

本邦における自己免疫性肺胞蛋白症に対する 全肺洗浄に関する第二次アンケート調査

東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科

一和多俊男

はじめに

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り、1967 年に Ramirez-R¹⁾ が massive pulmonary lavage method を報告した。1970 年代には WLL 中の低酸素血症を防止するため、Rogers らは degassing をせずに洗浄液を注入する方法²⁾ と volume controlled lavage method³⁾ を報告し、また Altose ら⁴⁾ は Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) を使用する WLL を報告した。しかし、今日においても PAP 症例が少ないため、標準的な WLL 方法が確立していないのが現状である。

我々は PAP に対する WLL 方法の指針を作成する目的で、2011 年 1 月に第一次アンケート調査を行ったが各施設で 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ためには、より詳細な情報が必要と判断し第二次アンケート調査を施行した。第二次アンケート調査は、

- 1) WLL の現状と WLL が施行された患者背景
- 2) WLL 施行判断基準、禁忌、合併症、ECMO 使用基準
- 3) WLL 普及と拠点医療機関の確立
- 4) WLL 方法の指針の作成

を目的に施行した。

対象と方法

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⁵⁾ 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。

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 (図 1)。

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 (図 2)。

③ WLL 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

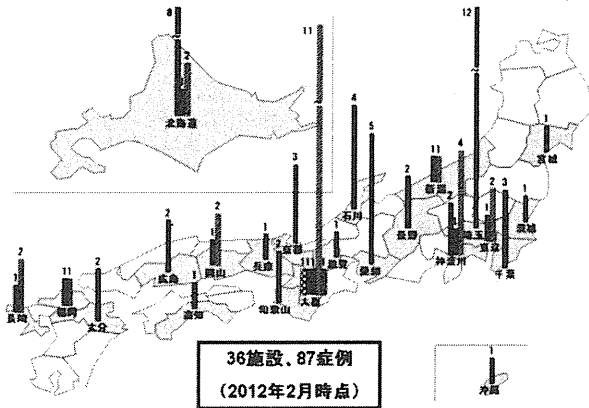


図1 全国のWLL 施行医療機関と症例数

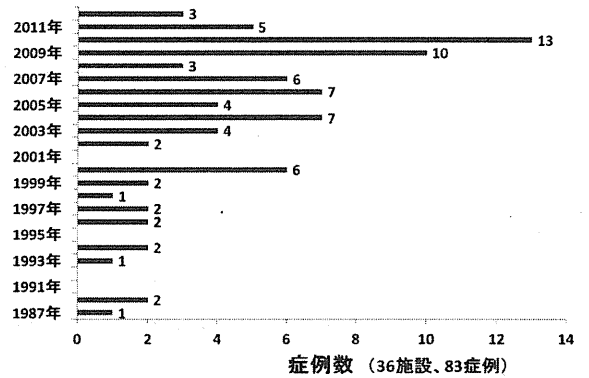


図2 年度別WLL 施行症例数

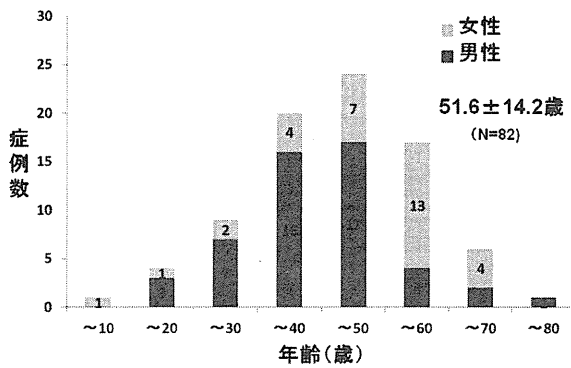


図3 症例の年齢と性別

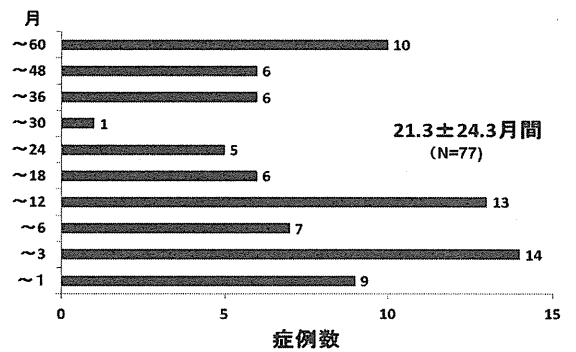


図4 発症(診断)からWLL 施行までの期間

れていたが40歳台が最も多く、31~60歳台が74.4%を占め、平均年齢は51.6±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(図3)。

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±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(図4)。

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±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を施行していたが、5施設は観察期間を考慮せずにWLLが施行されていた(図5)。

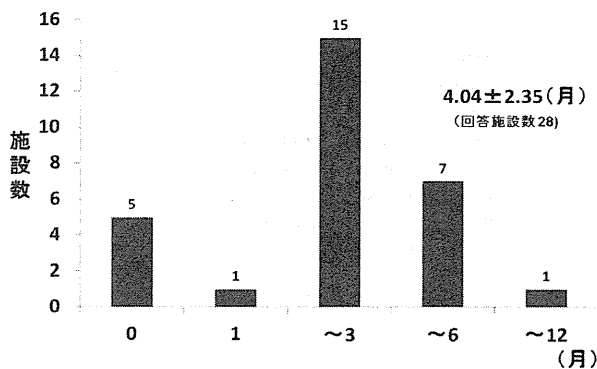


図5 観察期間

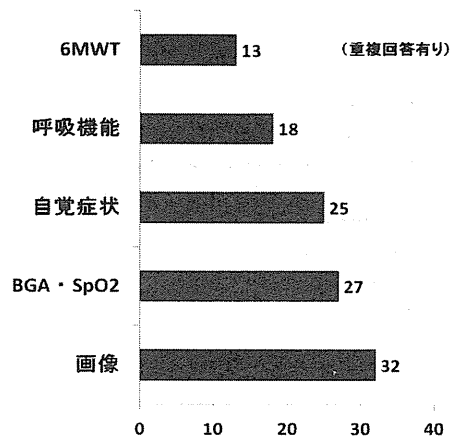


図6 WLL 施行判断

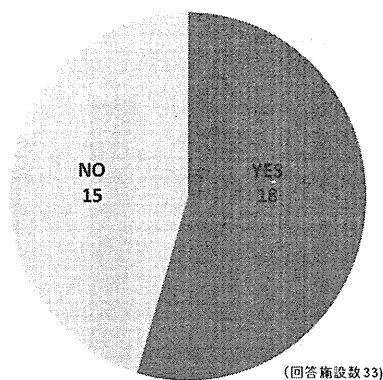


図7 患者がWLLを希望した場合に施行する施設

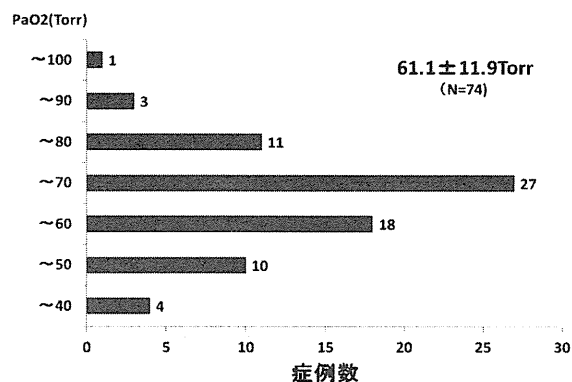


図8 WLL 施行前の PaO₂

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 PaO₂・%VC・%DLco

WLL 施行判断基準としては画像所見が最も多く、次いで PaO₂ (SpO₂)、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 (図6)。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 (図7)。

大気下 PaO₂ は 74 症例中 27 症例 (36.5%)

が 60~70Torr で最も多く、平均 PaO₂ は 61.1 ± 11.9Torr 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、PaO₂ が 60Torr 以下の症例は 72 症例中 32 症例 (43.2%) を占めていた (図8)。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 ± 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 (図9)。%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 ± 20.9% で

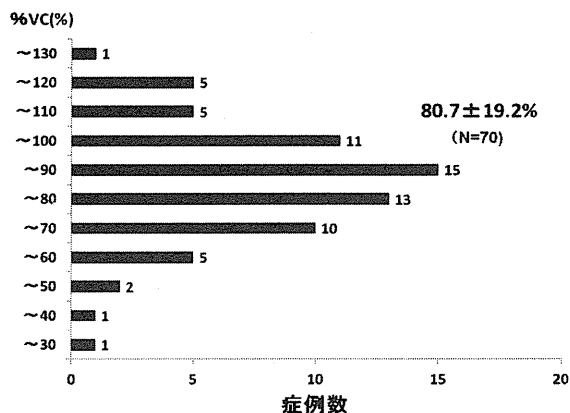


図9 WLL 施行前の%VC

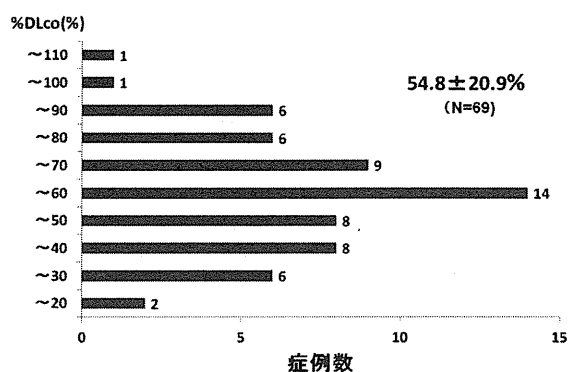


図10 WLL 施行前の%DLco

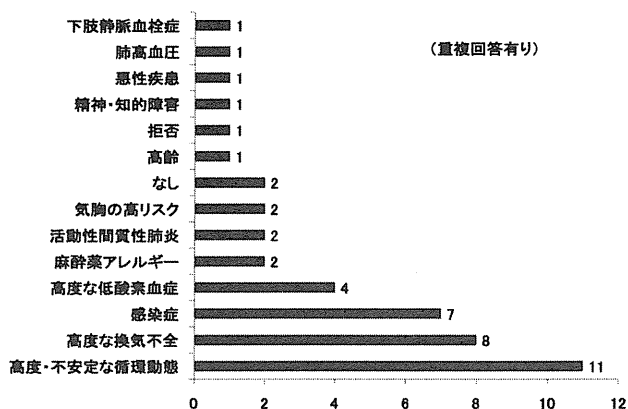


図11 WLL の禁忌

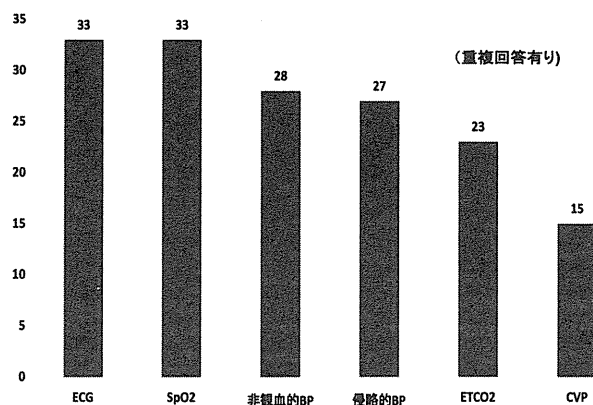


図12 WLL 中のモニタリング

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 (図10)。

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 (図11)。

③WLL 中のモニタリングと合併症

全 33 施設で心電図と SpO₂ がモニタリングされ、非侵襲的の血圧測定は 28 施設、侵襲的の血圧測

定は 27 施設、呼気終末二酸化炭素 (ETco₂) は 23 施設、中心静脈圧 (CVP) は 15 施設で測定されていた (図12)。

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 (図13)。

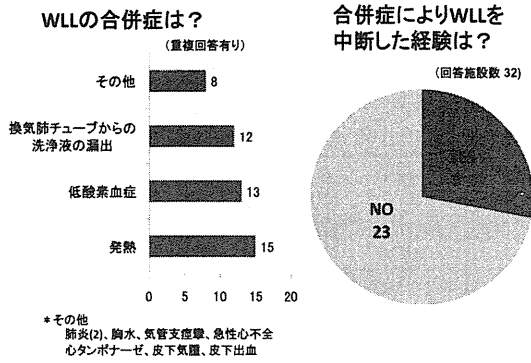


図13 WLL中およびWLL後の合併症

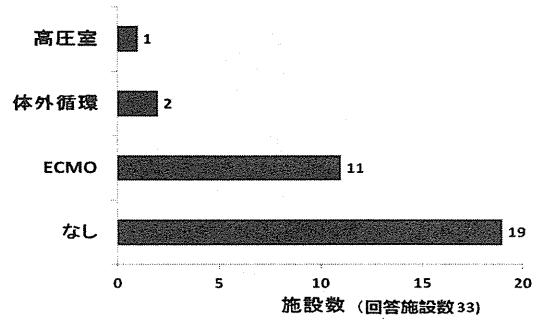


図14 酸素化装置

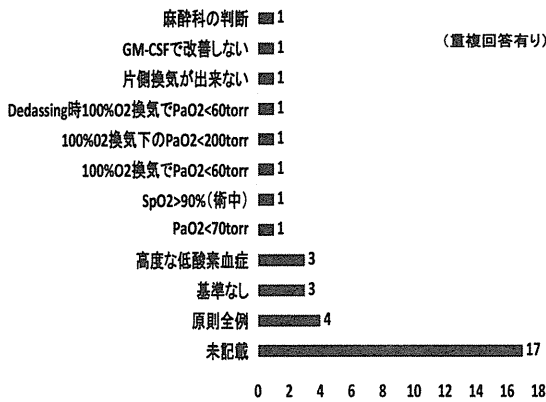


図15 ECMO使用基準

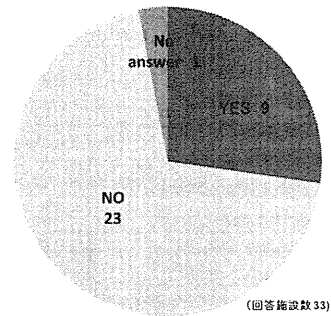


図16 WLLガイドラインが作成されればWLLが施行出来ますか？

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(図14)。

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、その3施設とも高度な低酸素血症との回答であり、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

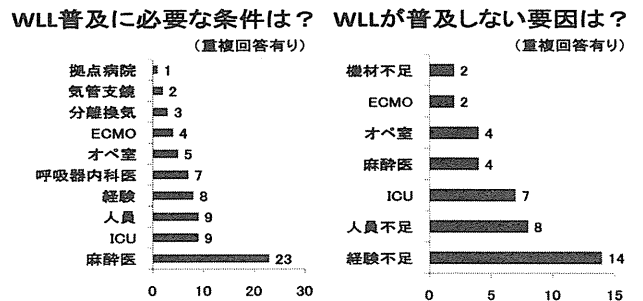


図17 WLL施行条件と障害

たが、施設によって数値基準が異なっていた(図15)。

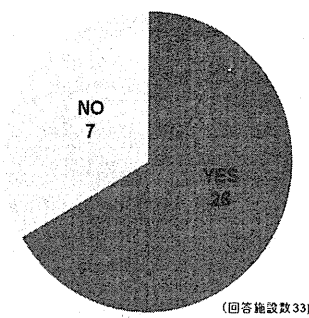


図 18 WLL を施行するためには施設基準が必要ですか？

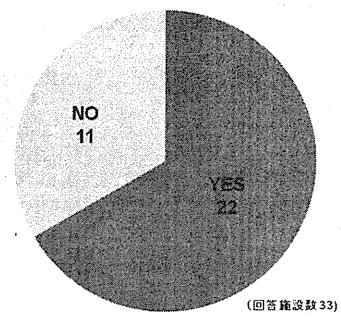


図 19 WLL 施行の拠点病院になれますか？

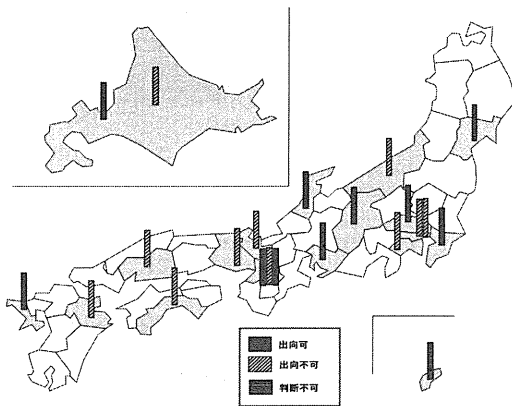


図 20 相談や出向して指導可能な拠点候補施設

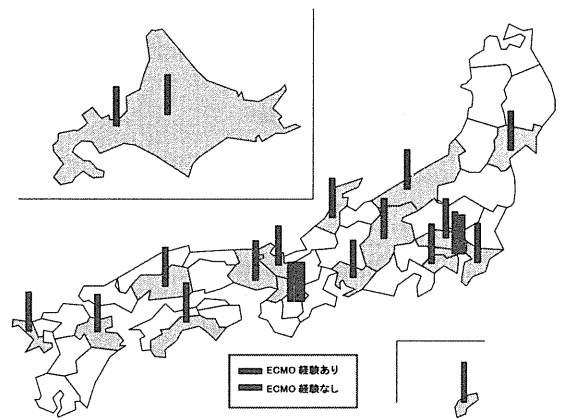


図 21 ECMO 使用経験がある拠点候補施設

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 (図 16)。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 (図 17)。

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、

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。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 (図 17)。

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 (図 18)。“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 (図 19)。

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(図 20)。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 (図 21)。

考案

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 ± 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 ± 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 ± 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

重症度	1	2	3	4	5
症状	無	有	不問		
PaO ₂ * (Torr)	PaO ₂ ≥ 70		70 > PaO ₂ ≥ 60	60 > PaO ₂ ≥ 50	50 > PaO ₂
治療方針	経過観察		去痰剤 対症療法	区域洗浄、全肺洗浄 あるいは試験的治療	
	長期酸素療法				

* PaO₂ : 室内気吸入下、安静臥位。

** 経過観察: 重症度、症状、肺機能、画像検査、血清マーカー等
続発性肺胞蛋白症では原疾患の治療で肺胞蛋白症が改善する事がある。

図 22 重症度に応じた肺胞蛋白症の治療

期間が考慮されていなかった。

WLL の適応基準は、Ioachimescu OC ら⁶⁾ は a)日常生活が支障をきたす呼吸困難、b)大気下の PaO₂ < 60 Torr、c)生理学的シャント率 > 10~12% とし、Michaud ら⁷⁾ は、a)高度な呼吸困難、b) PaO₂ < 65 Torr、c) AaDO₂ ≥ 40 mmHg または生理学的シャント率 > 10~12% と報告し、本研究班における検討 (図 22) においても PaO₂ < 70 Torr で WLL を考慮する目安とし、呼吸困難と PaO₂ 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 PaO₂ (大気下) は平均 PaO₂ 61.1 ± 11.9 Torr であり、74 症例中 17 症例 (23.0%) が PaO₂ > 70 mmHg であった。PaO₂ < 70 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 ± 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 ± 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、PaO₂ (SpO₂)・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⁷⁾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いが、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、安全に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⁸⁾は両側肺100% O₂換気時のPaO₂が100mmHg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ECMOがより多く使用されていた。

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SpO₂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(ETco₂)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。経験不足をWLL方法の指針で解消しても、他の障害因子により普及しないことが予測され、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が施行できない。”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、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。しかし、WLL方法の指針の作成は必要であり、WLL拠点医療機関候補の医師による検討会を開催して、各医療機関の意見交換を行って作成する予定である。

WLL施設基準は33施設中26施設(78.8%)が必要で、33施設中22施設(66.7%)が“拠点医療機関になれる。”との回答であった。経験以外に、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のが、WLLの普及に最も有効と考えられた。また、WLLの拠点病院となる回答した医療機関において、22施設中10施設(45.5%)が出向して手伝えることが可能と回答し、22施設中8施設(36.4%)がECMOの使用経験があるとの回答であった。

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。

謝辞

アンケート調査にご協力頂いた全国 33 医療機関の先生方に深謝します。

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, Tantom 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, Kavuru 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.

血液疾患を基礎疾患としない続発性肺胞蛋白症の解析

- 1) 東北大学医学系研究科呼吸器内科学講座
- 2) 東北大学病院呼吸器内科
- 3) 新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター
海老名雅仁¹、久田 修²、大河内真也、田澤立之³

はじめに

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⁽¹⁾。

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。

対象と方法

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。

結果

1. 症例呈示

症例 1 は 63 歳女性 (図 1)。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

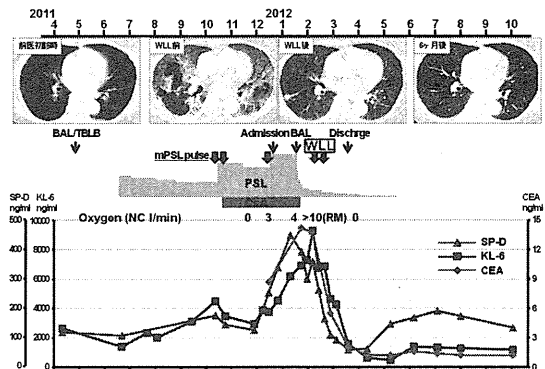


図 1 症例 1 の臨床経過

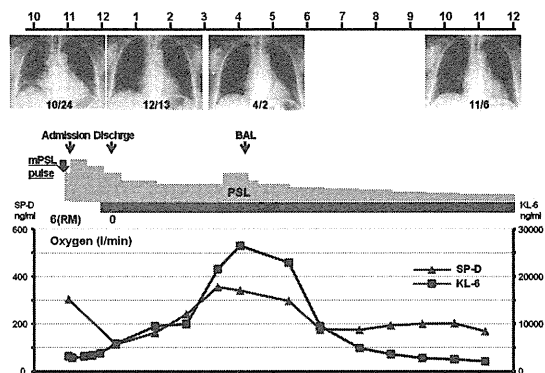
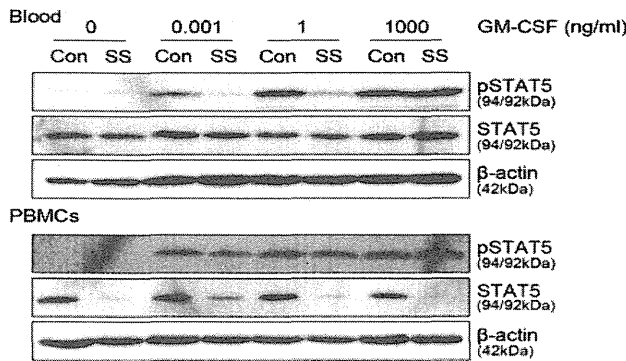


図 2 症例 2 の臨床経過

療されたが、重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 (図 2)。初期診断は

A. Case 1



B. Case 2

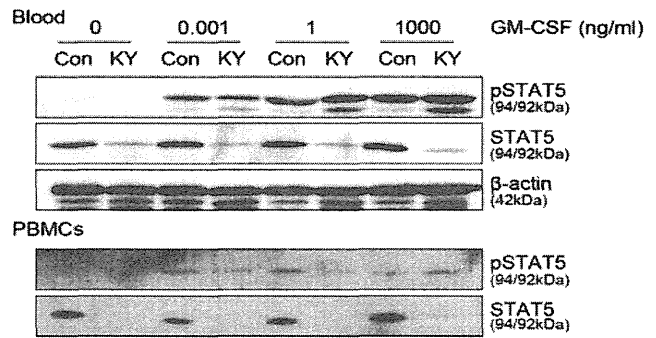


図3 STAT5のリン酸化

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（図 3-A）。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（図 4）。

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（図 3-B）。また、増殖阻害実験にお

Serum

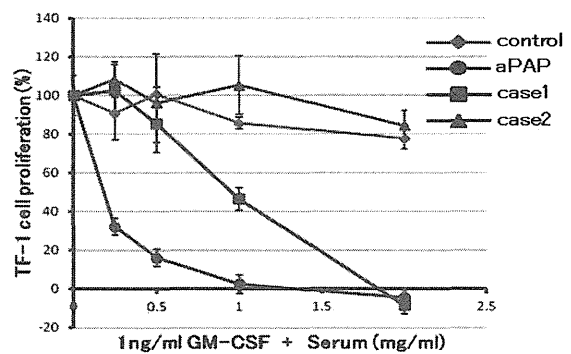


図4 血清による TF-1 細胞の増殖阻害

いても、血清に阻害因子を認めなかった。

考察

1. 症例 1

PAP の大規模コホートの解析では、APAP の 26%⁽²⁾、54%⁽³⁾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⁽⁴⁾。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⁽⁴⁾。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⁽¹⁾。皮膚筋炎への合併例も知られているが⁽⁶⁾、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⁽⁶⁾。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 の一亜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。

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。

参考文献

1. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichihata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J*2011 Feb;37(2):465-8.
2. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichihata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*2008 Apr 1;177(7):752-62.
3. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar

proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med* 2011 Dec;105(12):1908-16.

- 4 . Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Mar 1;181(5):427-8.
- 5 . Samuels MP, Warner JO. Pulmonary alveolar lipoproteinosis complicating juvenile dermatomyositis. *Thorax* 1988 Nov;43(11):939-40.
- 6 . Dirksen U, Hattenhorst U, Schneider P, Schrotten H, Gobel U, Bocking A, Muller KM, Murray R, Burdach S. Defective expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 receptor common beta chain in children with acute myeloid leukemia associated with respiratory failure. *Blood* 1998 Aug 15;92(4):1097-103.

先天性間質性肺疾患の診断に関する研究

北海道大学病院周産母子センター

長 和俊、秋元琢真、盛一享徳、兼次洋介、森岡圭太

はじめに

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。II型肺胞上皮細胞の異常としては、surfactant protein (SP)-B欠損症¹⁾、SP-C異常症²⁾、ATP-binding cassette transporter A3 (ABCA3)異常症³⁾が知られており、肺胞マクロファージの異常として、GM-CSF受容体 (GM-CSF-R)の異常が報告されている⁴⁾。また、原因となる遺伝子異常は未だ不明であるが、低ガンマグロブリン血症を伴う先天性肺胞蛋白症が存在し、原因としてGM-CSF-R以外の異常による肺胞マクロファージの成熟異常が想定されている⁵⁾。さらには、Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1)の異常がCPAPに類似した症状を呈することが報告されており⁶⁾、Alveolar Capillary Displasia / Malalignment of Pulmonary Vein (ACD/MPV)、Pulmonary Interstitial Glycogenosis、Telomerase 関連遺伝子の異常による肺線維症、GATA2 遺伝子異常による Monocytopenia and Mycobacterial infection (MonoMAC) Syndrome も先天性間質性肺疾患に含まれる可能性がある。

現在のところ、先天性間質性肺疾患の定義、診断基準は定まっていない。発生頻度が低いこと、原因が多岐にわたること、新生児期に発症すると急速に重篤な呼吸不全に陥ることが多く診断を目的としたHR-CT、気管支肺胞洗浄 (BAL)、肺生検などの検査を行うことが困難であること、診断補助となる遺伝子検査を行える施設が少ないことなどから、診断が困難である。

本研究の目的は、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ことである。

対象と方法

電子メールを用いて国内の小児科診療施設、周産母子センター等新生児診療施設に対して先天性間質性肺疾患の診断支援の周知を行った。また、日本未熟児新生児学会の新生児稀有疾患 (病態) 前方視的サーベイランス事業に先天性間質性肺疾患を登録して症例の集積を開始すると同時に、同学会のホームページ、学会誌にて診断支援の周知を行った。

症例の紹介があった場合に、当センターにおいて、診断に有用な検査、検査結果の解釈、鑑別診断などについての相談を受け、先天性間質性肺疾患の可能性があり家族の同意が得られた場合に *SFTPC* 遺伝子、*ABCA3* 遺伝子のシーケンスを行い、SP-B欠損症の可能性がある場合にBAL液または気道吸引液を用いたSP-B蛋白の検出と *SFTPB* 遺伝子のシーケンスを行った。また、肺胞マクロファージの異常の可能性のある場合に末梢血単球を用いたGM-CSF-R機能を反映するSTAT-5のリン酸化測定を行い、自己免疫性肺胞蛋白症の可能性がある場合に、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターにおいて、抗GM-CSF自己抗体の測定を行った。

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。21 例の臨床診断は、肺胞蛋白症または間質性肺炎 3 例、不明の呼吸障害 18 例であり、18 例の併存症は、胎便吸引症候群 5 例、早産に伴う新生児慢性肺疾患 3 例、併存症なし 7 例であり、ACD/MPV1 例と副腎低形成 1 例がのちに診断された。19 例で人工換気療法が必要であり、14 日以上的人工換気期間またはより早期の死亡は 14 例、死亡が 6 例であった。

SFTPC 遺伝子、*ABCA3* 遺伝子の遺伝子検査を 21 例全例で施行した。*SFTPC* 遺伝子について、1 例で既報変異、1 例で新規変異を検出し、2 例を SP-C 異常症と診断した。さらに、イントロン領域にスプライス異常を起こし得る変異を持つ間質性肺炎の 1 例があり、SP-C 異常症の疑いとして精査を継続する。*ABCA3* 遺伝子では、3 例で新規変異のヘテロ接合を認めた。臨床経過から 2 例は *ABCA3* 異常症を否定したが、1 例は *ABCA3* 異常症として矛盾の無い経過で死亡した症例であり *ABCA3* 異常症の疑いとして精査を継続する。気道吸引液が得られた 7 例全例で SP-B 蛋白が検出され、*SFTPB* 遺伝子の異常はなく、SP-B 欠損症症例はなかった。肺胞マクロファージ機能異常による CPAP の可能性を疑った 2 例で STAT-5 のリン酸化測定を行い、両例ともに正常であった。

考案

先天性間質性肺疾患は遺伝子異常が直接的原因となって発症する間質性肺疾患であり、詳細な疫学は不明であるが極めてまれな疾患群である。後方視的検討の結果からは、日本における先天性肺胞蛋白症の罹患率は出生 10 万人あたり 0.07-0.09 人と推定されるが、診断補助検査の周知により症例が増加する可能性がある。本研究の範囲内で 2 例の SP-C 異常症が同定されたが、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を始めとした診断支援の周知を継続する必要がある。

SP-C 異常症や *ABCA3* 異常症の一部にハイドロキシクロロキンが有効であるという報告があり⁷⁾、今回の 2 症例でも使用された。1 例では発症後 6 か月以上経過してからの投与開始であり、無効であった。もう 1 例では生後 1 か月から投与開始されたが、血清マーカーの明らかな低下がみられたものの呼吸不全の改善はなく死亡した。生後早期に遺伝子異常症の診断を行い、より早期に投与を開始することが、予後改善に繋がる可能性がある。

SP-C 異常症で生存している 1 例は重度の呼吸不全が持続し肺移植を待機している状態である。肺胞マクロファージの異常による間質性肺疾患に肺移植が行われ疾患が再発した症例があることから、遺伝子診断により II 型肺胞上皮細胞の異常と断定することが肺移植の際に有用となる。

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い⁸⁾。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。

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。

謝辞

本研究の進行に際して様々にご指導を頂きました、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 『難治性稀少肺疾患 (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』 研究代表者井上義一先

生を始め研究班の諸先生方に深謝致します。

ベイランス事業報告. 日本未熟児新生児学会雑誌 15 巻 1 号, 107-111, 2003

参考文献

1. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 328: 406-410, 1993
2. Tredano M, Griese M, Brasch F, et al: Mutation of SFTPC in infantile pulmonary alveolar proteinosis with or without fibrosing lung disease. *Am J Med Genet A* 126A(1):18-26, 2004
3. Bullard JE, Wert SE, Nogee LM. ABCA3 deficiency: neonatal respiratory failure and interstitial lung disease. *SeminPerinatol.* 30(6): 327-34, 2006
4. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *Exp Med* 205(12), 2703-2710, 2008
5. Cho K, Nakata K, Ariga T, et al : Successful treatment of congenital pulmonary alveolar proteinosis with gammaglobulin administration. *Respirology* 11, S74-S77, 2006
6. Galambos C, Levy H, Cannon CL, et al: Pulmonary pathology in thyroid transcription factor-1 deficiency syndrome. *Am J RespirCrit Care Med* 182(4): 549-554, 2010
7. 後藤幹生 : SP-C 遺伝子変異を有しハイドロキシクロロキンが著効した特発性間質性肺炎の乳児例. *日本小児科学会雑誌* 110 巻 7 号 956-961, 2006
8. 清水浩, 荒川浩, Lee GH, 他 : わが国における先天性肺胞蛋白症, 先天性 SP - B 欠損症の患者発生 新生児希有疾患 (病態) サー

肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療終了後の予後と %DLco に関する研究

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

はじめに

肺胞蛋白症患者の GM-CSF 吸入治療の予後観察では、治療後には奏効例でも非奏効例でも再治療が必要になる例がありその頻度に有意差がなく、予後因子については不明である。

対象と方法

治療直後の臨床所見で再治療を予測する因子を探るため、本邦での GM-CSF 吸入治療（治療期間 24 週、総吸入量 15mg）を受けた 35 例（男 20 例、女 15 例、年齢中央値 55 歳）の自己免疫性肺胞蛋白症患者（24 例で奏効）の治療直後の臨床所見と治療後 30 カ月間の追加治療の必要性の有無と比較検討した。

結果

治療直後 %DLco は年齢、性、GM-CSF 抗体と相関せず、奏効例—非奏効例間で有意差はなかった。しかし GM-CSF 吸入治療後に追加治療を必要としなかった群 (FR、n=23) では、追加治療を必要とした群 (AT、n=11) と比較して、治療直後 %DLco が有意に高かった (68.5 ± 3.3 vs 46.8 ± 4.2 , $p=0.0015$)。ROC 曲線分析をおこなったところ、治療後 %DLco 基準値 54% で、感度 82%・特異度 83% で再治療を予測した (図 1)。

さらに無治療期間分析では高値群 (%DLco > 61) と低値群 (%DLco ≤ 61) の間で有意差 ($p=0.0018$) がみられた (図 2)。

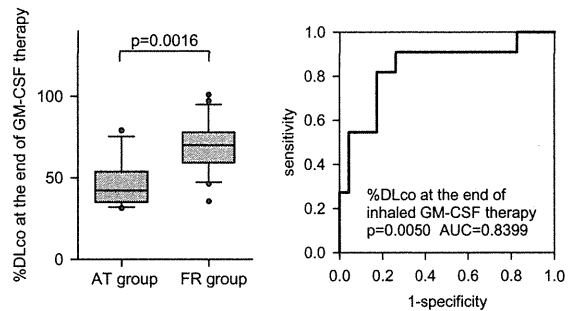


図 1. 治療後 %DLco. 治療後 FR 群 (n=23) で、AT 群 (n=12) より有意に高く、基準値 54% で、感度 82%・特異度 83% で再治療を予測した。

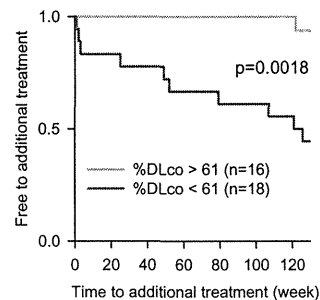


図 2. 治療後 %DLco についての、追加治療までの期間分析では高値群 (%DLco > 61) と低値群 (%DLco ≤ 61) の間で有意差がみられた。

考案

多施設第 II 相の GM-CSF 吸入治療試験では、%DLco は PaO₂ と治療前は相関しないが、GM-CSF 吸入治療後は相関がみられるようになることが示されている¹⁾。今回の検討でも、治療前の %DLco は、FR 群と AT 群では有意差

がなかったが、GM-CSF 吸入治療直後の%DLco では、追加治療の必要性との関連がみられるようになった。%DLco の変化に影響する因子としては、拡散障害、換気血流不均等、肺胞低換気等の要因が考えられるが、GM-CSF 吸入によって改善する要因と、改善せずに追加治療の必要性や PaO₂ との関連する要因を明らかにすることは、本治療が酸素化を改善する機序の解明につながり、よりよい吸入方法の開発にも役立つと考えられる。

結論

治療直後%DLco は GM-CSF 吸入治療後の追加治療の必要性を予測する因子となる可能性がある。今後の課題として、肺胞蛋白症患者における GM-CSF 吸入治療の酸素化改善の機序を解明する方策として、画像上の改善領域との比較検討を考える。

謝辞

本研究に参加いただいた被験者の皆様と GM-CSF 吸入治療研究についてご指導ご協力をいただいた日本稀少肺疾患コンソーシアムの先生方に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. 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.* 181:1345-1354, 2010.

続発性肺胞蛋白症の長期予後調査に関する研究

杏林大学医学部第一内科学

石井晴之

はじめに

本邦における続発性肺胞蛋白症(secondary pulmonary alveolar proteinosis: SPAP)の疫学調査を進めてきた¹⁾。本疾患の研究で臨床的特徴を明らかにしてきたが、予後不良例では臨床情報を解析するほどの経過ないために予後予測因子は不明のまま²⁾³⁾⁴⁾である。そのため今回は、SPAP 診断後の長期生存・観察可能であった症例の臨床的特徴を検討した。

対象と方法

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てきた症例を対象に retrospective chart study を行った。SPAP 登録例のうち、SPAP 確定診断後に24 カ月以上の臨床経過を有する症例(長期例)を評価対象とし、24 カ月未満の経過観察例(短期例)を比較に臨床情報(臨床背景、画像所見、血清マーカー、肺機能所見)を解析した。

結果

現在までに本研究班で登録されている SPAP は49例、そのうち15例(30.6%)が24 カ月以上の長期生存・観察可能であった。その15例の診断時の平均年齢は 46.9 ± 14.2 歳、男女比は1.5と男性に多く、中間生存期間は30カ月で最大値は126カ月の症例もあった。また基礎疾患は13例(86.6%)が血液疾患で骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)が大部分を占めていた(表1)。

長期例(15例)と短期例(30例)の臨床像を比較検討した結果を以下に示す。短期例(予後不良

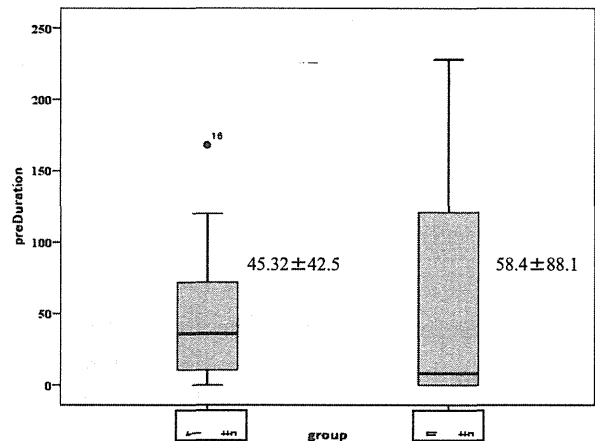


図1: SPAP 診断までの基礎疾患の罹病期間

例)は診断時の平均年齢 45.3 ± 42.5 歳、男女比1.3で長期例と有意な差をみとめなかった。SPAP 診断までの基礎疾患の罹病期間は、長期例の 58.4 ± 88.1 カ月に対し、短期例は 45.3 ± 42.5 カ月と有意な差をみとめなかった(図1)。

また SPAP 診断までの基礎疾患の罹病期間と SPAP 診断後の生存期間との間には長期例、短期例共に相関関係はなかった。次に SPAP 診断時の High-resolution CT から ground glass opacity (GGO) の拡がり visual scoring system⁵⁾により両群間で評価した。両側肺野3スライス面の合計スコアの平均は長期例 20.3 ± 6.5 、短期例 19.3 ± 8.1 と有意な差をみとめなかった。血清マーカーは SPAP 診断時の数値を KL-6($\mu\text{g/ml}$), SP-D(ng/ml)にて評価した。2つのマーカーの平均値はそれぞれ長期例 (3299 ± 5149 , 266 ± 636)、短期例 (4015 ± 3710 , 209 ± 183) と有意な差をみとめなかった。肺機

表1 24カ月以上生存・観察可能であった症例一覧

	Underlying disease	complication	gender	Age	Survival time (M)
1999	non-Hodgkin lymphoma		M	48	60
1991	MDS	HCV, DM	M	54	80
2001	Behcet's disease	MDS	F	51	126
2003	NTM(MAC)		F	28	28
2004	MPA (MPO-ANCA)		F	25	36
2005	MDS (RAEB-1)		M	45	30
2005	MDS		F	77	24
2004	Behcet's disease	MDS, MF	F	51	26
2006	MDS		M	33	28
2007	MDS	HBV, HT, DM	M	47	24
2007	MDS(RCMD)		M	27	24
2007	MDS	肛門癌、子宮頸癌	F	59	34
2007	MDS (RA)	DVT, アルコール性肝障害	M	63	24
2009	Behcet's disease	MDS, NTM	M	50	31
2010	MDS (RCMD)		M	46	34

Total cases: n=15, M/F ratio: 9/6, mean age: 46.9±14.2 yrs
 Median survival time: 30 months
 (min. 24months, max. 126 months)

能検査では、肺胞蛋白症で主体となる拘束性換気障害と拡散能障害に注目した。しかし SPAP 診断時の%VC と SPAP 診断後の生存期間との間に有意な相関関係はなく (図2)、%VC と予後は長期例、短期例共に一定の傾向がみられていなかった。また拡散能障害としての%DLco 値も SPAP 診断後の生存期間との相関関係はみとめなかった。

考案

我々の調査研究により SPAP の臨床的特徴は明らかになってきた。その中で最も重要なことは SPAP が予後不良な疾患であるということである。生存曲線からは SPAP 診断時の 24 カ月以内の部分急峻な傾きであり、24 カ月生存率は 49%であった。この 24 カ月までの死亡症例は 18 例で死亡時の病態として呼吸器感染症 10 例 (55.6%)、SPAP 自体の悪化 9 例 (50%)、そして基礎疾患の悪化 4 例 (22.2%)と様々な要因で予後不良としており、予後不良因子として解析することが困難であった。そのため今年度では

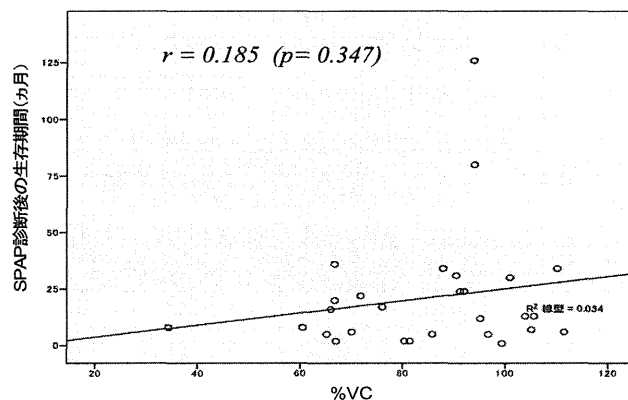


図2 SPAP 診断時の%VC と生存期間

24 カ月以上の生存・観察可能であった症例に焦点を当て、臨床的検討をおこなった。

今回の研究結果で SPAP 診断時の臨床所見からは長期例における特徴的所見は明らかではなかった。SPAP の病状は基礎疾患にも影響するため、今回は SPAP 診断前の基礎疾患の罹病期間にも注目した。この罹病期間と SPAP 診断後