1142-49.
3. Tazawa R, et al. Am J RespirCrit Care Med 2010; 181: 1345-54.

Surfactant protein C (SP-C)遺伝子変異の有無と血清バイオマーカーの関連についての研究

東京医科大学第一内科（呼吸器内科）

瀬戸口靖弘

はじめに

SP-Cは、分子量3.5kDaの肺サーファクタントを構成する疎水性の蛋白質である。SP-Cは、肺胞II型上皮細胞内でSurfactant protein-B(SP-B)やATP-binding cassette transporter-A3(ABC-A3)とともに肺サーファクタントの生成分泌に関わる。中でもSP-C遺伝子変異は、家族性間質性肺炎や孤発性の小児間質性肺疾患に同定され、成人発症の孤発性間質性肺炎いわゆる特発性間質性肺炎には全く存在しないことを報告してきた。特に小児間質性肺疾患は、ほとんどが生後半年以内であり、成人発症間質性肺炎のように胸部X線写真や胸部CTで特徴的な間質性肺炎画像は呈さず、画像だけで間質性肺炎や肺胞蛋白症などの間質性肺疾患とそれ以外の肺疾患との鑑別が極めて困難である。

現在、間質性肺炎の血清バイオマーカーとしてKL-6, SP-A, SP-Dが臨床の場で使用可能となっており画像とこれらのバイオマーカーを用いると間質性肺疾患と他疾患との鑑別は比較的容易になった。しかし、SP-C遺伝子変異を有する遺伝性間質性肺炎は、遺伝子解析を行うまで診断できない。

また、SP-Cは、SP-B同様分泌蛋白であるが脂溶性であるため、現在、間質性肺炎のバイオマーカーとして用いられているKL-6やSP-A, SP-DのようにSP-CやSP-B自体を血清中で測定することは不可能である。この様な状況の中、SP-C遺伝子変異を遺伝子解析する前にスクリーニング可能なバイオマーカーを探索するために臨床の場で利用可能な血清KL-6や

SP-DでSP-C遺伝子変異の有無で変動があるのか調べた。

方法

成人発症間質性肺炎80例、小児発症間質性肺炎47例についてSP-C遺伝子解析と血清中KL-6, SP-Dを経時的に測定し、初診時の値と経過中最大値をSP-C遺伝子変異有り無しで比較検討した。診断は、臨床経過、画像および血清マーカー、病理検体において3項目以上を満たすものを間質性肺疾患とした。本研究は、東京医科大学倫理委員会承認（承認番号1122）を受け実施した。

結果と考察

SP-C遺伝子変異は、成人発症間質性肺炎に於いて9%(全例 家族性間質性肺炎)、小児発症間質性肺疾患においては、40%(家族性間質性肺炎11%、孤発性間質性肺炎89%)に認めた。血清KL-6の値：成人発症間質性肺炎では、初診時と経過中の最大値においてSP-C遺伝子変異の有無で統計学的な有意差は認めなかった。小児間質性肺疾患では、成人発症間質性肺炎同様、SP-C遺伝子変異の有無によってKL-6の統計学的な有意差は認めず、遺伝子変異を有する症例に於いても高い傾向はなかった。血清SP-Dの値：成人発症間質性肺炎では、初診時において統計学的な有意差をもってSP-C遺伝子変異を有する症例で高値を示した(342.7 ± 85.7 vs 189.1 ± 20.7 ng/ml, $p=0.048$)。

一方、小児発症間質性肺疾患では、SP-C遺伝子変異を有する症例が初診時に於いても経過中

においても統計学的有意差を持って高値を示した(初診時:1000.1±258.8 ng/mL, p<0.001; 経過中:2056.4±297.2±70.0 ng/mL, p<0.01)。これらの結果から成人発症においても小児発症に於いても血清 SP-D が高値であることが SP-C 遺伝子変異の可能性を示唆するバイオマーカーとなり得ると考えられる。SP-C 遺伝子変異の可能性が高い SP-D の値の検討については、もう少しデータの蓄積が必要である。また、SP-C 遺伝子変異を有する症例において何故 SP-D が高値を示すのかについてはいくつかの可能性が考えられる。(1) SP-C 遺伝子変異を有する間質性肺炎が、そうでない間質性肺炎に比較して肺胞腔内の肺胞上皮の剥離が強く SP-D の基底膜から間質血管への透過性が強い。(2) 小児の場合、肺胞の形成過程が継続しているため、II 型肺胞上皮細胞からの SP-D 分泌が強い。(3) SP-C 遺伝子変異により生成された変異 SP-C 前駆蛋白が蓄積することにより細胞内シグナルにより SP-D の転写或いは分泌シグナルへの影響がでてくる。この様にいろんな可能性が出てくるがこれらについては基礎研究の結果を待たねばならない。

結論

血清 SP-D の値が SP-C 遺伝性間質性肺炎のスクリーニングバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

参考文献

1. Y. Setoguchi, et al. Clinical Characteristics Of Interstitial Pneumonia With Mutation Of The Surfactant Protein C Gene. Am J Crit Care Med 185:A5176, 2012
2. QA. Al-Salmi; et al. Serum KL-6 and Surfactant Proteins A and D in Pediatric Interstitial Lung Disease. Chest 127:403-407, 2005