

- Nakata K. Reduction Of IgG- And IgA- But Not IgM- GM-CSF Autoantibody Level In The Serum Strongly Associated The Remission Of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis (aPAP). American Thoracic society International conference 2012, San Francisco, 2012.5.
- 4 . Nakata K, Urano S, Akasaka K, Tazawa R. Evidence For Permeation Of IgG Type GM-CSF Autoantibody From Circulation To Lung In Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. American Thoracic society International conference 2012, San Francisco, 2012.5.
  - 5 . Ishii H, Tazawa R, Inoue Y, Nakata K, Japanese Center of Rare Lung Disease Consortium. Prognosis Of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated With Myelodysplastic Syndrome: 28 Cases In Japan. American Thoracic society International conference 2012, San Francisco, 2012.5.
  - 6 . Tazawa R, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nei T, Nakayama H, Ishii H, Morimoto K, Nasuhara Y, Takada T, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K. Vital Capacity And Recurrence After Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Inhalation Therapy For Pulmonary Alveolar Proteinosis. American Thoracic society International conference 2013, Philadelphia, 2013.5
  - 7 . Inoue Y, Arai T, Nakata T, Yamaguchi E, Ichiwata T, Ebina M, Tazawa R, Ishii H, Setoguchi Y, Kitaichi M, Akira M, Tatsumi K, Nasuhara Y, Cho K, Tsuchihashi Y, Uchida K, Takada T, Nakayama H, Tomii K, Sugimoto C, Kohashi Y, Ohkouchi S, Kasahara Y, Morimoto K, Nakatani Y, Tsuyuguchi K, Japan PAP Study Group. Longitudinal Cohort Of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. American Thoracic society International conference 2013, Philadelphia, 2013.5
  - 8 . Nakata K, Nei T, Urano S, Tazawa R, Azuma B. IgM Type GM-CSF Autoantibody Is Etiologically Bystander But Involved In Development Of IgG Type Autoantibody In Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. Alveolar Proteinosis. American Thoracic society International conference 2013, Philadelphia, 2013.5.
  - 9 . Ishii H, Nakata K, Tazawa R, Inoue Y, Japan Rare Lung Disease Consortium. Characteristics Of Negative GM-CSF Autoantibody Pulmonary Alveolar Proteinosis (NA-PAP) In Japan. American Thoracic society International conference 2013, Philadelphia, 2013.5.
  - 10 . Nakata K, Nei T, Motoi N, Urano S, Tazawa R, Nakagaki K, Suzuki M, Takizawa J. A Mechanism For Acceleration Of GM-CSF Autoantibody Production In Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. American Thoracic

society International conference 2013,  
Philadelphia, 2013.5.

#### D. 国内学会

1. 赤坂圭一, 中田光, 根井貴仁, 関梨紗子, 浦野真也, 田澤立之, 相良博典. 自己免疫性肺胞蛋白症における血清と肺胞洗浄液のGM-CSF抗体についての検討. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.04.
2. 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(MDS-SPAP)の予後解析 SPAPはMDSの予後に影響を及ぼすのか. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012.04.
3. 田澤立之, 新井徹, 笠原靖紀, 放生雅章, 大河内眞也, 江田良輔, 横場正典, 土橋佳子, 中山秀章, 石井晴之, 森本浩之輔, 南須原康行, 高田俊範, 海老名雅仁, 山口悦郎, 井上義一, 中田光. 肺胞蛋白症のGM-CSF吸入治療の予後と肺活量. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2013.04.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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）  
分担総合研究報告書

我が国における続発性肺胞蛋白症の疫学調査に関する研究

研究分担者 石井晴之 杏林大学医学部第一内科学 講師

研究要旨

続発性肺胞蛋白症は稀少疾患であるため集学的研究は乏しかったが、本研究にて 51 例の臨床情報を収集し疫学症例研究を行った。基礎疾患は血液疾患が大半を占め、なかでも骨髓異形成症候群が最も多く重要な疾患であった。診断時の年齢は中央値 51 歳、基礎疾患の罹病期間は中央値 24 ヶ月であった。51 例中 12 例は気管支鏡検査では確定診断できず外科的肺生検を要するなど診断に苦慮した症例も少なくない。また診断後の予後は著しく不良であり、2 年生存率は 41%であった。治療として基礎疾患のコントロールが重要ではあるが血液疾患に対する移植治療は必ずしも良い成績ではない。続発性肺胞蛋白症において臨床的特徴は明らかになったが、病態の解明や治療方針など課題は多く残されている。

A. 研究目的

続発性肺胞蛋白症 (secondary pulmonary alveolar proteinosis: sPAP) は肺胞蛋白症の中でも稀少疾患であり症例集積が困難なため、病態不明は基より臨床像、経過、予後など臨床的特徴が十分把握されていない疾患である。そのため本研究班のネットワークを活用し全国調査により sPAP の臨床的特徴を明らかにすることを本研究の目的とした。

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 sPAP と定義し、新潟大学生命科学医療センターにて抗 GM-CSF 自己抗体陰性を確認した症例を対象に主治医施設を直接訪問し retrospective chart study を行った。横断的研究として sPAP 診断時（基礎疾患の病状・経過、臨床像、診断方法等）、また診断後の経過（基礎疾患の治療、sPAP の経過・治療）

を中心に臨床情報を調査し解析した。

（倫理面への配慮）

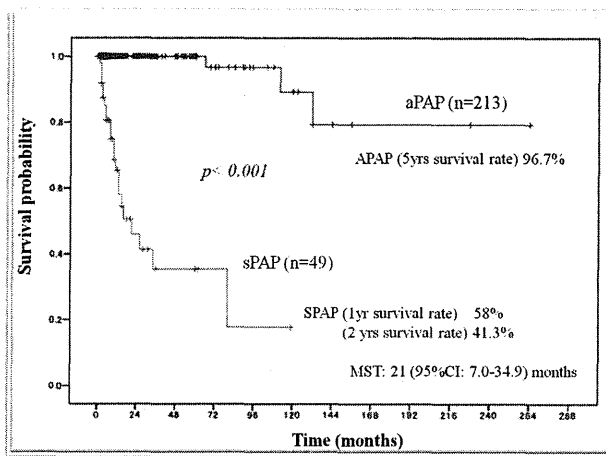
本研究は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」を遵守して実施され、杏林大学医学部倫理委員会 (H23-085-01) にて承認されている。

C. 研究結果

本研究での対象となった sPAP 症例は 51 例である。登録された症例の施設は北海道から沖縄まで散見されるが、東京都内 16 例、神戸近郊 6 例と研究班員の施設周囲での集積は進んでいた。

sPAP の基礎疾患は血液疾患、自己免疫疾患、感染性疾患に分かれる。そのうち血液疾患が 84% を占めており、中でも骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) が 31 例と最も多くみられた。自己免疫性疾患は ANCA 関連血管炎、ベーチェット病、IgG4 関連疾患、そし

<図1> 診断後の生存曲線



て抗 CADM 抗体陽性皮膚筋炎が含まれ、感染性疾患は抗酸菌感染症が主体であった。

sPAP 診断時の年齢は中央値 51 歳(24-77 歳)であった。基礎疾患の罹病期間は中央値 24 ヶ月(0-228 ヶ月)とさまざまな経過であるが、基礎疾患と同時に sPAP も診断された症例が 11 例もみられていた。診断時の臨床症状としては咳嗽や労作時呼吸困難だけではなく、24%の症例で発熱を伴っていた。血清マーカーとしては KL-6 値や Sp-D 値は上昇している症例が大半であった。診断方法としては気管支鏡検査のみでは確定診断できず、胸腔鏡を用いた外科的肺生検を要する症例が 12 例もみられていた。

次に診断後の予後を 49 例において評価した。自己免疫性肺胞蛋白症 (autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: aPAP) と比して sPAP の予後は著しく不良である (図 1)。

sPAP 診断後の 2 年生存率は 41%、生存期間中央値は 21 ヶ月であるのに対し、aPAP は 5 年生存率 96.7%であった。死亡した sPAP 22 例においては死亡時 PAP 増悪が 68%、肺炎合併が 54%と高率に呼吸不全の悪化を呈していた。それに対し基礎疾患の悪化は 36%にみられていた程度であった。

また本邦にて sPAP の治療として MDS-sPAP の 7 例に移植治療が行われていた (表 1)。移植

<表1>本邦における移植治療施行した7例

Case (no.)	< alive cases >			< dead cases >			
	1	2	3	4	5	6	7
Age	51	45	46	47	27	30	40
Gender	F	M	M	M	M	M	F
WHO criteria	RA	RAEB-2	RCMD	RA	RCMD	RA	RAEB-1
Duration from Dx of MDS-PAP to transplantation (months)	119	5	9	6	6	15	3
Type of Transplantation	BMT	CBT	PBSCT	BMT	PBSCT	BMT	CBT
Complication after transplantation	None	None	None	Sepsis, CMV-enteritis	Pneumonia, Sepsis (NTM)	IPS/DAH	Pneumonia, Sepsis
PAP status after transplantation	improve	improve	improve	improve	N.A.	N.A.	N.A.
Survival time after transplantation (months)	38	24	19	7	87 days	55 days	12 days

により sPAP の改善は 4 例でみられていた。しかし移植後の早期死亡例が半数以上占めており、その多くは感染症合併が影響したものであった。

#### D. 考察

本研究班における aPAP 症例は 561 例に対し、sPAP は 51 例と著しく稀少な疾患である。その理由は発症頻度にもよるが、診断困難な症例が多いことも影響していると思われる。それは基礎疾患に合併する肺病変として多彩な鑑別疾患が考えられる中で、sPAP は臨床情報が乏しいため積極的にはアプローチされていない可能性がある。その理由として、基礎疾患の大半を占める血液疾患では肺病変の合併として、呼吸器感染症 (細菌、真菌、抗酸菌、ウイルスなど多彩) を最も重要視して検査することが一般的である。実際に sPAP 診断時の臨床症状としても発熱を有する症例が多くみられおり、感染症の鑑別が優先される。また薬剤性肺障害、肺出血 (出血傾向による)、心不全なども鑑別診断に挙がるため積極的に気管支鏡検査や、さらには外科的肺生検も施行していかないと診断に至らない事が少なくない。これらの事実が本研究の成果として、今後の sPAP 診断効率の向上に役立つ情報になると考えられる。

また本研究にて sPAP の予後は著しく不良で

あることを明らかにした。sPAP 診断後、1 年、2 年以内に死亡する症例が多く、それぞれの生存率は 58%, 41%と低値であった。予後不良の原因を考えるために、22 例の sPAP 死亡時の病状は重要である。生存曲線の傾きからも血液疾患の経過よりも明らかに急峻であり、合併症の存在がリスクを高めている。実際に死亡した 22 例のうち 15 例(68%)に sPAP の増悪がみられており、sPAP が予後不良のリスクに関与していると考えられる。しかし感染症としても肺炎合併例が多く、sPAP のコントロールには基礎疾患の治療や感染症のコントロール、そして呼吸不全の管理などを含めて非常に治療に難渋する疾患であることが理解できる。

sPAP の治療には基礎疾患のコントロールが重要とされているが、基礎疾患として最も多い MDS に合併した sPAP 症例で 7 例が本邦で移植治療をされた結果もまとめた (表 1)。移植後に sPAP が軽快した症例も多いが、移植後の経過はあまり良くない。実際に移植後の感染症コントロールが重要な問題と考えられる。また移植治療の適応や治療内容も一定の基準がなく、今後の大きな課題と考えられる。

## E. 結論

sPAP は稀少疾患であり、かつ予後不良な疾患である。aPAP と異なり病態は不明で、治療法の確率もない。しかし今回の研究成果で全身状態の良好な状態で早期発見できれば sPAP の予後が改善できる可能性は考えられる。血液疾患を中心に、合併する肺病変の鑑別には sPAP を念頭に置き、より早期に診断することが重要であると考えられた。

## 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. Saraya T, Fujino T, Suzuki A, Shimura C, Kawachi R, Takei H, Ishii H, Fujiwara M, Oka T, Fujioka Y, Takizawa H, Goto H. Hodgkin lymphoma with rapidly destructive, cavity-forming lung disease. *J Clin Oncol*. Apr 20, 2013:e211-e214.
2. Handa T, Nakatsue T, Baba M, Takada T, Nakata K, Ishii H. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behcet's disease. *Respir Invest* 2013, doi: 10.1016/j.resinv.2013.05.005
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(3):777-80, 2012.
4. 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
5. 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

6. 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

7. 石井晴之. 続発性肺胞蛋白症の予後解析. 呼吸器内科 23(4):342-349, 2013

8. 石井晴之. 間質性肺炎とその急性増悪. Acute on Chronic で切った呼吸器診療マニュアル. P57-77, 文光堂、東京、2013

## 2. 学会発表

### E. 国際学会

1. Ishii H, Tazawa R, Inoue Y, Nakata K. Clinical characteristics of secondary pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome in Japan. 18<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology: oral session: Yokohama, 2013/11/13

2. Ishii H, Nakata K, Tazawa R, Inoue Y. Characteristics of negative GM-CSF autoantibody pulmonary alveolar proteinosis (NA-PAP) in Japan. American Thoracic Society 2013 International Conference; Poster session: Philadelphia, May 20, 2013.

3. Ishii H, Nakata K, Tazawa R, Inoue Y.

Characteristics of negative GM-CSF autoantibody pulmonary alveolar proteinosis in Japan. 17<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology; Oral presentation: Hong Kong, Dec 16, 2012

4. Ishii H, Nakata K, Tazawa R, Inoue Y. Prognosis of secondary pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome. — Has the complication of pulmonary alveolar proteinosis had major impact on the prognosis of patients with myelodysplastic syndrome? — American Thoracic Society 2012 International Conference; Poster session: San Francisco, May 24, 2012.

### F. 国内学会

1. 石井晴之. 続発性肺胞蛋白症の臨床的特徴—全国調査結果と更なる課題—. 日本肺サーファクタント・界面医学会第49回学術集会. 東京、2013/11/16

2. 石井晴之、中田 光、後藤 元. 自己免疫性肺胞蛋白症と続発性肺胞蛋白症との胸部高分解能 CT 所見における比較臨床研究. 第104回 ACCP 日本部会総会. 東京、2012/10/16

3. 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(MDS-SPAP)の予後解析—SPAP は MDS の予後に影響を及ぼすのか— 第52回日本呼吸器学会総会・学術講演会 一般演題 2012/04/21、神戸

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）  
分担総合研究報告書

I. 全肺洗浄における麻酔法の確立に関する研究  
II. GM-CSFシグナルの免疫調節に関する研究

研究分担者 内田寛治 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター 講師

研究要旨

肺胞蛋白症の治療の主要な柱である、①全肺洗浄、②顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）投与、につき、麻酔科医師として、また GM-CSF 研究者として、①全肺洗浄における麻酔法の確立、②GM-CSF シグナルの免疫調節に関する研究を行った。①は本邦の麻酔担当医師へのアンケート調査、②はヒト健常者血液とマウスを使用した実験室での検討結果である。

①肺胞蛋白症の有効な治療である全肺洗浄の麻酔管理において本邦で指針とできる資料は少なく、今回経験施設 71 施設へ麻酔管理方法を調査し、一定の指針の作成を試みた。術前検査で、洗浄中の高度低酸素血症を予測できるパラメータのうち、明確なものは見いだせなかった。致死的な合併症の報告はなく、肺循環の生理学的な意義を理解した薬剤使用による安全な管理を行っている実態が伺えたが、洗浄体位、方法は、洗浄液の非洗浄側への漏出を最少化するように安全重視の方法をとっていることが明らかとなった。理想的な呼吸生理状態を理解し、洗浄担当医、麻酔担当医、看護師、膜型人工肺操作担当者のチームアプローチが安全性と洗浄効率を最大化するうえで重要であると考えられた。

②肺胞蛋白症では、サイトカインである GM-CSF シグナルの、中和抗体による欠損がその病因に関わっていることがほぼ証明されている。GM-CSF シグナルは成熟貪食細胞にも働いて強力な免疫賦活作用を持っている。特に好中球表面上の接着因子 CD11b の発現量を増加させる作用があり、この反応性を見ることが、肺胞蛋白症の診断に有用であることが知られている。今回この方法の再現性を検討し、安定した結果を得る条件を検討した。また高度炎症動物モデルでの免疫学的状態評価にも有用である可能性が示唆された。

I. 全肺洗浄における麻酔法の確立に関する研究

A. 研究目的

肺胞蛋白症の有効な治療方法の一つに、生理食塩液を片側肺に投与し、貯留したサーファク

タント脂質を洗い出す全肺洗浄法(Whole Lung Lavage; WLL)がある<sup>1</sup>。WLLを行う際は、患者は全身麻酔下で、ダブルルーメン気管内チュ



ープを挿入され、片側分離肺換気状態になる。

PAP患者はもともと低酸素状態で、全身麻酔導入時及び術中に高度の低酸素を来す可能性があり、麻酔計画および実際の管理上困難に直面することも多い<sup>2,3</sup>。しかしながら、これまで報告は少なく、麻酔科担当医師が利用出来る本邦の状況に即した指針に乏しい。

本研究班で行った肺胞蛋白症患者の肺洗浄の麻酔の実態調査から、麻酔管理上のいくつかの疑問に対する回答を、より詳細な解析を踏まえて抽出し、本邦の全肺洗浄の患者管理の安全性を高めることを目的とする。

## B. 研究方法

2008年に報告された本邦でのPAP疫学調査<sup>4</sup>で登録された患者の所属施設のうち214施設に全肺洗浄の洗浄法に関するアンケートを送付し、回答を得た呼吸器科医師に、さらにWLLの麻酔管理全般に関するアンケートを当該麻酔科へ依頼してもらい、回答を得た。

質問内容は、術前評価項目、気道確保方法、麻酔導入・維持方法、使用薬剤、術中モニタリング、体外式膜型肺(ECMO)導入基準、周術期合併症に関するもので、施設の具体的な状況についての回答を依頼した。

統計処理には $\chi^2$ 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

### (倫理面への配慮)

本研究は協力施設担当者の経験に基づいた管理指針を調査するものであり、患者個人情報そのものを取り扱わない。

## C. 研究結果

71施設より回答を得、WLL施行歴のある31施設(38%)を解析した。同時に全肺洗浄に関する本邦、海外の症例報告、レビュー<sup>36</sup>編を検討し、結果を比較した

全身麻酔は酸素投与下で、催眠、オピオイド、筋弛緩を投与し、導入、気管内挿管を行い、意識下挿管などの方法は取っていなかった。導入しよう薬剤はプロポフォールが80%で最も多く、この傾向は過去の文献と変わらなかったが、オピオイド使用はレミフェンタニルが55%で使用され、本邦で特に多く使用されていた( $P < 0.001$ )。

維持麻酔法では、静脈麻酔中心、完全静脈麻酔と回答した施設が77.4%を占め、静脈麻酔中心の麻酔管理を意識していることが明らかとなった。

洗浄体位は洗浄側下の側臥位(30.8%)、仰臥位(38.5%)という洗浄液の漏れだしを少なくする体位が多かった一方、洗浄効率や、肺血流を最適化する洗浄側上の側臥位(7.7%)や、洗浄時体位を変換する(23.1%)は少なかった。

洗浄液は加温生理食塩液使用施設が92.3%を占めており、N-acetylcysteinやヘパリン等の添加物を加える施設は少なかった。洗浄法は圧規定法が6施設、容量規定法が8施設で、施設毎のばらつきが見られた。また洗浄前のdegassingは53.8%と約半数の施設で行われていた。またECMOの施行状況、適応基準に明確なものは無く、施設毎の対応が取られていた。生命に関わる重篤な合併症の報告はなかった。

## D. 考察

Michaudらの報告した肺洗浄の実際の報告<sup>5</sup>を始めとする欧文、邦文の論文をあわせて検討した。術前評価項目や麻酔導入方法に通常全身麻酔と比較して、本疾患特異的に追加するのは認められず、様々な病態にあわせて麻酔担当医師が臨機応変に対応している様子が見取れた。逆に洗浄中の高度低酸素を予測できる術前測定項目を見いだすことはできなかった。過去の文献とも比較して、本邦での麻酔導入薬剤のうち、オピオイドでレミフェンタニルが多く

使用されていた。維持麻酔は静脈麻酔主体で行っている施設が多かったが、低酸素性肺血管収縮を抑制しないとされている麻酔方法を選択した可能性がある。一方、洗浄液による大きな循環呼吸動態の変動に対しては、最適化する方法よりは、洗浄液の非洗浄側（換気側）への漏出の危険性を回避する方法が多く取られていた。

ECMOの適応は、設備を有していない施設から、比較的酸素状態が軽度でも、洗浄効率を上げるために積極的に適用すべきであるとする施設までばらついていた。

#### E. 結論

本邦の麻酔管理方法は、海外の報告と比較しても大きな違いを認めず、重篤な合併症の報告も少なかったが、洗浄効率や酸素化を最適化する管理法を行うには習熟が必要で、安全性とのバランスを取ることが難しく、洗浄チームとしての意思の疎通が安全を実現する上でも大変重要であると考えられた。

#### 参考文献

1. Kavuru MS, Popovich M. Therapeutic Whole Lung Lavage : A Stop-Gap Therapy for Alveolar Proteinosis. *Chest*. 2002; 122:1123-1124
  2. 田中益司、寺井岳三、鈴木直道.肺胞蛋白症に対する肺洗浄施行中、superimposed HFJV が肺酸素化能を悪化させた 1 症例. *麻酔*. 2001;50: 779-782
  3. 山口重樹、臼井要介、藤巻克久ら. 肺胞蛋白症患者に対する肺洗浄の麻酔管理 -セボフルランとプロポフォルとの比較-. *麻酔*. 2000; 49; 274-277
  4. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:752-762
  5. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2009;136;1678-1681
- F. 健康危険情報  
該当なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
  1. Uchida K, Yasunaga H, Sumitani M, Horiguchi H, Fushimi K, Yamada Y. Effects of Remifentanyl on In-hospital Mortality and Length of Stay Following Clipping of Intracranial Aneurysm: A Propensity Score Matched Analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 *In Press*.
  2. Nakamura M, Uchida K, Akahane M, Watanabe Y, Ohtomo K, Yamada Y. Effects on Gastric Emptying and Carbohydrate Loading of an Oral Nutritional Supplement and an Oral Rehydration Solution: A Crossover Study with Magnetic Resonance Imaging. *Anesthesia and Analgesia*. 2013 *In Press*.
  3. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized Serum GM-CSF Autoantibody Testing for the Routine Clinical Diagnosis of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *J Immunol Methods*. 2013 Nov 22. doi:p11: S0022-1759(13)00327-X. 10.1016/j.jim.2013.11.011. [Epub ahead of print]

4. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushimi K, Matusda S, Yamada Y. Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Rheumatology*. 2013 *In Press*

5. 内田寛治. 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)シグナルと生体防御・臓器保護. *麻酔* 2013 Mar;62(3):265-74.

## 2. 学会発表

### A. 国際学会

1. Yoshiomi Kusakabe, Kanji Uchida, Yoshiro Yamamura, Yoko Suzuki, Takahiro Hiruma, Yoshitsugu Yamada. Effect of

Interferon Beta On Survival For Murine Polymicrobial Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 187;2013:A1315. American Thoracic Society International Conference May 19, 2013. Philadelphia, PA, USA

### B. 国内学会

1. 日下部良臣, 内田寛治, 鈴木洋子, 山村睦朗, 比留間孝広, 山田芳嗣. マウス敗血症モデルでインターフェロン $\beta$ は生存率を改善する. 日本麻酔科学会第 59 回学術集会. 2013.5.23. 札幌市

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) 該当なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## II. GM-CSFシグナルの免疫調節に関する研究

### A. 研究目的

肺胞蛋白症は進行性の呼吸不全を来す瀰漫性稀少肺疾患である。肺胞蛋白症では、サイトカインである GM-CSF シグナルの、中和抗体による欠損がその病因に関わっていることがほぼ証明されている<sup>1</sup>。GM-CSF シグナルは成熟貪食細胞にも働いてその抗菌活性を賦活する、強力な免疫賦活作用を持っている<sup>2</sup>。この性質を利用して、GM-CSF 刺激による好中球の接着因子 CD11b 発現量の増加量を評価する方法を我々は考案し、発表した<sup>3</sup>。この方法は、自己免疫性肺胞蛋白症の診断に、および二次性肺胞蛋白症、および GM-CSF 受容体異常に伴う肺胞蛋白症、

原因不明の肺胞蛋白症との鑑別に重要であることは以前より報告されている<sup>4</sup>が、白血球細胞を使用したバイオアッセイであり、測定に際して安定的な結果を得るプロトコルやそのメカニズムについての詳細な検討はこれまでされていない。今回健常者全血を用いた性能評価を行い、本測定法の測定上の正確性を維持出来る条件を詳細に検討した。

### B. 研究方法

健常者ボランティアから、ヘパリンまたは EDTA によって抗凝固された全血を用いた。また、マウスを用いた研究では、C57 BL/6 マウス

を用いた。採血した血液 200  $\mu$ l 中に、GM-CSF や他の炎症性、抗炎症性サイトカインを様々な濃度加え、37°C 30 分培養し、その後ヒト血液では FITC-CD11b 抗体および PE-CD16 抗体染色を混和して、氷上 15 分培養した。BD FACS lysing solution® を用いて赤血球の溶血と白血球の固定を行い、BD Accuri C6 フローサイトメーターを用いて、好中球画分の CD11b 発現量を測定した。マウス全血は 100  $\mu$  L を用い、GM-CSF で刺激後、FITC-CD11b 抗体、および好中球マーカーである PE-Ly6G 抗体によって染色し、好中球画分上の CD11b 量を定量した。

回盲部結紮穿孔によるマウス敗血症モデルを作成し、死亡率が高い群と低い群での CD11bSI の値を比較検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は東京大学医学部研究倫理委員会の審査を経て認定を受けた(2006-(2))。採血量は一回につき 5-10ml であり、供血者の体験は採血に伴う穿刺痛にとどまる。また、動物モデルは、東京大学医学部の動物実験倫理審査の承認を得た(12-H-134)

#### C. 研究結果

CD11b 発現量は、TNF  $\alpha$ 、GM-CSF で刺激した場合に、他の炎症性、抗炎症性サイトカイン (G-CSF, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-beta, IFN-gamma, C5a) より速やかに上昇した。10ng/ml の GM-CSF で CD11b 発現量はプラトーに達した。0 および 10ng/ml の GM-CSF で刺激した時の CD11b の発現量の % 上昇量を CD11b stimulation index (CD11bSI) と定義した。CD11b は全血で保存すると、常温では 1 時間を超えると上昇を始め、それに伴い CD11bSI は低下した。また CD11bSI は EDTA 存在下では非存在下よりも有意に低くなり、この上昇がカルシウムイオンを部分的に依存していること

が示唆された。また、細胞の内外の蛋白を染色する手法をもちいたところ、CD11b 蛋白は、GM-CSF 刺激に伴って新規に合成されるものではなく、あらかじめ細胞内に保管されている蛋白が刺激によって細胞表面にシフトするものと考えられた。

採血後 1 時間以内に測定した場合、CD11bSI は再現性が高く、個々の免疫状態を反映する可能性があると考えられた。

マウス敗血症モデルにおいて、死亡率が高い群の、回盲部結紮穿孔 12 時間後の CD11bSI がほぼゼロになっており、死亡率との因果関係が示唆された。

#### D. 考察

CD11bSI は全血内の好中球を用いた簡便なアッセイであり、好中球を分離して測定する際に問題となる分離過程での好中球への刺激を最小化できる反面、他の血液構成成分の影響や、測定条件による結果のばらつきが危惧される。本研究で、採血後 1 時間以内に測定すれば、ある程度の再現性をもった結果が得られるものと推測される。またマウス敗血症モデルにおいては、死亡率が高い群で CD11bSI がゼロという結果が見られ、高い炎症反応に伴う免疫不応状態を反映している可能性が示唆され、臨床現場での免疫機能評価のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

#### E. 結論

ヒト血液とマウス血液を用いた研究で、GM-CSF 刺激による好中球表面上の CD11b の発現量増加率の測定上の安定性を確認し、高度炎症状態での変化を確認した。免疫学的状態を示すバイオマーカーとなる可能性がある。

#### 参考文献

1. Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, Carey

- BC, Wood RE, Wert SE, Whitsett JA, Trapnell BC, Luisetti M. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2009 Dec 31;361(27):2679-81.
2. Coxon A, Tang T, Mayadas TN. Cytokine-activated endothelial cells delay neutrophil apoptosis in vitro and in vivo. A role for granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med.* 1999; 190(7): 923-34
  3. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, Carey BC, Filippi MD, Wert SE, Denson LA, Puchalski JT, Hauck DM, Trapnell BC. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2007;356(6): 567-79.
  4. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Nogee LM, Wood RE, Zimmerman SL, Smolarek T, Dishop MK, Wert SE, Whitsett JA, Grabowski G, Carey BC, Stevens C, van der Loo JC, Trapnell BC. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med.* 2008;205(12):2703-10.
- A549. *Biosci Trends.* 2012;6(2):70-80.
2. Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or rectal cancer surgery. *J Anesth.* 2012;26(5):711-20
  3. 内田寛治. 手術患者リスク評価と周術期管理に関連した周術期アウトカム. *麻酔* 61(5): 514-525, 2012.
2. 学会発表
    1. Kusakabe Y, Uchida K, Trapnell BC, Yamada Y. Validation And Mechanism Of Flow-Based Whole Blood Assay To Evaluate Phagocyte Immune Function. *Am J Respir Crit Care Med* 185; 2012:A4263. American Thoracic Society International Conference May 22, 2012. San Francisco, CA, USA
    2. 日下部良臣, 内田寛治, B.C. Trapnell 山田芳嗣. GM-CSF 刺激による好中球 CD11b の上昇率で術後患者や重症感染症患者の免疫能を評価する. 日本麻酔科学会 第 59 回学術集会. 2012.6.7. 神戸市
- F. 健康危険情報  
該当なし
- G. 研究発表
  1. 論文発表
    1. Muroya M, Chang K, Uchida K, Bougaki M, Yamada Y. Analysis of cytotoxicity induced by proinflammatory cytokines in the human alveolar epithelial cell line
- H. 知的財産権の出願・登録状  
(予定を含む) 該当なし
  1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  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）  
分担総合研究報告書

蛋白アレイ法を用いた自己免疫性肺胞蛋白症の自己抗体解析に関する研究

研究分担者 木田 博 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学 助教

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）において、抗 GM-CSF 抗体以外の自己抗体存在の有無、その意義を明らかにするため、網羅的自己抗体検索を行った。選出された疾患特異的自己抗体群より抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体に着目し、定量化のため、ELISA 測定系を確立した。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）は抗 GM-CSF 抗体産生による自己免疫疾患であることが明らかにされているが、抗 GM-CSF 抗体産生機序は明らかではない。また抗 GM-CSF 抗体以外の自己抗体の有無も明らかではない。本研究の目的は、aPAP における抗 GM-CSF 抗体以外の自己抗体の有無及びその意義を明らかにすることである。

B. 研究方法

aPAP、特発性肺線維症、特発性非特異的間質性肺炎、サルコイドーシス、健常人血清を対象とした網羅的自己抗体検索を、蛋白アレイ法を用いて行った。蛋白アレイ法によって選出した抗体群より抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体に着目し、enzyme linked immunosorbent assay（ELISA）測定系確立を試みた。

（倫理面への配慮）

本研究は厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に則り、大阪大学医学部附属病院及び国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの臨床研究倫理審査委員会の承認を経て施行した。血清は

文書による患者さんの同意を得て採取した。

C. 研究結果

蛋白アレイ法による網羅的自己抗体検索の結果、aPAP 57 個、IPF 40 個、INSIP 51 個、Sar 44 個の疾患特異的自己抗体群を選出した。aPAP 特異的自己抗体群のバイオインフォマテイクス解析では、ウイルス感染、自然免疫、筋収縮に関わる生物学的経路が検出された。抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体定量化する ELISA を確立した。

D. 考察

aPAP 特異的自己抗体中、最もインパクトが高かったのは抗 GM-CSF 抗体であったが、抗 GM-CSF 抗体以外にも多彩な疾患特異的自己抗体の存在が明らかであり、これらの抗体の意義について今後、抗体価と臨床所見の比較検討が必要であると考えられ、そのため、抗体価定量法は必須である。我々は抗 SDF-1 抗体、抗 Mx1 抗体に着目し、ELISA 開発に取り組み、一定の成果を得る事ができたが、ELISA には依然改良の余地があり、今後の課題である。

## E. 結論

aPAPでは抗GM-CSF抗体以外にも多数自己抗体が産生されていることが明らかになった。選出されたaPAP特異的自己抗原群に対するバイオインフォマティクス解析により、aPAP特異的自己抗体群とウイルス感染、自然免疫、筋収縮等との関連が示唆されている。個々の抗体では抗SDF-1抗体、抗Mx1抗体に着目し、ELISAアッセイ系を確立した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kida H, Ihara S, Kumanogoh A.  
Involvement of STAT3 in immune evasion during lung tumorigenesis. *OncoImmunology* 2013; 2:e22653
2. Hirata H, Tetsumoto S, Kijima T, Kida H, Kumagai T, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Kuhara H, Shimada K, Nagatomo I, Takeda Y, Goya S, Yoshizaki K, Kawase I, Tachibana I, Kishimoto T, Kumanogoh A. Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46:e9-e13
3. Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Intern Med* 2013; 52:1111-1114.
4. Tetsumoto S, Kijima T, Morii E, Goya S, Minami T, Hirata H, Takahashi R, Kohmo S, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kida H, Tachibana I, Kumanogoh A. Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement in congenital pulmonary airway malformation. *Clin Lung Cancer*. 14:457-460. 2013.
5. He P, Kuhara H, Tachibana I, Jin Y, Takeda Y, Tetsumoto S, Minami T, Kohmo S, Hirata H, Takahashi R, Inoue K, Nagatomo I, Kida H, Kijima T, Naka T, Morii E, Kawase I, Kumanogoh A. Calretinin mediates apoptosis in small cell lung cancer cells expressing tetraspanin CD9. *FEBS open Bio* 2013; 3:225-230.
6. Jin Y, Tachibana I, Takeda Y, He P, Kang S, Suzuki M, Kuhara H, Tetsumoto S, Tsujino K, Minami T, Iwasaki T, Nakanishi K, Kohmo S, Hirata H, Takahashi R, Inoue K, Nagatomo I, Kida H, Kijima T, Ito M, Saya H, Kumanogoh A. Statins decrease lung inflammation in mice by upregulating tetraspanin CD9 in macrophages. *PLoS One* 2013; 8:e73706.
7. Minami T, Kijima T, Kohmo S, Arase H, Otani Y, Nagatomo I, Takahashi R, Miyake K, Higashiguchi M, Morimura O, Ihara S, Tsujino K, Hirata H, Inoue K, Takeda Y, Kida H, Tachibana I, Kumanogoh A. Overcoming chemoresistance of small-cell lung cancer

- through stepwise HER2-targeted antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and VEGF-targeted antiangiogenesis. *Scientific Reports* 2013; 3:2669.
8. Tetsumoto S, Takeda Y, Imai H, Kimura A, Jin Y, Nakanishi K, Maeda Y, Kuhara H, Tsujino K, Iwasaki T, Shigeta H, Kondo Y, Ito M, Minami T, Hirata H, Takahashi R, Kohmo S, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Tachibana I, Maeda N, Funahashi T, Shimomura I, Fujiwara H, Kumanogoh A. Validation of noninvasive morphological and diffusion imaging in mouse emphysema by micro-computed tomography and hyperpolarized <sup>129</sup>Xe magnetic resonance imaging. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49:592-600.
  9. Minami S, Kijima T, Hamaguchi M, Nakatani T, Koba T, Takahashi R, Takeuchi Y, Kida H, Nagatomo I, Yamamoto S, Tachibana I, Komuta K, Kawase I. Phase II study of pemetrexed plus intermittent erlotinib combination therapy for pretreated advanced non-squamous non-small cell lung cancer with documentation of epidermal growth factor receptor mutation status. *Lung Cancer* 2013; 82:271-275.
  10. Nishida T, Hiramatsu N, Mizuki M, Nagatomo I, Kida H, Tazumi K, Shinzaki S, Miyazaki M, Yakushijin T, Tatsumi T, Iijima H, Kiso S, Kanto T, Tsujii M, Takehara T. Managing hepatitis B virus carriers with systemic chemotherapy or biologic therapy in the outpatient clinic. *Hepatol Res* 2013; 43:339-346.
  11. Ihara S, Kida H, Arase H, Tripathi LP, Chen YA, Kimura T, Yoshida M, Kashiwa Y, Hirata H, Fukamizu R, Inoue R, Hasegawa K, Goya S, Takahashi R, Minami T, Tsujino K, Suzuki M, Kohmo S, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Mizuguchi K, Tachibana I, Kumanogoh A. Inhibitory roles of signal transducer and activator of transcription 3 in antitumor immunity during carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Res* 2012; 72:2990-2999.
  12. Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME, Kumanogoh A. Tetraspanin CD151 protects against pulmonary fibrosis by maintaining epithelial integrity. *Am J Respir Care Med* 2012; 186:170-180.
  13. Minami T, Kijima T, Otani Y, Kohmo S, Takahashi R, Nagatomo I, Hirata H, Suzuki M, Inoue K, Takeda Y, Kida H, Tachibana I, Kumanogoh A. HER2 as therapeutic target for overcoming ATP-Binding cassette transporter-mediated chemoresistance in small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2012; 11:830-841.
  14. Minami S, Kijima T, Takahashi R, Kida H,



Nakatani T, Hamaguchi M, Takeuchi Y, Nagatomo I, Yamamoto S, Tachibana I, Komuta K, Kawase I. Combination chemotherapy with intermittent erlotinib and pemetrexed for pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase I dose-finding study. BMC Cancer 2012; 12:296.

15. Otani Y, Kijima T, Kohmo S, Oishi S, Minami T, Nagatomo I, Takahashi R, Hirata H, Suzuki M, Inoue K, Takeda Y, Kida H, Tachibana I, Fujii N, Kumanogoh A. Suppression of metastases of small cell lung cancer cells in mice by a peptidic CXCR4 inhibitor TF14016. FEBS Lett 2012;586:3639-3644

## 2. 学会発表

### A. 国際学会 (0 件)

### B. 国内学会 (2 件)

1. 木田 博：日本リウマチ学会総会 (2013 年 4 月 20 日、京都) 特発性非特異的間質性肺炎 (Idiopathic NSIP) における疾患特異的 自己抗体検索
2. 木田 博：日本内科学会近畿地方会 (2013 年 12 月 14 日、大阪) 自然経過中に肺線維症と多発性空洞影を来した自己免疫性肺胞蛋白症の 1 例

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許出願

発明の名称：バイオマーカー  
発明者：井上義一、熊ノ郷淳、木田博  
出願日：2013 年 3 月 18 日  
出願番号：特願 2013-55358

出願人：国立大学法人大阪大学  
発明の内容の概要：非特異的間質性肺炎の診断を簡便かつ高精度に行うことを可能とするバイオマーカーの開発

発明の名称：非特異的間質性肺炎の診断のためのバイオマーカー

発明者：井上義一、熊ノ郷淳、荒瀬尚、木田博

出願日：2014 年 3 月 17 日

出願番号：PCT/JP2014/057128

出願人：国立大学法人大阪大学

発明の内容の概要：非特異的間質性肺炎の診断を簡便かつ高精度に行うことを可能とするバイオマーカーの開発

## 2. 実用新案登録

## 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）  
分担総合研究報告書

**Hermansky-Pudlak症候群の肺病変に関する研究**  
**—Hermansky-Pudlak症候群と特発性肺線維症(IPF/UIP)の**  
**肺病変の外科的肺生検と剖検検体での比較的検討—**

研究分担者 北市正則 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床検査部長

研究要旨

Hermansky-Pudlak syndromme(HPS)は oculocutaneous albinism と血小板の storage pool disease に起因する出血傾向などを来す遺伝性疾患である。一方、特発性肺線維症(IPF)は弧発的に起こる原因不明の肺疾患であり、遺伝性疾患ではない。HPS, IPF とも肺の線維化病変は Usual interstitial pneumonia (UIP)パターンであると記載された (ATS/ERS, 2002)。HPS3 例、IPF4 例について外科的肺生検と剖検の肺病理所見について検討した。蜂巢肺形成(honeycomb change, HC)は慢性経過の線維化病変で囲まれた呼吸細気管支レベルの含気腔開大と定義した。HPS3 例では外科的肺生検で HC(-), fibroblast focus(FF)(+), alveolar lining cells with foamy cytoplasm (+) であり、剖検肺で両側肺底部に優勢な HC 形成(-)であった。IPF4 例では外科的肺生検で HC(+), fibroblast focus(FF)(+), alveolar lining cells with foamy cytoplasm (-) であり、剖検肺で両側肺底部に優勢な HC 形成(+ )であった。HPS と IPF の病態では外科的肺生検での蜂巢肺形成所見と剖検肺での両側肺底部に優勢な蜂巢肺形成の所見で有意な違いを認め(p=0.028)、両疾患での慢性経過の肺線維化病変の形成機序は異なると考えた。特発性肺線維症(IPF/UIP)では既存の弾性線維網の融解消失の傾向が優勢であるのに対して、HPS の肺線維化病変では無気肺硬化型の線維化病変が主体であると考えた。

A. 研究目的

Hermansky-Pudlak syndromme(HPS) は oculocutaneous albinism と血小板の storage pool disease に起因する出血傾向などを来す常染色体劣性遺伝性疾患である。ヒトの HPS の遺伝子異常として 8 種の亜型が知られている (Hermansky F, Pudlak P. Blood 14: 162-169, 1952)、(Wei ML. Pigment Cell Res 19:19-42, 2006)。一方、特発性肺線維症(IPF)は弧発的に起こる原因不明の肺疾患であり、遺伝性疾患ではない(Raghu G et al. Am J Respir Crit Care

Med 183: 788-824)。HPS, IPF とも肺の線維化病変は Usual interstitial pneumonia (UIP)パターンであると記載された (ATS/ERS, Am J Respir Crit Care Med 165: 277-304, 2002)。一方、UIP pattern は病態によって、その肺病変の内容が異なることも指摘してきた(Ohtani Y et al. Thorax 60: 665-671, 2005. Kitaichi M et al. Hypersensitivity Pneumonitis (Sharma OP editor), Jaypee, New Delhi, p.22-32, 2013)。HPS の肺病変では ceroid pigments を認めたこと(西村浩一他、日内会誌 73(10):1497-1505、

1984)と肺胞壁被覆細胞に泡沫細胞化が報告されたこと(Nakatani Y et al. Virchow Arch 47: 304-313, 2000)が特徴とされてきた。しかし、IPFと比較した線維化病変の異同について検討した成績は筆者の知る限り報告されていない。HPSの肺線維化病変をIPFの肺線維化病変との異同を明らかにすることはIPFで進みつつある薬物治療の応用の観点からも必要と考えた(Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 183: 788-824)

## B. 研究方法

当院(国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター)で1987年から2013年の期間に外科的肺生検と剖検が施行されたHPS3例、IPF4例について肺病理所見を系統的に検討した。肺組織検体はHE染色とEvG弾性線維染色で検討し、必要に応じて、Prussian blue 鉄染色CK7, TTF-1などの免疫染色を行って検討した。蜂巢肺形成(honeycomb change, HC)は慢性経過の線維化病変で囲まれた呼吸細気管支レベルの含気腔開大と定義した。

### (倫理面への配慮)

研究対象は既に当院で外科的肺生検と死亡後の剖検が施行された症例であるため各研究対象症例への新たな負担と障害はないと考えた。検討対象は肺を含む組織検体で、匿名化して研究を行った。

## C. 研究結果

HPS3例では外科的肺生検でHC(-), fibroblast focus(FF)(+), alveolar lining cells with foamy cytoplasm (+)であり、剖検肺で両側肺底部に優勢なHC形成(-)であった。IPF4例では外科的肺生検でHC(+), fibroblast focus(FF)(+), alveolar lining cells with foamy cytoplasm (-)であり、剖検肺で両側肺底部に優

勢なHC形成(+)であった。2つの病態では外科的肺生検での蜂巢肺形成所見と剖検肺での両側肺底部に優勢な蜂巢肺形成の所見で有意な違いを認め(p=0.028)。

## D. 考察

HPSでは細胞内蛋白輸送の障害があり、ライソゾームに関係した細胞内小器官の機能異常が起こる。このような細胞機能異常が特に分泌機能をもつmelanocytes, platelets, 肺のII型肺胞上皮細胞とcytotoxic T cellsにおこる(Wei ML. Pigment Cell Res 19:19-42, 2006)。マウスを用いた動物実験ではHPS1/2 double mutantsにおいてII型肺胞上皮細胞に広範なサーファクタント異常が起こり、cathepsin Dが誘導され、ライソゾームのストレス、ついで小胞体のストレスがおこり、著明なapoptosisが起こることが報告された。すなわち、II型肺胞上皮細胞内においてサーファクタントの輸送障害と分泌障害がおこり、apoptosisがおこることが指摘された(Mahavadi P et al. Am J Respir Crit Care Med 182: 207-219, 2010)。

HPSとIPFの両疾患では慢性経過の肺線維化病変の形成機序は異なるとの成績を得た。IPFでは既存の弾性線維網の融解消失の傾向が優勢であるのに対して、HPSでは無気肺硬化型の線維化病変が主体であるとの成績を得た。Mahavadi PらによるマウスHPSの実験成績とも符合する成績と考えた。一方、HPSの外科的肺生検検体ではマクロファージと好中球の著明増加を認めなかった。HPSの肺組織ではapoptosisを含むdead cellsに対しての“Find Me” signalsと“Eat Me” signalsの伝達には障害がないことが推定された。(Nagata S et al. Cell 140: 619-630, 2012)。

## E. 結論

IPF4例では既存の弾性線維網の融解消失の

傾向が優勢であるのに対して、HPS3 例では無気肺硬化型の線維化病変が主体であると成績を得た。このような所見は HPS と IPF の薬物治療を探索していく上で注目すべき所見と考えた (Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 183: 788-824,2011)。

#### F. 健康危険情報

各症例の診断のために当院で既に施行された外科的肺生検と剖検で得られた病理組織検体を対象とした研究のため、各個症例の健康への危険は特にないと考えた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 (26 件)

1. Kurahara Y, Tachinana K, Kitaichi M, Hayashi S. Pulmonary diffuse alveolar septal amyloidosis. Intern Med 51: 1447-1448, 2012. (PDF: G-94,603)
2. Tamiya A, Okamoto I, Miyazaki M, Shimizu S, Kitaichi M, Nakagawa K. Severe acute interstitial lung disease after crizotinib therapy in a patient with EML4-ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012, Nov 19, (Epub ahead)
3. Kurahara Y Tachibana K, Tezuka K, Shimizu S, Kitaichi M, Hayashi S, Suzuki K. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking tuberculous lymphadenitis. Intern Med 2012; 51(14): 1927-1930.
4. Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y. A case of combined sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. Intern Med 2012: 51(14): 1893-1897.
5. Tshujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachinana I, Takeda K, Okumura M, Helmer ME, Kumanogoh A. Tetraspanin CD151 protects against pulmonary fibrosis by maintaining epithelial integrity. Am J Respir Crit Care Med 2012: 186(2): 170-180.
6. Hayashi S, Oji Y, Kanai Y, Teramoto T, Kitaichi M, Kawaguchi T, Okada M, Sugiyama H, Matsumura A. Low Wilms' tumor gene expression in tumor tissues predicts poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer. Cancer Invest 2012: 30(2): 165-171.
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bourus D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Creastani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Meyers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial