

3. Ramirez RJ. Bronchopulmonary lavage: new technique and observations. *Dis Chest* 1966; 50: 581-588.
4. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526-531.
5. 一和多俊男. 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. 厚生労働省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）」に関する調査研究班平成 24 年度総括・分担研究報告書 114-122.
6. 一和多俊男, 時田心悟, 相馬亮介, 他. 肺胞蛋白症に対する片側全肺洗浄の経験と洗浄手順を選択するためのアルゴリズムについて. *日呼吸会誌* 2009; 47: 185-190.
7. 杉本親寿, 新井 徹, 西山明秀, 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症 8 例の手技, 効果, 安全性の多面的評価. *日呼吸会誌* 2011; 46: 569-576.
8. 新井 徹, 杉本親寿, 井上 康, 香川智子, 大隈智尚, 審良正則, 松室昭子, 広瀬雅樹, 北市正則, 林 清二, 井上義一. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する全肺洗浄術の治療成績. 厚生労働省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）」に関する調査研究班平成 23 年度総括・分担研究報告書 99-102.

肺胞蛋白症と診断された自己抗体陰性の症例についての解析

1) 千葉大学呼吸器内科

2) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

笠原靖紀¹、中田 光²、巽浩一郎¹

はじめに

肺胞蛋白症は自己免疫性肺胞蛋白症が 90%、続発性肺胞蛋白症が 9% の頻度と推定されている。先天性肺胞蛋白症や未分類肺胞蛋白症は 1% 以下の頻度と推定され、稀である。

今回私達は、前医で肺胞蛋白症と診断され、その再燃が疑われたが、明らかな基礎疾患をもたず、抗 GM-CSF 抗体も陰性であった症例について解析をおこなった。

対象と方法

抗 GM-CSF 抗体陰性の肺胞蛋白症の一症例について、気管支鏡検査、骨髓検査、肺生検、GM-CSF シグナル系検査などをおこない検討をおこなった。

結果

1. 患者背景

66 歳、男性

主訴：咳嗽

既往歴：肝膿瘍・B 型肝炎

喫煙歴：8 本/日×33 年（59 歳より禁煙）

職業歴：60 歳までは石油精製コンビナート。

その後ガソリンスタンド勤務。

2. 現病歴

2006 年 12 月、咳嗽・微熱を主訴に前医受診。両側肺野にびまん性スリガラス影を認めた。気管支鏡検査施行し、BAL の回収液の性状が米のとぎ汁状の白色混濁であり PAS 染色陽性、その他感染などは否定的であったため肺胞蛋白症と診断。気管挿管・

人工呼吸管理の上、繰り返し肺区域洗浄を施行し、全肺洗浄も施行した。血清および BALF を新潟大学に送付し抗 GM-CSF 抗体を測定したが陰性であった。血液疾患や膠原病など続発性を示唆する明らかな原疾患はなかった。

2007 年 2 月、HOT 導入され退院。退院後も 1-2 回/月程度の気管支鏡下で区域洗浄を施行した。

2007 年 9 月、CT ではスリガラス影はほぼ消失。その後、気管支肺胞洗浄を施行しなくても病勢は沈静化。HOT も離脱できた。

2012 年 3 月、咳嗽悪化あり、画像上も両側肺野のスリガラス影の再燃あり。肺胞蛋白症の再燃と診断。

2012 年 4 月、入院の上、気管支鏡下で区域洗浄を繰り返し施行。再度血清中および BALF 中の抗 GM-CSF 抗体を測定するも陰性であった。再度 HOT 導入され退院。

2013 年 2 月、咳嗽軽度悪化傾向、画像上も陰影悪化傾向であり、精査・加療目的で当科紹介となった。

2013 年 5 月、気管支鏡検査による肺生検および気管支肺胞洗浄液回収目的で入院した。

3. 身体所見

身長 158cm、体重 61.8kg、体表面積 1.63、
血圧 114/64mmHg、脈拍 60/分 整、SpO₂
96%(Room air)、体温 36.6 度、意識清明
(GCS：E4V5M6)、顔貌異常なし、皮膚乾
燥なし、眼：眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜

黄疸なし、口腔：乾燥なし、咽頭発赤なし、腫脹なし、白苔なし、頸部：リンパ節腫脹なし、圧痛なし、胸部：両側肺野に軽度 fine crackle を聴取、心雑音なし、腹部：平坦、軟、圧痛なし、腫瘤触知せず、腸蠕動音正常、四肢：浮腫なし、ばち状指なし

4. 検査結果

【血液検査所見(2013/5/14)】

血算：WBC 7100, Hb 15.5, PLT 23.4 万
生化：TP 8.2, ALB 4.9, BUN 5.8, Cre 0.80
免疫：RF 46H, ANA 1280(spectle pattern)
抗 SS-A Ab(+), 抗 SS-B Ab(+), 抗 RNP
-Ab(-)、腫瘍マーカー：CEA 0.9, IL-2R 506
KL-6 476、肝機能・腎機能・電解質・凝固
系・尿検査は正常

【呼吸機能検査(2013/5/15)】

VC 2.31L, %VC 69.4%, FEV1 2.26L
FEV1% 90.0%, %FEV1 85.0%, DLco 8.57
mL/min/mmHg, %DLco 52%

【気管支鏡検査所見(2013/5/15)】

<BAL>

RtB³b はほぼ透明, RtB⁵b はやや白濁だが、
PAP 様ではない

分画：Macrophages 40.5%, Lymphocytes
53.0%, Neutrophils 3.0%, Eosinophils
3.5%. CD4/8 3.44

<TBLB>

RtB²b, RtB³, Rt B⁴a：断片状線毛円柱上
皮と巣状リンパ球浸潤を伴う間質組織が採
取されている。腫瘍性変化は認めない。

【血液内科での検査】

骨髓生検 (2013/3) では Hypocellular bone
marrow であり MDS の可能性を完全に除
外することはできないという病理所見であ
ったが、末梢血に異常なく MDS は否定的
との判断であった。末梢血の G-BAND 提出
し染色体異常を検索したが 20 細胞中 1 細胞

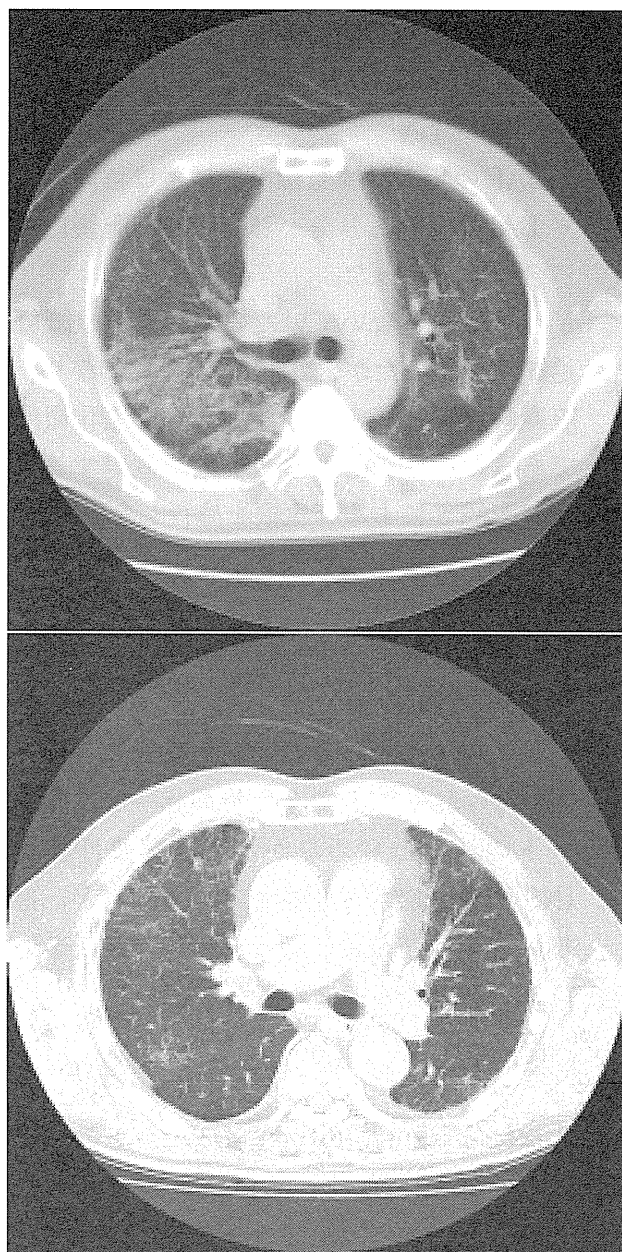


図1 上 2007/1/25、下 2013/11/29

で 47, XY, +Y と異常を認めるのみで異常
クローンの定義には当てはまらず、MDS と
は言えないと診断。

5. CT 画像所見 (図 1)

(2007/1/25)両側中下肺野に間質影があり、
一部スリガラス影を認める。

(2013/11/29) 両肺全体にスリガラス影、小
葉間隔壁の肥厚あり。スリガラス影と重な

る網状影は、両側肺底部とS3で目立つ。

6. その後の経過

BALの色調は肺胞蛋白症様とは言いがたくBALF分画もリンパ球優位で肺胞蛋白症に合致しなかった。

病状は落ち着いていたので、無治療で経過観察していたが、2013年11月になり、咳嗽軽度悪化傾向、画像上も陰影悪化傾向であったため、12月3日診断を確定する目的でVATSによる肺生検を施行した。

7. 肺組織の病理所見

VATSによる肺生検で左S³と左S⁴より、肺組織を摘出した。

病理所見では肺胞蛋白症で見られるような、明らかなPAS染色陽性のサーファクタントの沈着は認めなかった。間質性肺炎(NSIP)を示唆する所見と考えられたが、追加の染色検査をおこなって、病理診断をつけているところである。

考察

この症例は、2006年の診断時はBALの回収液の性状が米のとき汁状の白色混濁であり、PAS染色陽性であり、KL-6も9000以上と高値、全肺洗浄で軽快していることから肺胞蛋白症と考えられる。しかし病理組織は採取されておらず、病的な診断はされていない。

抗GM-CSF抗体を複数回測定しているが、いずれも陰性であり、自己免疫性肺胞蛋白症は否定的である。

先天性肺胞蛋白症の原因として、GM-CSF受容体の α 鎖、 β 鎖の異常による発症が知られている。スクリーニングには血清GM-CSF値上昇が有用である。

本症例では2013年1月、新潟大学医学部中田光先生にセカンドオピニオンをいただき、

BALと血清のGM-CSFを測定したが、ほぼ正常値であった。また末梢血のSTAT5リン酸化をGM-CSF、IL-3、IL-2刺激下で調べたが、いずれも正常であり、GM-CSFシグナル経路に異常は認めなかった。先天性肺胞蛋白症は否定的であった。

そのため続発性肺胞蛋白症が疑われたが、本症例は骨髓生検など血液内科での検査で明らかな血液疾患が認められず、明らかな基礎疾患は認められていない。

抗GM-CSF抗体が陰性の肺胞蛋白症の症例も報告がなされている^{1) 2)}。東北大学の久田らは粉塵吸入後に一過性の肺胞蛋白症が発症した報告がされているが、その症例も抗GM-CSF抗体は陰性であったことが報告されている。肺胞蛋白症のなかには一過性の経過をたどる抗GM-CSF抗体は陰性例があるものと考えられる。

肺胞蛋白症と間質性肺炎はしばしば合併することがある。間質性肺炎の病理所見ではサーファクタント蛋白の沈着を認めることがあり、肺胞蛋白症と間質性肺炎との鑑別が困難である症例があることが報告されている³⁾。本症例でも再増悪時には、肺胞蛋白症の再燃か間質性肺炎の合併によるものか診断に苦慮した。今後さらに病理学的な解析をすすめて、両者の関連を明らかにしていきたい。

結論

抗GM-CSF抗体が陰性の肺胞蛋白症を報告した。

参考文献

1. Hisata S, Moriyama H, Tazawa R, Ohkouchi S, Ichinose M, Ebina M. Development of pulmonary alveolar proteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake. *Respir Investig*. 2013;51(4):212-6.

2. 内田 耕, 瀧口貴子, 高井雄二郎, 関谷潔史,
磯部和順, 濱中伸介, 三野 健, 清水邦彦.

A Case of Suspected Idiopathic

Pulmonary Alveolar Proteinosis With a
Typical Crazy-Paving Pattern and Milky
Appearance of Bronchoalveolar Lavage
Fluid, But Negative for Anti-GM-CSF
Antibody 東邦医学会雑誌 2006;53 卷 4
号 261-267

3. Harada Taishi, Nabeshima Kazuki,
Yoshimura Chikara, Kawabata Yoshinori,
Fujita Masaki, Watanabe Kentaro. A
Young Woman with Interstitial
Pneumonia and Coexisting Deposition of
Surfactant Proteins. Internal Medicine
2010; 49 卷 14 号 Page1427-1431

生体肺移植を行った遺伝性肺胞蛋白症の臨床経過と剖検所見

1) 長崎大学病院感染症内科／熱研内科

2) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

高木理博¹、田中健之¹、中田 光²、有吉紅也¹、森本浩之輔¹

はじめに

成人の肺胞蛋白症は約 90%が抗 GM-CSF 自己抗体が陽性の自己免疫性肺胞蛋白症であり、残りの約 10%が血液疾患などの基礎疾患により発症する続発性肺胞蛋白症とされ、未分類(原因不明)肺胞蛋白症は 1%にも満たない¹⁾。近年、この未分類肺胞蛋白症の中に GM-CSF 受容体遺伝子異常が原因と特定された症例が報告されるようになってきている^{2~6)}。我々は未分類肺胞蛋白症と続発した肺線維症により呼吸不全を呈した症例に両側生体肺移植を施行し、その後 GM-CSF レセプター遺伝子変異による肺胞蛋白症と診断した症例を経験した。遺伝性肺胞蛋白症に対する肺移植の報告はこれまでになく、本症例は移植後に特徴的な再発を来した。移植後約 5 年で死亡となった臨床経過と剖検結果を報告する。

症例

症例は生来健康な発症時 36 歳(2000 年)の女性。咳嗽、息切れで発症し、特徴的な気管支肺胞洗浄(BAL)液所見と経気管支肺生検 (TBLB) による病理診断の結果から肺胞蛋白症と診断された。続発性肺胞蛋白症を来するような基礎疾患は特定されず、特発性肺胞蛋白症として 2000 年～2005 年にかけて全肺洗浄を計 5 回試みられたが再発を繰り返し徐々に呼吸不全が強くなっていったため、2005 年 11 月に GM-CSF 吸入療法導入を目的として当院紹介受診した。しかしこの時に抗 GM-CSF 自己抗体を測定したが陰性であった。しかし、他に有効と言える治療法

がなく GM-CSF 吸入療法を試行したが、効果が継続せず、この頃より徐々に肺の線維化と呼吸不全が進行した。2008 年 4 月に、右肺を夫、左肺を弟から提供を受け、両側生体肺移植を行った。

その後、患者末梢血単球を用いた *in vitro* の実験および遺伝子の検索で、第 22 番目染色体の β 鎖遺伝子 Exon6 に 1 塩基欠損のホモ接合を認め、GM-CSF レセプター β 鎖欠損による遺伝性肺胞蛋白症と診断した²⁾。(H21、H22 年度研究報告書で報告。)

移植後は呼吸不全から改善が得られていたが 2009 年 7 月の気管支鏡検査で 99%の肺胞マクロファージが患者由来となっており、肺胞蛋白症の再発が確認された。CT では血縁者の弟から提供を受けた左肺に明らかに強く陰影が出現していた。2009 年～2012 年にかけて計 5 回の全肺洗浄を行い呼吸状態を保っていたが、2011 年 11 月に移植後閉塞性細気管支炎症候群(BOS)を発症し、2012 年 10 月には侵襲性肺アスペルギルス症も発症した。治療により一時改善を認め、自宅退院することができたが、BOS による 2 型呼吸不全の進行もあり 2013 年 6 月 7 日に永眠となった。

剖検所見

両肺共に肺胞蛋白症の所見が見られたが、CT 所見と一致して右肺と比べ左肺の所見が明らかに強かった。また、閉塞性細気管支炎の所見は細気管支の約 40%に認められた。剖検組織の培養及び病理学的にもアスペルギルスの感染が確認された。

考案

成人の肺胞蛋白症に対する移植の報告は本症例を含めて3症例あり、本症例を含め2症例は再発を来し一例は不明である⁷⁻⁹⁾。他の二例はいずれも抗 GM-CSF 自己抗体が発見される以前の症例であり、単純には検討ができないが、肺胞蛋白症による呼吸不全に対して肺移植を行った場合は高率に再発する可能性があることを念頭に置くべきである。また、肺移植後に使用する免疫抑制剤の影響で肺胞マクロファージ機能が低下し、肺胞蛋白症を発症することが報告されているが、片肺移植の場合は片側性の肺胞蛋白症も報告されており^{10, 11)}、関連があるかもしれない。本症例は特に、遺伝性肺胞蛋白症と確定しているため、患者骨髄由来の肺胞マクロファージの機能回復が見込めない以上、再発は当然であったとも言える。さらに、本症例はアスペルギルス感染症を繰り返しており、肺胞蛋白症に伴う好中球機能の低下が影響を及ぼしていたと思われ¹²⁾、移植後に再発した場合は他の肺疾患に対する移植後よりも易感染状態となることにも注意すべきである。

また、本症例の再発は明らかな左右差が見られ弟の肺に明らかに強かった。弟の遺伝子は未検査であるが、同様の遺伝子を保有している可能性があること、遺伝性肺胞蛋白症が生直後に発症しないことなどからは、肺胞蛋白症の発症は肺胞マクロファージの機能不全のみならず、例えばII型肺胞上皮細胞でのサーファクタントの産生や代謝の影響も示唆され、治療抵抗例に対する追加のアプローチとして検討の余地があると思われた。

結論

肺胞蛋白症に対する肺移植手術は不可逆的な呼吸不全を呈した場合には選択肢となりうるが、再発することを考慮する必要がある。肺胞蛋白症の発症には肺胞マクロファージの機能不全以

外の要素の関連も示唆された。

参考文献

1. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Apr 1;177(7):752-62.
2. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, et al. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *Journal of medical genetics*. 2011 Mar;48(3):205-9.
3. Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, Catellier P, Couture CY, Carey BC, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2011 Jan;37(1):201-4.
4. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, Carey BC, Wood RE, Luisetti M, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Nov 15;182(10):1292-304.
5. Martinez-Moczygemba M, Doan ML, Elidemir O, Fan LL, Cheung SW, Lei JT, et al. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFRalpha gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. *The Journal of experimental medicine*. 2008 Nov

- 24;205(12):2711-6.
6. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Nogee LM, Wood RE, Zimmerman SL, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *The Journal of experimental medicine*. 2008 Nov 24;205(12):2703-10.
 7. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest*. 1997 May;111(5):1457-8.
 8. Collins J, Hartman MJ, Warner TF, Muller NL, Kazerooni EA, McAdams HP, et al. Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation. *Radiology*. 2001 May;219(2):503-9.
 9. Tagawa T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Miyazaki T, Matsuki K, Tsuchihashi Y, et al. Living-donor lobar lung transplantation for pulmonary alveolar proteinosis in an adult: report of a case. *Surgery today*. 2011 Aug;41(8):1142-4.
 10. Gal AA, Bryan JA, Kanter KR, Lawrence EC. Cytopathology of pulmonary alveolar proteinosis complicating lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004 Jan;23(1):135-8.
 11. Bag R, Cagle PT, Allen T, Abrams J, Frost AE et al. De novo alveolar proteinosis in lung transplant recipients.(abstract) *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2003 Jan;22(1):S139.
 12. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *The New England journal of medicine*. 2007 Feb 8;356(6):567-79.

波長分散型電子線マイクロアナライザーを用いた 自己免疫性肺胞蛋白症の元素分析

1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科

2) 同 医歯学総合病院

森山寛史¹、高田俊範²

はじめに

自己免疫性肺胞蛋白症(aPAP)は、抗 GM-CSF 自己抗体により肺胞マクロファージが分化せず、サーファクタントの異化が障害されて発症する。疫学的に、本疾患は 30 歳代後半、男性、および喫煙者に多い¹⁾。一方、本邦の調査では、喫煙歴と粉塵吸入歴をそれぞれ 51%と 23%に認められた²⁾。しかし、aPAP の発症に粉塵吸入がどのように関与するかは明らかでない。

われわれは、吸入粉塵が aPAP の発症と進展に及ぼす影響を調べるため、肺組織を対象に波長分散型電子線マイクロアナライザー(EPMA-WDS)を用いて元素分析を行った。

対象と方法

対象；国内各施設で aPAP と診断され、肺生検あるいは剖検が行われた症例。なお aPAP の診断は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性稀少肺疾患に関する調査研究班で定められた診断基準に従った。なお、以前特発性 PAP と診断された症例の 90%以上は aPAP であることから、抗 GM-CSF 抗体が測定されていない特発性 PAP の症例も対象とした。

方法；ホルマリン固定した肺組織のパラフィンブロックから、厚さ 3 μ m の連続切片を作成した。肺胞領域と細気管支周囲を主な標的領域として、元素分析を行う。組織アミノ酸(窒素)をグリーンで表した元素マップと病理組織と対比することにより、肺組織のどの部位にどの元素が沈着しているかを定性的・半定量的に明らかにする。

結果

1. 7 例の aPAP、1 例の続発性肺胞蛋白症(sPAP)、さらにもう一例の sPAP(BAL のみ)を解析した。aPAP のうち 2 例は、吸入歴が明らかでなかった。

2. 元素分析の結果では、①すべての症例で O, Fe, Si, Al など一般粉塵に含まれる元素が検出された。②肺組織の HE 標本との比較では、肺胞腔内に広く Fe が分布している像が観察された。③半定量分析による元素ごとの差は、明らかではなかった。④吸入例の有無による差、aPAP と sPAP の差も明らかではなかった。

考案

特発性 PAP では、健常者に比べ肺胞洗浄液中の Fe、トランスフェリン、トランスフェリン受容体、フェリチンなどが高値で、免疫組織学的にも肺組織中にフェリチンが大量に存在していることが示されている³⁾。今回の結果はこの報告を裏付けるものであるが、aPAP の発症との関連は明らかでなかった。

結論

PAP の進展に鉄代謝異常が関与している可能性が示唆された。

謝辞

EPMA-WDS による肺組織の元素分析の実際の操作を行った、新潟大学機器分析センター小林正義氏に深謝します。

参考文献

- 1 . Seymour JF, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 215-35.
- 2 . Inoue Y, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752-62.
- 3 . Ghio AJ, et al. Respiratory research 2008;9:10.

IVR 診療に紹介される肺動静脈奇形患者におけるオスラー病保有と奇異性脳塞栓症の頻度に関する研究

大阪大学 放射線診断科

大須賀慶悟

はじめに

遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）は、脳・肺・鼻・皮膚・消化器などの血管病変のため臨床症状が多岐に渡り、受診診療科も一定しない。特に、オスラー病における肺動静脈奇形の合併は、鼻出血に次いでよく知られており、低酸素血症・奇異性脳塞栓・喀血・血胸などの原因になることから、適切な治療を要する疾患である。肺動静脈奇形に対する治療選択肢には、肺切除及びカテーテル塞栓術があるが、現在では、局所麻酔で経皮的に行える低侵襲性と反復が容易なことから、カテーテル塞栓術が第一選択と考えられる。

当院では、従来、内臓・末梢の動脈瘤・血管奇形・出血などの血管病変に対するカテーテル治療は、放射線診断科の IVR 診療班が担当しており、肺動静脈奇形についても、カテーテル塞栓術の適応や施行について、しばしば紹介されている。しかし、紹介元の医師側でオスラー病保有の可能性について必ずしも認識あるいは検索されているわけではなく、患者自身にも遺伝性疾患の一症状である可能性についてはほとんど説明されていないのが現状である。

そこで、本研究では、IVR 診療班に紹介される肺動静脈奇形患者におけるオスラー病保有の頻度、及びオスラー病保有の有無による肺動静脈奇形の形態的特徴や合併症など臨床的特徴の差異について、検討を行った。

対象と方法

2000年6月～2013年10月に画像診断に「肺動静脈奇形」と診断され、当院 IVR 診療班にカ

テーテル塞栓術を目的に紹介された連続 47 名（年齢 12-75 歳、中央値 52 歳）を対象とした。オスラー病の臨床診断基準(Curaçao 分類)に基づいて、1)反復性鼻出血、2)皮膚・粘膜の末梢血管拡張、3)内臓病変、4)1 親等の血縁者、の 4 項目中、3 つ以上合致するものを「確診」、2 つ合致するものを「疑診」、2 つ未満は「可能性は低い」と診断した⁽¹⁾。このうち、オスラー病保有の可能性が高い「確診」「疑診」をオスラー病群、「可能性は低い」を非オスラー病群と扱い、両群の年齢層、肺動静脈奇形の個数・サイズ、奇異性塞栓の既往などについて、比較検討した。

結果

臨床診断基準に基づいて、「確診」20 例、「疑診」4 例、「可能性が低い」23 例で、オスラー病群は 24 例(51.1%)、「可能性が低い」は 23 例(48.9%)であった。4 家系 9 名(19.1%)は血縁者で、うち 3 家系 6 名は親子であった。年齢については、オスラー病群で 12～75 歳（中央値 44 歳）、非オスラー病群で 18～75 歳（中央値 63 歳）で、オスラー病群が有意に若かった ($p=0.025$)。性別については、女性の割合が、オスラー病群で 14 例(58.3%)、非オスラー病群で 18 例(78.3%)で、非オスラー病群により多い傾向を認めたが、両群に有意差は認めなかった ($p=0.124$)。

肺動静脈奇形の最大 feeder 径については、オスラー病群で 8mm 未満 18 例(75%)、8mm 以上 6 例(25%)、非オスラー病群で 8mm 未満 21 例(91.3%)、8mm 以上 2 例(8.7%)で、オスラー病群で 8mm 以上の病変が多い傾向であったが、

両群に有意差はなかった($p=0.136$)。Venous sacの最大径については、オスラー病群で20mm未満11例(45.8%)、20mm以上13例(54.2%)、非オスラー病群で20mm未満19例(82.6%)、20mm以上4例(17.4%)で、オスラー病群で20mm以上の症例が有意に多かった($p=0.009$)。病変の個数については、オスラー病群で、単発11例(45.8%)、多発13例(54.2%) (うち、びまん型1例)、非オスラー病群で、単発17例(73.9%)、多発6例(26.1%) (うち、びまん型1例)で、オスラー病群で多発が有意に多く($p=0.047$)、10個以上の多発はすべてオスラー病を保有していた。

一方、奇異性脳塞栓症の既往は、全体で12例(25.5%)に見られたが、オスラー病群では6例(25%)、非オスラー病群では6例(26.1%)で、両群に有意差は認めなかった($p=0.598$)。個数による奇異性脳塞栓症の頻度の違いについては、単発10例(35.7%)、多発2例(10.5%)で、単発例に多い傾向を認めたが、有意差は認めなかった($p=0.051$)。最大 feeder 径と奇異性脳塞栓の頻度の関係は、3mm未満/3-5mm/5-8mm/8mm以上=0例(0%)/5例(25%)/4例(23.5%)/3例(37.5%)で、feeder径が大きいほど、奇異性脳塞栓症が多い傾向を示したが、一般に「太い」とされる8mm以上と8mm未満では有意差は見られなかった($p=0.136$)。最大 sac 径と奇異性脳塞栓症の頻度の関係は、20mm未満6例(20%)、20mm以上6例(35.3%)で、20mm以上で奇異性脳塞栓症が多い傾向を示したが、有意差は見られなかった($p=0.208$)。

実際に行われた治療の内訳は、38例(84.4%)の大半例でカテーテル塞栓術が施行され、カテーテル塞栓術が困難と判断された大型病変2例(4.4%)で外科切除が施行された。非オスラー病群の無症候例5例(11.1%)は経過観察を希望された。治療後あるいは経過観察中の奇異性脳塞栓症の発症は現在認めていない。

考察

オスラー病における肺動静脈奇形の合併頻度は、約30-50%とされており⁽²⁾、遺伝子型別では、HHT1型49%、HHT2型11%と、HHT1で頻度が高い傾向がある⁽³⁾。一方、肺動静脈奇形におけるオスラー病の保有率は約70%、積極的なスクリーニングにより約80-90%とされている⁽⁴⁾。今回の我々の検討では、Curaçao基準に基づくオスラー病保有の可能性(確診・疑診)は約半数(51%)の患者に認め、IVRの日常診療において遭遇する頻度としては予想外に高い印象であった。従って、塞栓術を目的として肺AVMの患者が紹介された場合には、常にオスラー病の保有の可能性を念頭において、積極的な問診や理学的所見をとることが重要である。また、臨床診断基準上、確診・疑診と判断される例やその家族、あるいは可能性が低いとされながらも、病変個数が非常に多いものやびまん型と思われる例などについては、遺伝子診断及び遺伝カウンセリングの実施体制の準備を現在検討中である。

肺動静脈奇形においては、脳梗塞・一過性脳虚血発作・脳膿瘍などの奇異性脳塞栓症を起こす恐れがあり、特にfeeder径が3mm以上や多発例ではリスクが高まると考えられており、予防あるいは再発防止のための治療が必要である。今回の我々の検討では、26%の患者において脳梗塞または脳膿瘍の既往を認めたが、必ずしもオスラー病保有例、多発例や太いfeeder径などの高リスク例で頻度が有意に高まる訳ではなかった。

肺動静脈奇形の治療については、80%以上の症例で、金属コイルやプラグを用いたカテーテル塞栓術が成功しており、低侵襲的で第一選択治療と考えられたが、特に、follow CTで再開通・側副路が疑われる場合、多発病変のうち一部が残存している場合、オスラー病保有者において新規再発が疑われる場合などは、症状や病

変の再発について長期的な観察を欠かさないとともに、適切な時期に追加治療を考慮することも重要である。

結論

塞栓術を目的としてIVR診療に紹介される肺動静脈奇形患者の約半数は臨床診断上、オスラー病保有者と考えられた。オスラー病保有者では、若年者・多発・20mm以上のsacが有意に多かったが、奇異性脳塞栓症は、必ずしもオスラー病保有・個数・サイズに依存せず、予防・再発防止を目的として低侵襲的なカテーテル塞栓術を第一選択として考慮すべきである。オスラー病保有に関する厳密な診断や、遺伝子型・表現型対比などの評価のためには、日常診療における遺伝子診断の導入が今後の課題である。

参考文献

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
2. Shovlin CL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010;24:203-19.
3. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). *Respiration* 2007;74:361-78.
4. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, et al. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006 Jan;17:35-44.

東日本大震災後に自己免疫性肺胞蛋白症と診断された4例

- 1) 東北大学病院 呼吸器内科
- 2) 東北薬科大学病院 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

小野 学¹、大河内眞也¹、菊地利明¹、田澤立之²、一ノ瀬正和¹、海老名雅仁³

はじめに

宮城県内で発症し、東北大学病院を受診した自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) 症例は、2001-2010 年は 0.9 人/年であるが、2011 年の東日本大震災以降 2.0 人/年と増加した。我が国での APAP 症例の発生率は 0.5 人/100 万人/年、全有病率は 6/100 万人(全国で 600-700 人)と報告されているが¹⁾、宮城県の沿岸部人口が 100 万人程度であることより、東日本大震災を契機に APAP が増加した可能性がある。震災後に発症した 4 例について臨床的特徴を検討した。

対象と方法

東日本大震災後 2 年間 (2011 年 6 月～2013 年 5 月) に APAP を発症し、東北大学病院呼吸器内科で治療された 4 例の臨床情報 (臨床背景、画像所見、血清マーカー) を解析した。

結果

4 例とも震災前健診で胸部異常陰影を指摘されず、震災後健診で胸部異常陰影を指摘されたことを契機に APAP 診断に至った。全例で震災後の被災地に於ける瓦礫処理等の作業歴があった。

症例 1 は 48 歳男性 (図 1)、2013 年 5 月の健診で胸部異常影を指摘され、気管支肺胞洗浄 (BALF)、経気管支肺生検 (TBLB) と抗 GM-CSF 抗体陽性 (66.88 $\mu\text{g/ml}$) より APAP の診断となった。喫煙歴は BI560、震災後残土処理に従事した。軽症のためアンプロキシール塩酸塩内服のみで外来経過観察となった。

症例 2 は 42 歳男性 (図 2)、2011 年 10 月健

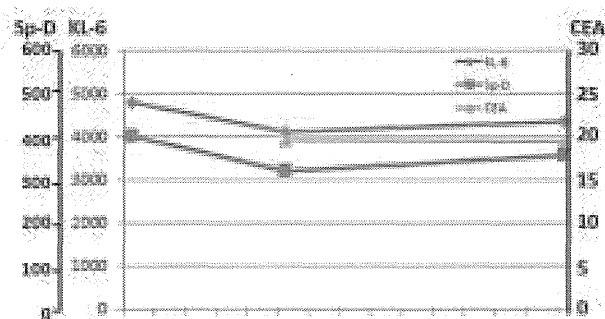
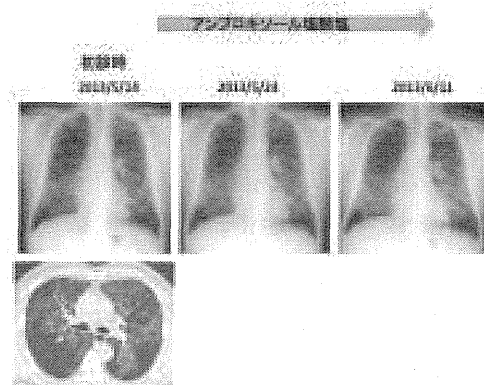


図 1 症例 1 の臨床経過

診で胸部異常影を指摘され、TBLB と抗 GM-CSF 抗体陽性 (5.98 $\mu\text{g/ml}$) より APAP の診断となった。喫煙歴は BI150、震災後被災病院のレントゲン写真排液回収作業に従事した。軽症のためアンプロキシール塩酸塩内服のみで外来経過観察となった。

症例 3 は 56 歳男性 (図 3)、2011 年 10 月の健診で胸部異常陰影を指摘され、BALF、TBLB と抗 GM-CSF 抗体陽性 (53.67 $\mu\text{g/ml}$) で APAP の診断となった。喫煙歴は BI525、震災後津波に被災した車の引き上げ作業に従事した。アン

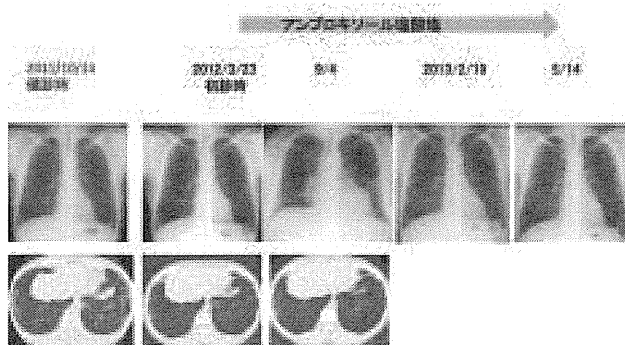


図 2 症例 2 の臨床経過

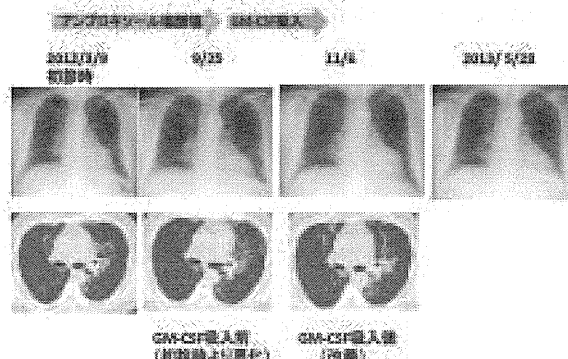


図 3 症例 3 の臨床経過

プロキソール塩酸塩内服で経過観察するも、2012年9月CTですりガラス影の増悪を認めため、GM-CSF吸入療法を12コース施行した。血清マーカー (KL-6、Sp-D、CEA)は著変ないが、CTでは陰影の改善を認めた。

症例4は42歳男性(図4)、2011年11月の健診で胸部異常影を指摘され、前医にて間質性肺炎疑いで外来経過観察となったが、2012年4月より労作時息切れが出現、CTで両肺野スリガラス影が悪化、低酸素血症も認めため同年6月に当院に紹介となり、BALF、抗GM-CSF抗体陽性(11.94 μg/ml)よりAPAPの診断となった。喫煙歴はBI1080、震災後のがれき撤去作業に従事した。同年8月よりGM-CSF吸入治療を12コース施行し、血清マーカーは治療前後でKL-6は5880から3150に、CEAは18.6から5に減少し、胸部CTでは陰影の改善を認めた。

症例1-3は抗GM-CSF抗体の測定値はそれぞれ68.88,5.98,53.67 μg/ml、Diseases

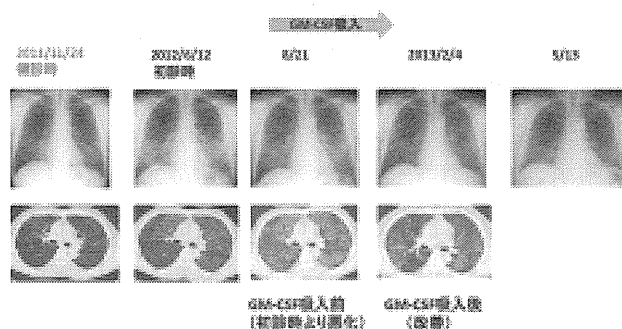


図 4 症例 4 の臨床経過

Severity Score (DSS) (文献) は3例とも1と軽症であった。喫煙指数 (BI) はそれぞれ560,150,525であった。症例1, 2は去痰剤 (アンブロキシール) のみ、症例3は抗GM-CSF吸入療法を12コース施行した。KL-6, Sp-D, CEAは2年間変化がなかったが、胸部CTでは改善を認めた。

症例4の抗GM-CSF抗体測定値は11.94 μ g/ml、DSSは4と重症であった。喫煙歴 (BI) は1080であった。GM-CSF吸入療法を12コース施行し、治療前後で血清マーカーの著減、胸部CTではすりガラス影の顕著な改善を認めた。

考察

特に既往がなく震災後に健診で発見されたAPAPの4例を経験した。PAPの大規模コホートの解析ではAPAPの26%¹⁾、54%²⁾に粉じん曝露歴を認めるとされる。がれき含有物とPAPの発症機序について、震災やテロなどの災害における粉塵曝露とPAP発症の関連については阪神大震災において一例報告³⁾があるのみで、関連性ははっきりしない。4例すべてにおいて、震災後の被災地域での、がれき除去などに従事した後にAPAPが発症しており、がれき含有物がAPAPを発症させた可能性が否定できず、APAPの病態を考える上で示唆に富むものと考えられた。今後は診断時に採取された肺生検検体のX線マイクロアナライザーによる原因物質の特定を新潟大学第二内科と共に実施する予定である。

症例1-3のDSSは1と軽症であり、DSS4と重症と考えられた症例4もGM-CSF吸入治療に対する反応性が非常に良かった。重症度DSSと抗GM-CSF抗体の値とは関連を認めず、従来の報告通りであった¹⁾。今後数年間、被災地に於けるAPAP増加の可能性について、より詳細に解析する必要があると考えられる。

結論

震災後に発症したAPAP4症例は、がれき含有物がAPAPを発症させた可能性が考えられ、APAPの病態を考える上で、示唆に富む。肺生検組織からの原因物質の特定と、今後の被災地でのAPAPの増加について追跡する必要があると考えられる。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました、東北大学呼吸器内科 一ノ瀬正和教授、直接御指導して下さった大河内眞也先生に深く感謝を致します。また本研究を支えていただきました、東北薬科大学病院 海老名雅仁先生、新潟大医歯科総合病院 田澤立之先生には大変お世話になりました。厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. 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.
2. 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.
3. 土屋貴昭, 西村善博, 小谷義一, 中島健雄, 穂積淳子, 陰下敏昭, 前田均, 横山光宏: び

ル解体作業を契機に発症したと思われる続
発性肺胞蛋白症の 1 例 阪神淡路大震災後
の職場環境の影響について. 日本呼吸器学
会雑誌 37 卷 3 号, 219-223, 1999.

PPFE～IPF、CPFE との比較を交えて

日本医科大学付属病院 (呼吸器内科)

林 宏紀、吾妻安良太

はじめに

網谷らが、両側上葉に限局した特発性上葉限局型肺線維症 (idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis : IPUF) という病態を提唱して以来、同様の病態は長らく注目されてきた。欧米では、2004年 pleuroparenchymalfibroelastosis

(PPFE)という概念が提唱され、上葉優位の胸膜、隣接した肺実質の線維化、特に肺胞隔壁の弾性線維の増生を特徴としている。ただし、これらの疾患概念については、比較的稀少ということもあり、まだ十分なコンセンサスが得られておらず、その診断基準や発症のメカニズムについては明らかにされていない。2013年のATS/ERSの合同ステートメントでも、稀な間質性肺炎の中に包括している。

今回、特発性肺線維症 (cIPF) とその差異を示すべく、後ろ向きに比較検討を行った。

方法

2005年から2013年に当院を受診、画像上、definite PPFEと判断された上肺野優位の間質性肺炎を呈した群を対象とした。definite PPFEは、胸膜直下の線維化に付随した胸膜肥厚を認め、かつ上葉主体で下葉の病変は乏しい、ないしは認めない、ものと定義したり。

本検討では、上肺野優位の間質性肺炎を呈した群に関して、血清マーカー、呼吸機能、心機能の評価を行い、その推移をみた。また、上肺野に間質性陰影がない、ないしは乏しい cIPF (IPF alone) や CPFE (combined pulmonary fibrosis and emphysema) との比較検討を行った。

なお、cIPFの診断は『特発性間質性肺炎診断と治療の手引き』に従い、胸部HRCTを施行した中で両側肺底部、胸膜直下優位の線維化を認め、かつ「50歳以上」、「緩徐な発症」、「3

カ月以上の経過」、「両側肺野の捻髪音」のうち3項目以上を満たすものとした。また、CPFEに関しては、UIPのみなのか、fibrotic NSIPも含めるのか、定義も定まっていないことも考慮し、今回の解析では明らかに蜂巣肺を呈するもののみを含めた。

結果

対象としたdefinite PPFEは13例であった。cIPF、CPFEと比較して、有意にBMI低値、%VC低値を示したが、%DLcoは保たれていた。また、KL-6、SP-Aに関しては、基準値内～軽度上昇に留まった。観察期間中、PPFE 13例中5例が死亡 (初診時から死亡まで平均655日間)。死因としては、4例がII型呼吸不全の進行に寄った。4例が体重減少、呼吸不全により通院困難・転院の転帰となっている。

考察

PPFEは、apical capの形態をとり、当初は慢性的・緩徐な経過で推移するが、体重減少の進行並びに胸郭可動域制限に伴うVC低下により急激なII型呼吸不全を呈する予後不良な疾患として認識される。間質性肺炎のmarkerとして繁用されるKL-6は軽度上昇に留まり、病勢を反映しない一方、SP-D上昇との乖離が認められる。現時点で根治的な治療法がないが、進行予防の探索が必要な疾患概念である。

参考文献

1. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymalfibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. Eur Respir J 2012 ;40:377-385.

平成25年度研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上義一	ランゲルハンス細胞組織球症	山口 徹、北原光夫、福井次矢	「今日の治療指針」 2013年版 Vol.55	医学書院	東京	2013	313
井上義一	リンパ脈管筋腫症	貫和敏博、杉山幸比古、門田淳一	呼吸器疾患 最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	334-337
新井 徹、井上義一	肺胞蛋白症	泉 孝英	今日の診療のために ガイドライン 外来診療 2013	日経メディカル開発	東京	2013	430-432
井上義一	特発性間質性肺炎	永井良三、大田 健	疾患・症状別 今日の治療 と看護 (改訂第3版)	南江堂	東京	2013	388-390
圓城寺若奈、守屋順子、井上義一、中村しをり	第七章-IIPsの看護 2.その2	杉山幸比古	特発性間質性肺炎の治療と管理	克誠堂出版	東京	2013	195-200
井上義一	X. IPFと鑑別が必要な疾患 1. 特発性間質性肺炎の新しい分類	杉山幸比古	特発性肺線維症(IPF) 改訂版	医薬ジャーナル社	大阪	2013	208-211
中田 光	肺胞蛋白症 (PAP)		全部見える 呼吸器疾患	成美堂出版	東京	2013	149-151
中田 光、田澤立之	抗酸菌感染症、結核	小川 聡	内科学書 (改訂第8版)	中山書店	東京	2013	72-74
中田 光	肺胞蛋白症	矢崎義雄	内科学 (第10版)	朝倉書店	東京	2013	814-816
塩谷隆信	肺動静脈瘻 (肺動静脈奇形)	貫和敏博、杉山幸比古、門田淳一	呼吸器疾患、最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	440-444