

- pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6): 733-748.
8. Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol* 2013 Nov 19 (Epub ahead of print).
 9. Takeuchi N, Arai T. Kitaichi M, Inoue Y. A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinizing granuloma successfully treated with tocilizumab and corticosteroid. *BMJ Case Rep* 2013 Sep 26: 2013. doi.pil:bcr2013010233.
 10. Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, Johkoh T, Fujimoto K, Sumikawa H, Kataoka K, Baba T, Colby TV, Kitaichi M. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment. *Respirology* 2013; 18(5): 820-826.
 11. Santo H, Nishiyama O, Sano H, Kitaichi M, Kume H, Tohda Y. Mediastinal fibrosis and positive antineutrophil cytoplasmic antibodies: Coincidence or common etiology. *Intern Med* 53: 275-277, 2014
 12. Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y. Chapter 3: Pathology of hypersensitivity pneumonitis. In: Sharma Om P (editor), *Clinical Focus Series: Hypersensitivity Pneumonitis*, Jaypee Brothers Medical Publishers(P) LTD, New Delhi, 2013, p.22-32.
 13. 蓑毛祥次郎、橘和延、辻泰佑、露口一成、北市正則、林 清二、鈴木克洋。肺結核の化学療法中に増大した胸郭内 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) の 1 例。 *Kekkaku* 87(10): 663-667, 2012. (H2010-1011)
 14. 辻泰佑、新井徹、庄田武司、審良正則、北市正則、井上義一。トリスズマブ使用中にニューモシスチス肺炎とクリプトコッカス症を発症した関節リウマチの 1 例。 *日本呼吸器学会誌* 2(2): 114-118, 2013.
 15. 北市正則、井上義一、新井徹、玉舎学、高木理博、清水重喜。特集：肺病変先行の膠原病をめぐって。膠原病における間質性肺炎の病理像の特徴：特に UIP, NSIP を中心にして。 *日本胸部臨床* 71(8): 779-793, 2012.
 16. 北市正則、柳生恭子、阿部聖裕、前倉俊也、井上義一、清水重喜、高木理博。特発性間質性肺炎—この 10 年の進歩と今後の展望—。Ⅲ 特発性間質性肺炎の病理診断：新改訂も含めて。1. IIPs (2002~2013)の病理診断の変遷:rare IIPs を含めて。 *日本胸部臨床* 2013:72 増刊：S140-S156.
 17. 北市正則。特発性間質性肺炎(IIPs)の病理組織学的所見、びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第 4 版、金芳堂、京都市、2012: 100-112.
 18. 北市正則。膠原病に伴う肺病変の病理組織学的所見。びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第 4 版、金芳堂、京都市、2012:171-178.
 19. 北市正則。職業性肺疾患の病理所見。病理

- 組織学的所見。びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第4版、金芳堂、京都市、2012:226-232.
20. 北市正則、清水重喜。肺感染症と肉芽腫性肺疾患の病理所見。びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第4版、金芳堂、京都市、2012:360-366.
21. 北市正則。肺気腫と気腔開大性肺疾患の病理所見。びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第4版、金芳堂、京都市、2012:380-388.
22. 大野聖子、北市正則。肺門リンパ節腫大により中枢部の肺動脈狭窄を起し、肺動脈圧上昇をきたしたサルコイドーシスの一例。びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第4版、金芳堂、京都市、2012:410-414.
23. 大野聖子、北市正則。縦隔の肉芽腫性炎症・線維化により、中枢部の肺動脈狭窄と肺動脈圧上昇をおこしたサルコイドーシスの一例。びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第4版、金芳堂、京都市、2012:415-420.
24. 和田 広、中野恭幸、北市正則。発熱、両側多発肺野陰影と好酸球増多を示した肝原発の血管肉腫の一例。びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第4版、金芳堂、京都市、2012:441-446,
25. 玉舎 学、井上義一、北市正則。若年女性の慢性過敏性肺炎の一例。びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第4版、金芳堂、京都市、2012:457-460.
26. 杉本親寿、北市正則、井上義一。種々の肺病変を認めた喫煙関連びまん性肺疾患の一例。びまん性肺疾患研究会編：びまん性肺疾患の臨床、第4版、金芳堂、京都市、2012:516-520.
2. 学会発表
- G. 国際学会
該当なし
- H. 国内学会
1. 北市正則。発言：IPF をどのように理解すべきか：本研究会で症例検討できた外科的肺生検検体と剖検検体の病理所見から。第85回間質性肺疾患研究会、2012年6月15日、東京。(第85回間質性肺疾患研究会討議録、2012年6月、p.200-215)。
2. 北市正則。教育講演。「原発性肺癌の病理所見：喫煙習慣と肺気腫病変との関係から」。第4回大阪 COPD フォーラム、大阪市浪速区、2013年2月28日。
3. 蓑毛祥次郎、北市正則。ミニレクチャー：肺静脈閉塞症 Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)について。第134回びまん性肺疾患研究会、大阪市、2013年2月2日(薬業年金会館(大阪市中央区))。(第134回びまん性肺疾患研究会プログラム、page 10-18.)
4. 北市正則。教育講演。「原発性肺癌の病理所見：喫煙習慣と肺気腫病変との関係から」。第4回大阪 COPD フォーラム、大阪市浪速区、2013年2月28日。
5. 北市正則 特別講演。特発性間質性肺炎(IIPs)のATS/ERS 国際分類：2002年から2013

年の変遷と病理診断：病態を考えた使用方法を含めて。第 27 回胸部放射線研究会, (名古屋国際会議場)2013 年 10 月 12 日(土) (抄録集、p.11) .

6. 北市正則。セッションⅡ。特発性間質性肺炎(IIPs)の病理診断の変遷(2002-2013)：rare IIPs を含めて。第 10 回北大阪間質性肺疾患研究会。大阪府中央区、2013 年 11 月 8 日(金)。
7. 北市正則。講演 2. 特発性間質性肺炎(IIPs)の病理診断の変遷 2002-2014: 特発性肺線維症(IPF)と rare IIPs を含めて。第 8 回呼吸器疾患を語る会、東京。2014 年 1 月 11 日(土)
8. 北市正則。特発性間質性肺炎(IIPs)領域の病理診断の内容とその変遷(2002-2013)：特発性肺線維症(IPF)と rare IIPs を含めて。東北大学大学院医学履修課程 1～4 年次特別セミナー。担当分野：感染症病態学。仙台市、2014 年 2 月 17 日(月)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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

肺胞蛋白症のHRCT所見に関する研究

研究分担者 審良正則 近畿中央胸部疾患センター放射線科部長

研究要旨

肺胞蛋白症の HRCT 所見が臨床的にいかに有用であるかを検討した。HRCT 所見は診断に有用であるが、特異的ではない。肺生検が行なわれた PAP 難治症例の約 20% で画像上の線維化所見を示した。CT 上肺線維化を示した症例の死亡率は高かった。HRCT による PAP 病変の new grading system は呼吸機能、血液ガスデータ、血清マーカーと良く相関し、治療効果判定に有用と考えられた。

A. 研究目的

目的は肺胞蛋白症の HRCT 所見が臨床的にいかに有用であるかを検討することであった。HRCT による鑑別診断、HRCT による重症度判定、HRCT 上線維化所見を示す PAP 症例について検討を行った。

B. 研究方法

HRCT による鑑別診断の有用性については自験例と文献検索により行った。HRCT 上線維化所見を示す PAP 症例については The 2nd Osaka Respiratory Symposium (2007)での肺胞蛋白症症例、HRCT による重症度判定は GM-CSF 吸入療法を行った PAP 患者 32 例を対象とした。

(倫理面への配慮)

画像の患者名はブラインドとし、臨床試験審査会の承認を得て実施。

C. 研究結果

PAP の HRCT 所見の特徴は crazy-paving appearance である。他には subpleural sparing、geographic distribution が特徴的である。

Crazy-paving appearance はすりガラス影内に小葉間隔壁肥厚像、小葉内間質肥厚像をともなっているものである。Crazy-paving appearance は PC 肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺胞出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質性肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺静脈閉塞症、肺水腫、ウイルス性肺炎、レプトスピラ症、吸引性肺炎、肺胞微石症、菌状息肉症、カポシ肉腫などで報告されている。

The 2nd Osaka Respiratory Symposium での 44 例の肺胞蛋白症症例中 10 例が CT 上で肺線維化所見を示した。初診の CT で肺線維化所見である牽引性気管支拡張像は 4 例 (9%) に認められた。最終フォローアップの CT では新たに 6 例で牽引性気管支拡張像が出現し、2 例に蜂窩肺が出現した。初回 CT で認められた牽引性気管支拡張像はすべて進行を示した。CT 上肺線維化を示した症例の死亡率は線維化を示さなかった症例より高かった ($p=0.015$)。

HRCT による PAP 病変の新しい grading system を考案した。病変の陰影の程度と拡がりによって視覚的に評価した。陰影の程度(opacity score)を 3 ポイント・スケールで評価 (軽度の

すりガラス影=1ポイント；中等度のすりガラス影=2ポイント；高度の肺野高吸収域 consolidation=3ポイント）、陰影の拡がり（extent score）を5ポイント・スケールで評価（陰影の範囲が肺野の5%以下=1；肺野の5～25%以下=2ポイント；肺野の25～50%=3ポイント；肺野の50～75%=4ポイント；肺野の75%以上=5ポイント）し、これら2つのポイントを掛け合わせて severity score とした（severity score = opacity score × extent score）。これを左右上中下肺野の6領域で行った。New grading system は呼吸機能、血液ガスデータ、血清マーカーと良く相関した。

D. 考察

Crazy-paving appearance はサーファクタントなどの物質が小葉間隔壁に沈着して小葉間隔壁が肥厚することにより形成されると考えられている。Crazy-paving appearance は必ずしも間質の肥厚でなく、小葉間隔壁に隣接した肺胞腔内のPAS陽性物質の沈着によっても生じる。Crazy-paving appearance は頻度は低いがPC肺炎、細気管支肺胞上皮癌、サルコイドーシス、リポイド肺炎、ARDS、肺胞出血などの疾患でもみられる。PAPでのCrazy-paving appearance の頻度は75%で、言い換えれば25%にはCrazy-paving appearance は認められない。2次性のPAPではCrazy-paving appearance の頻度は特発性より低い。小葉中心性粒状影は2次性のPAPでよくみられる。

肺生検が行なわれたPAP難治症例の約20%で画像上の線維化所見を示した。CT上肺線維化を示した症例の死亡率は高く、CT上の線維化所見は有用な予後因子と考えられた。

HRCTによるPAP病変のnew grading system は呼吸機能、血液ガスデータ、血清マーカーと良く相関し、治療効果判定に有用と考えられる。

E. 結論

HRCTはPAP患者の評価に有用と考えられる。特に治療効果判定にも用いられると考えられるが、更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 審良正則：特発性肺線維症 vs. 2次性間質性肺炎 日本胸部臨床 72(9):979-987, 2013

2. 学会発表

A. 国際学会

1. Akira M, Okuma T, Tokura S, Inoue Y, Suganuma N (2012) Acute or subacute chemical-induced lung injuries: thin-section CT findings. Radiological Society of North America 98th annual meeting. 2012 Nov 26-Dec 1 Chicago, USA.

B. 国内学会

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

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

自己免疫性肺胞蛋白症のマネジメントの向上を目指して

研究分担者 新井 徹 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 呼吸器科医長

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）の治療、診断、経過観察などのマネジメントの向上を目指して臨床的な検討を行った。治療に関しては、全肺洗浄（whole lung lavage; WLL）を安全に行うために、洗浄中の体位変換の効果を検討した。洗浄側を上にした半側臥位をとることで、6回のWLL中4回について背臥位に比較してPaO₂が10 Torr以上上昇した。診断、重症度の評価、経過観察のための血清マーカーとして血清CYFRAは有用であった。血清CYFRAを含めて経過観察を行い、体位に工夫をしながらWLLを行うことで、良好なマネジメントができる可能性が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）の治療、診断、経過観察などのマネジメントの向上を目指して臨床的な検討を行う。治療に関しては、全肺洗浄（whole lung lavage; WLL）を安全に行うために、洗浄中の体位変換の効果を検討した。また、診断、経過観察のための血清マーカーとして血清CYFRAの意義を検討した。

B. 研究方法

1) 全肺洗浄における体位の影響

2013年1月から11月に当院において全身麻酔下全肺洗浄術を行ったAPAP症例3例を対象とした。全身麻酔導入後、FiO₂ 1.0の条件で①両側換気、背臥位、②片側換気、背臥位、③片側換気、洗浄肺上の半側臥位の順で条件を変えて、動脈血ガスを測定した。

2) 血清CYFRAの意義の検討

2002年から2010年に当院で診断したAPAP 48症例を対象に血清CYFRAに注目した検討を

行った。WLL施行例は10例、GM-CSF吸入療法例は10例であった。

（倫理面への配慮）

院内の臨床試験審査委員会において、前向きの血清マーカーの検討、APAPのGM-CSF吸入療法について承認を得た（承認番号73、99）上で、患者様の文書同意を得て行った。全肺洗浄の体位変化の効果については、通常の臨床データを用いた後方視的疫学検討であり、同意書は不要と考えられた。

C. 研究結果

1) 全肺洗浄における体位の影響

3例で両側のWLLを行った。この合計6回中4回のWLLでPaO₂は半側臥位で、背臥位に比較して10 Torr以上の改善を示した。

2) 血清CYFRAの意義

①間質性肺疾患（ILD）とAPAPの間の血清CYFRAの比較：血清CYFRAはILDに比較して有意に高値を示し、ROCカーブによる解析で

も KL-6 と同様に ILD との鑑別に有用であった。

②重症度指標との比較検討：呼吸困難度、%拡散能、動脈血肺胞酸素分圧格差とは有意に相関したが、%肺活量とは相関しなかった。

③治療前後の比較：WLL 前後、GM-CSF 吸入療法有効例の吸入前後で血清 CYFRA の低下を認めた。

④GM-CSF 吸入療法の予測因子；血清マーカー、年齢、性別、肺機能指標を含めて、吸入療法の有効性を規定する因子をステップワイズによる多変量ロジスティック回帰を行ったところ、血清 CYFRA 高値のみが有意な予測因子であった。

D. 考察

全肺洗浄時には、洗浄肺が無気肺となり、換気血流不均衡が関与する形で低酸素血症を呈する。Degassing を行うことで洗浄中の最低 PaO₂ を確認することができるため、当院では、洗浄液を注入する前に degassing を行っている。2012 年に WLL を予定した APAP 症例において degassing 後の PaO₂ が 44 Torr と著明な低酸素血症を示したため、WLL を中止し、改めて ECMO 併用にて WLL を行った。当院では背臥位で WLL を行ってきたが、洗浄肺を上にした半側臥位にすることで、6 回の WLL 中 4 回において PaO₂ が 10 Torr 以上改善し、安全な WLL が可能であった。臥位よりも洗浄肺を上にした半側臥位は WLL 中の低酸素血症を回避する有用な方法と考えられた。

血清 CYFRA については診断に有用であり、病状の重症度、治療効果を反映し、また、GM-CSF 吸入療法の有効性の予測にも使用できる可能性が示された。さらに、CYFRA は分子量 40KD の小さな分子であり半減期は 1.5 時間と報告されている。したがって、KL-6、SP-D、に比較して鋭敏に病状の変化を反映する可能性が考えられる。病状の悪化や、KL-6 の上昇に先行して血清 CYFRA が上昇する例が散見され、

短期予後の予測因子としての血清 CYFRA の意義について、検討する必要があると考える。

E. 結論

WLL 中の低酸素血症を避け、安全に洗浄を施行するためには、洗浄肺を上にした半側臥位にすることが有用と考えられた。

血清 CYFRA は各症例の病状の評価や治療効果の判定、予測に有用であり、今後、予後の予測についての意義についても検討必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai T, Inoue Y, Tachibana, K Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S. Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease. *Respirology* 2013; 18: 117-124
2. Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology* 2013, in press.
3. Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Invest* 2013, in press.

4. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest* 2013, in press
5. Migita K, Arai T, Ishizuka N, Jiuchi Y, Izumi Y, Kiyokawa T, Suematsu E, Miyamura T, Tsutani H, Kawabe Y, Matsumura R, Mori S, Ohshima S, Yoshizawa S, Kawakami K, Suenaga Y, Nishimura H, Sugimoto T, Iwase H, Sawada H, Yamashita H, Kuratsu S, Ogushi F, Kawabata M, Matsui T, Furukawa H, Bito S, Tohma S. Rates of serious intracellular infection in autoimmune disease patients receiving initial glucocorticoid therapy. *PLOS one* 2013; 8 (11): 1-9.
6. Migita K, Sasaki Y, Ishizuka N, Arai T, Kiyokawa T, Suematsu E, Yoshimura M, Kawabe Y, Matsumura R, Akagawa S, Moei S, Shirai M, Watanabe Y, Minami N, Soga T, Owan I, Ohshima S, Yoshizawa S, Matsui T, Tohma S, Bito S. Glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with newly diagnosed autoimmune disease. *Medicine* 2013, in press.
7. Takeuchi N, Arai T, Kitaichi M, Inoue Y. A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinising granuloma treated with tocilizumab and corticosteroid. *BMJ Case Rep* 2013. Doi: 10.1136/bcr-2013-010233
8. Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y. A case of combined sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. *Intern Med* 2012; 51:1893-1897.
9. 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* 2012; 39 (3): 777-80
10. 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* 2012; 106 (2): 284-93
11. 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 Crit Care Med* 2012; 186 (2): 170-180
12. 辻 泰佑, 新井 徹, 庄田武司, 審良正則, 北市正則, 井上義一. トシリズマブ使用中にニューモシスチス肺炎とクリプトコッカス症を発症した関節リウマチの1例. *日呼吸誌* 2013 ; 2 : 114-118.
 13. 新井 徹, 井上義一. 肺胞蛋白症. 泉孝英編集:ガイドライン外来診療 2013年. 日経メディカル開発, 東京. 430-432, 2013.
 14. 新井 徹, 佐々木由美子, 杉本親寿, 橘 和延, 北市正則, 林 清二, 井上義一. ピルフェニドン投与を行った重症度4の特発性肺線維症症例の検討. 厚生労働科学研究補助金, びまん性肺疾患に関する調査研究平成24年度研究報告書 149-153, 2013.
 15. 香川智子, 新井 徹, 杉本親寿, 橘 和延, 松田能宣, 佐々木由美子, 菅原玲子, 井上康, 藤田良生, 寺本友昭, 北市正則, 林 清二, 井上義一. 特発性間質性肺炎, サルコイドーシス等における気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージの意義: 特発性間質性肺炎での検討. 厚生労働科学研究補助金, びまん性肺疾患に関する調査研究平成24年度研究報告書 177-180, 2013.
 16. 新井 徹, 井上義一. 血清マーカー. 間質性肺炎と臨床検査. *臨床検査* 2012 ; 56(9) : 972-978.
 17. 新井 徹. 臨床検査・血液検査. 長井苑子, 北市正則, 井上義一編集:びまん性肺疾患の臨床第4版. 金芳堂, 京都市. 30-34, 2012.
 18. 新井 徹. 合併症, 副作用対策と日常診療. 長井苑子, 北市正則, 井上義一編集:びまん性肺疾患の臨床第4版. 金芳堂, 京都市. 62-64, 2012.
 19. 新井 徹. 剥離性間質性肺炎 (Desquamative interstitial pneumonia ; DIP) . 長井苑子, 北市正則, 井上義一編集:びまん性肺疾患の臨床第4版. 金芳堂, 京都市. 138-143, 2012.
 20. 新井 徹. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy による急性呼吸不全を呈した胃癌の一部例. 長井苑子, 北市正則, 井上義一編集:びまん性肺疾患の臨床第4版. 金芳堂, 京都市. 482-485, 2012.
 21. 新井 徹. 無症状で軽快し, 多発性浸潤陰影を呈した壊死性サルコイド肉芽腫症の一例. 長井苑子, 北市正則, 井上義一編集:びまん性肺疾患の臨床第4版. 金芳堂, 京都市. 421-424, 2012.
 22. 新井 徹. カレー粉への過敏性の関与が考えられた NSIP の一例. 長井苑子, 北市正則, 井上義一編集:びまん性肺疾患の臨床第4版. 金芳堂, 京都市. 431-435, 2012.
- ## 2. 学会発表
- ### A. 国際学会
1. Arai T, Inoue Y, Tachibana K, et al. High-resolution computed tomography pattern reflects pathophysiologic difference in acute exacerbation of

idiopathic interstitial pneumonias.
European Respiratory Society 2013,
annual meeting (Barcelona)

2. Arai T. Serum biomarkers for autoimmune PAP: CYFRA 21-1, KL-6, etc. (Rare Lung Disease Workshop; Pulmonary Alveolar Proteinosis, November 14. 2013, in Yokohama.)
3. Predictors of effects and adverse effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Sasaki Y, Tachibana K, Sakamoto N, Okuma T, Akira M, Kitaichi Mesanori, (European Respiratory Society 2012. 9.4 in Vienna)

B. 国内学会

1. 新井 徹, 井上義一, 橘 和延, 杉本親寿, 佐々木由美子, 小橋保夫, 審良正則, 北市正則, 林 清二. 外科的肺生検診断の間質性肺炎における physiological pathological correlation の検討 (日本呼吸器学会総会, 2013年4月19日, 東京)
2. 新井 徹, 井上義一, 杉本親寿, 広瀬雅樹, 松室昭子, 審良正則, 北市正則, 林 清二. 自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) の呼吸困難度は特発性肺線維症よりも軽いか (日本呼吸器学会総会, 2013年4月20日, 東京)
3. 新井 徹. びまん性肺疾患診療に必要な気管支鏡: BAL, TBLB, 区域洗浄. (日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会, 気管支鏡セミナー, 2013年11月30日, 大阪)
4. 新井 徹. BAL/TBLB. (日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会, 気管支鏡セミナー, 2013年6月4日, 大阪)
5. 新井 徹, 井上義一, 杉本親寿, 井上 康, 香川智子, 山崎登自, 竹内奈緒子, 中尾桂子, 廣岡垂矢, 蓑毛祥次郎, 小橋保夫, 玉舎学, 西條伸彦, 審良正則, 北市正則, 林 清二. 洗浄側上に半側臥位にて全身麻酔下全肺洗浄を行ったシェーグレン症候群合併自己免疫性肺胞蛋白症の一例. (日本呼吸器学会近畿地方会, 2013年25年7月13日, 大阪)
6. 新井 徹. 肺胞蛋白症の基礎〜病気の理解と生活上の注意〜 (2013年7月7日, 第5回肺胞蛋白症勉強会, 大阪)
7. 新井 徹. 間質性肺炎 診断と治療. (第22回大阪呼吸ケア研究会, 2013年3月9日, 大阪)
8. 新井 徹, 井上義一, 佐々木由美子, 杉本親寿, 橘 和延, 審良正則, 大隈智尚, 北市正則, 林 清二. 特発性肺線維症に対するピルフェニドンの治療効果および副作用規定因子の検討. (日本呼吸器学会総会, 2012年4月20日, 神戸)
9. 新井 徹, 井上義一, 橘 和延, 杉本親寿, 井上 康, 西山明秀, 審良正則, 大隈智尚, 北市正則, 林 清二. 特発性間質性肺炎急性増悪例における HRCT パターンは病態の相違を反映するか. (日本呼吸器学会総会, 2012年4月21日, 神戸)
10. 新井 徹, 井上義一, 審良正則, 北市正則, 林 清二. ステロイドと免疫抑制剤が有効であった特発性肺線維症の一例. (第85回間質性肺疾患研究会, 2012年6月15日,

東京)

11. 新井 徹, 井上義一, 審良正則, 北市正則, 林 清二. 剖検にて胸膜班を認めた特発性肺線維症の一例. (第 85 回間質性肺疾患研究会, 2012 年 6 月 15 日, 東京)
12. 新井 徹, 井上義一, 大塚淳司, 審良正則, 北市正則. TBLB で肺胞蛋白症類似の好酸性物質を認め, 2 度目の急性増悪にて死亡した特発性肺線維症の一例. (第 85 回間質性肺疾患研究会, 2012 年 6 月 15 日, 東京)
13. 新井 徹. BAL/TBLB. (日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会, 気管支鏡セミナー, 2012 年 7 月 21 日, 大阪)
14. 新井 徹, 井上義一, 審良正則, 北市正則, 林 清二. ピルフェニドン投与を行った重症度 4 の特発性肺線維症症例の検討. (厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班ピルフェニドン検証部会検討会. 2012 年 11 月 17 日, 東京)
15. 新井 徹, 成人肺胞蛋白症. (2012 年 10 月 20 日, 第 4 回肺胞蛋白症勉強会, 東京)
16. 新井 徹, 特発性間質性肺炎の疾患の理解と治療について. (平成 24 年度南ブロック保健所合同事業. 特発性間質性肺炎学習会, 2012 年 6 月 1 日, 大阪府泉佐野市)
17. 新井 徹. 当院における IPF の治療戦略ー Pirfenidone の位置づけー (IPF 治療検討会. 2012 年 7 月 25 日, 塩野義製薬本社, 大阪)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

研究報告書

肺動静脈奇形に対する経カテーテル的コイル塞栓術に関する研究

1) 千葉大学呼吸器内科

2) 千葉大学放射線科

笠原靖紀¹、杉浦寿彦¹、東出高至²、坂尾誠一郎¹、田邊信宏¹、巽浩一郎¹

はじめに

遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)では高率に内臓動静脈奇形を合併する。肺動静脈奇形はHHTの15-60%に合併する血管異常であり、さまざまな生命を脅かしうる合併症を引き起こす¹⁾。肺動静脈奇形の治療として Interventional radiology の進歩と共に、手術にかわり、経カテーテル的塞栓術が主になってきた²⁻⁴⁾。しかしこの疾患は症例数が少ない疾患であり1施設で多数の症例を経験することは少なく、経カテーテル的塞栓術の適応や手技については施設によって大きく異なっていると思われる。

私達は肺動静脈奇形に対する経カテーテル的塞栓術を平成24年~25年に20症例27病変施行した。デバイスの改良に伴い、その治療効果が改善してきているか検討した。またそれ以前にコイル塞栓術をおこなった過去の症例との治療効果を比較した。過去の症例はコイル塞栓術1年以上経過した症例の術後の瘻の縮小率、さらに320列CTによるDynamic 4D-CTにて実際の再疎通の有無を非侵襲的に長期間観察し、評価した。自験例を元に治療効果について検討した。

対象と方法

当院で1994~2012年にコイル塞栓術を施行し経過観察した(範囲0-17年)肺動静脈奇形の34症例46病変を対象とした。全例コイル塞栓術直後の血管造影にてコイルによる流入血管の閉塞を確認されている。術前の造影CTでの瘻の長径と術後の残存瘻の長径から縮小率を評価した。また経過観察として320列CTを用い

40mlの造影剤を5ml/sで静注しながら、1秒毎に間欠的 volume scan を行い、ここから4D画像を作成して再疎通の有無を評価した。

結果

瘻の縮小率30%以上は22病変(76%)であったが、4DCTで再疎通は15病変(52%)で確認された。瘻が消失していた8例では再疎通を認めなかったが、残存瘻が30%以上縮小した15病変中9病変(60%)に再疎通を認めた。30%未満の縮小率であった6例は全例再疎通を認めた。

Mechanically detachable coil (21例)を用いて塞栓術をおこなった症例では再疎通が13例(62%)と高率であったが、近年主に用いている Electrolytically and hydraulically detachable coil (21例)を用いて施行した症例では再疎通が2例(9.5%)と低率であった

考察

従来はコイル塞栓術の再疎通を精密に評価するには、血管造影をおこなうことが必要であった。私達は320列CTによるDynamic 4D-CT撮影法によってカテーテルによる肺動脈造影に匹敵するレベルで、非侵襲的にコイル塞栓を評価することができることを報告した⁵⁾。320列CTは160mmの体軸幅を、寝台を動かさずに1回転最速0.35秒でVolume scanが可能という特徴がある⁶⁾。このため連続回転を行うことで、寝台移動や体動、呼吸・心拍等によるアーチファクトのない臓器の動態評価が行える。160mmの幅では肺全体をカバーすることはできないが、区域レベルの範囲であれば若干の呼吸性変動が

あっても十分にカバーできる。この撮影法によって治療後に瘻が残存した場合、それが流入血管の塞栓不十分もしくは再疎通か否かの判断が可能になった。

この方法により精密に塞栓部を評価すると、従来のXpやCTでの評価と比較して、しばしば塞栓部が再疎通していることがわかった。瘻が消失しなかった症例は注意が必要であり、とくに瘻の縮小率が30%未満の症例では再疎通している可能性が高いことが判明した。

再疎通のリスク要因として流入動脈径や使用コイル本数、使用コイルのオーバーサイズ、瘻より1cm以上離れた場所へのコイル留置などが報告されている。

対象症例の多くは過去の症例であり、近年は塞栓に用いるコイルなどのデバイスも進歩しており、手技も向上してきている。コイルの形状や長さ、堅さなどのバリエーションも多様になってきており、様々な動静脈奇形に対応出来るようになってきた。Electrolytically detachable coilあるいはhydraulically detachable coilを用いた近年の症例では再疎通率は9.5%と低下してきている。

コイルを多数用いた方が再疎通率は低下するが、コイルは高額であり必要最小限のコイルで塞栓することが望まれる。今後もさらなる改良をおこない、合理的なコイルの塞栓手技の確立をめざしたい。

結論

デバイスの進歩に伴い再疎通する症例は減ってきているが、瘻が残存した症例では治療後も長期にわたる慎重な経過観察が必要であると考えられた。

参考文献

1. 塩谷隆信 他, 遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の診療マニュアル, 中外医学社.

2011

2. M E Faughnan, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:273-87.
3. 肺循環の異常, 肺血管異常, 肺動静脈瘻, Rendu-Osler-Weber 症候群, 笠原靖紀, 田辺信宏, 巽浩一郎, 日本臨床 別冊呼吸器症候群 II. Page 374-378(2009.02)
4. 肺動静脈瘻に対する塞栓術の進歩, 笠原靖紀, 呼吸. 27巻8号 Page783-787(2008.08)
5. 320列CTを用いて経過観察しえた経カテーテル的塞栓術を施行した肺動静脈瘻の1例, 山道堯, 杉浦寿彦, 笠原靖紀, 東出高至, 重城喬行, 塚原真範, 坂尾誠一郎, 黒須克志, 田邊信宏, 滝口裕一, 巽浩一郎, 日本呼吸器学会雑誌. 49巻1, Page62-65(2011.01)
6. 小室一成, 栗林幸夫. *Clinical Cardiac Computed Tomography01 新世代CT*, 文光堂. 2009.
7. Milic A, Chan RP, Cohen JH, Faughnan ME. Reperfusion of pulmonary arteriovenous malformations after embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16(12):1675-83.

遺伝性出血性毛細血管拡張症の臨床に関する研究

- 1) 大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科
- 2) 同 脳神経外科,
- 3) 国立循環器病研究センター 小児循環器部
- 4) 同 研究所分子生物学部

小宮山雅樹^{1,2}、石黒友也^{1,2}、馬場良子²、中島英樹²、山田 修³、森崎裕子⁴、森崎隆幸⁴

はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) は、Rendu-Osler-Weber病とも呼ばれ、常染色体優性遺伝をする。その頻度は、約5000-8000人に一人とされ^[1]、多臓器に血管病変を呈し、多彩な臨床症状を出す。皮膚・粘膜、消化管、肺、肝、脳、脊髄に病変が認められ^[2]、臨床診断はCuracaoの診断基準が用いられる^[3]。Endoglin (ENG)とactivin A receptor type II-like 1 (ACVRL1)の遺伝子変異が良く知られ、それぞれHHT1とHHT2と呼ばれる^[4,5]。他にSMAD family member 4 (SMAD4)の遺伝子変異がありHHT/juvenile polyposisに関連している^[6]。本邦のHHTの報告は多くなく、今回本邦のHHTの臨床像を明らかにすることを本研究の目的とした。本邦で最も症例数の多いHHTの報告を行なう。

対象と方法

過去3年間に大阪市立総合医療センターを受診したHHTの疑いの患者及びその家族100人(男49女51年齢、平均37歳)を対象とした。Curacaoの臨床診断は、69 確診、10 疑診、21 否定的であった。臨床検査と遺伝子検査を全員に行なった。ENGとACVRL1の遺伝子検査は全員に行い、両者とも遺伝子変異が認められない確診例は、SMAD4の遺伝子検査も行なった(図1)。適応症例に頭部MR検査と胸部CTを行なった。肝臓、消化管、脊髄の検索は、一部症例のみ行なった。遺伝子検査でHHTが確定

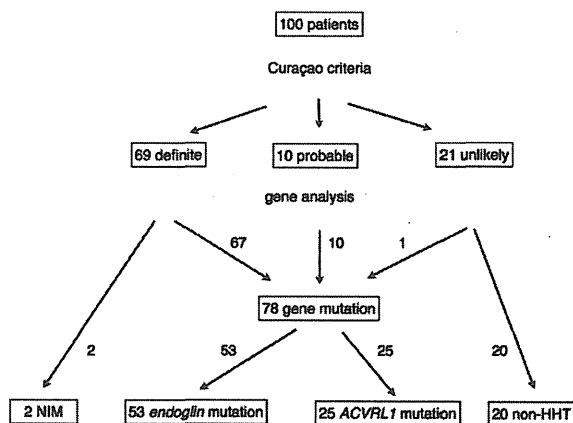


図1

した症例と遺伝子変異が発見されなかったが確定の症例の臨床的検討を行なった。

結果

78人に遺伝子の変異が認められた。53人(年齢平均35歳)が、HHT1で、25人(年齢平均49歳)がHHT2であった。確定の2例で、SMAD4を含む遺伝子変異は検出されなかった。つまり80例が、臨床診断で確定または遺伝子診断でHHTが確認された(表1)。残る20例(全例で臨床診断は否定的)で、遺伝子変異は認められなかった。臨床診断で否定的であった1例で、ACVRL1変異が認められた。つまりCuracaoの診断基準の偽陰性が1%(1/100例)認められた。鼻出血、毛細血管拡張症、肺動静脈瘻、脳動静脈奇形、肝動静脈瘻は、HHT1/HHT2でそ

Table 1 Demographic and clinical characteristics of 80 HHT patients in Japan

Gender (N = 80)	
Male	40 (50%)
Female	40 (50%)
Age (N=80)	
	39.3 (s.d. ± 20.9)
Genotype (N = 80)	
Endoglin	53 (66%)
ACVRL1	25 (31%)
SMAD4	0 (0%)
Not identifiable mutation	2 (3%)
Curaçao criteria (N = 80)	
Definite	69 (86%)
Probable	10 (13%)
Unlikely	1 (1%)
Clinical presentation	
Nose bleeds (N=80)	79 (99%)
Telangiectasia (N = 80)	53 (66%)
Pulmonary AVM (N=79)	40 (51%)
Brain AVM (N=78)	13 (17%)
Hepatic AVM (N=51)	24 (47%)
Spinal AVM (N=11)	1 (9%)
GI tract lesions (N=20)	13 (65%)
Family history (N=80)	75 (94%)

Abbreviations: ACVRL1, activin A receptor type II-like 1; AVM, arteriovenous malformation; GI, gastrointestinal; HHT, hereditary hemorrhagic telangiectasia.

表 1

それぞれ 100 / 96%、64 / 72 %、63 / 20%、24 / 4 %、24/80%で認められた。脊髄動静脈奇形が、HHT1 で 1 例あった (表 2)。脳動静脈奇形は、HHT1 の 10 例と HHT2 の 1 例で多発性であった。TIA・脳梗塞は、HHT1 の 11 例で認められ、脳膿瘍は、HHT1、HHT2 とともに 1 例ずつ認められた。TIA・脳梗塞と脳膿瘍の患者は全て肺動静脈瘻があった。基底核の T1 高信号は、31 例で認められ、大脳皮質異常が、1 例で認められた。

考察

HHT は、臨床的に鼻出血、皮膚・粘膜の毛細血管拡張、消化管、肺、肝、脳、脊髄の血管奇形が特徴である [2]。中でも、肺と脳の血管奇形が、主たる障害や死亡の原因となっている。この研究の対象の 80 例の HHT 患者の中で、肺と脳の血管奇形は 51%と 17%で検出された。通常、それらの検出率は、30%と 10%とされ [7]、我々の症例で検出率が高かったのは、肺は thin-slice CT を、脳は MR 検査を全例で行なったためと

Table 2 Characteristics of HHT1 and HHT2 of 78 Japanese patients

	HHT1	HHT2	P-value
Number of patients (N = 78)			
Male	29 (55%)	11 (44%)	0.47
Age	35.1 (s.d. ± 20.1)	48.6 (s.d. ± 20.0)	<0.01
Curaçao criteria (N = 78)			
Definite	47	20	
Probable	6	4	
Unlikely	0	1	
Clinical presentation			
Nose bleeds (N = 78)	53/53 (100%)	24/25 (96%)	0.32
Telangiectasia (N = 78)	34/53 (64%)	18/25 (72%)	0.61
Pulmonary AVM (N = 77)	33/52 (63%)	5/25 (20%)	<0.01
Brain AVM (N = 76)	12/51 (24%)	1/25 (4%)	<0.05
Hepatic AVM (N = 49)	7/29 (24%)	16/20 (80%)	<0.01
Spinal AVM (N = 11)	1/8 (12%)	0/3 (0%)	1
GI tract lesions (N = 19)	6/8 (75%)	6/11 (55%)	0.63
Family history (N = 78)	49/53 (92%)	24/25 (96%)	1

Abbreviations: ACVRL1, activin A receptor type II-like 1; AVM, arteriovenous malformation; GI, gastrointestinal; HHT, hereditary hemorrhagic telangiectasia.

表 2

考えられる。ENG と ACVRL1 はそれぞれ HHT1 と HHT2 の原因遺伝子として知られている [4,5]。HHT は同じ家族内や家族間でも症状が異なることが知られているが、HHT1 と HHT2 の臨床像も異なる。肺の血管奇形は、HHT1 の 63%で、HHT2 の 20%で認められた (p<0.01)。脳の血管奇形は、HHT1 の 24%で、HHT2 の 4 %で認められた (p<0.05)。逆に肝の血管奇形は、HHT1 の 24%で、HHT2 の 80%で認められた (p<0.01)。肺と脳の血管奇形は、HHT1 に多く、肝の血管奇形は HHT2 の多いことは多数報告があり、我々の症例も同じ結果であった [8,9]。

HHT1 と HHT2 の比率は地域によって異なり、フランスでは、0.51 [10]、ドイツでは、0.89 [11] で HHT2 が多かったが、オランダでは、1.31 [12]、デンマークでは、2.0 で HHT1 が多かった [13]。本邦では、HHT1/HHT2 の比は、患者ベースで 2.12、家族ベースで 1.59 であり、HHT1 の方が多かった。地域によるこの比の違いの理由は分かっていない。

この研究の対象患者の多くは、典型的な HHT の症状を呈していた。しかし、一部の患者は、そのような症状を呈さないことがあり、そのような場合は、遺伝子診断だけが正確な診断を可能にしていた。HHT2 は、HHT1 と比較して症状を呈する年齢が高いとされている [14]。我々の研究でも、HHT1 が平均 35.1 歳で、HHT2 は平均 48.6 歳であり ($p < 0.01$)、同じ結果であった。

結論

この研究は、本邦の HHT の報告で最大の症例数の報告である。HHT1 の患者数は HHT2 の約 2 倍であった。臨床像は、過去の報告と同様で、肺動静脈瘻、脳動静脈奇形は、HHT1 に多く、肝動静脈瘻は HHT2 に多かった。HHT の臨床像に民族による差は認められなかった。

参考文献

1. Dakeishi, M., Shioya, T., Wada, Y., Shindo, T., Otaka, K., Manabe, M. et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum. Mutat.* 19, 140-148 (2002).
2. Guttmacher, A. E., Marchuk, D. A. & White, R. I. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N. Eng. J. Med.* 333, 918-924 (1995).
3. Shovlin, C. L., Guttmacher, A. E., Buscarini, E., Faughnan, M. E., Hyland, R. H., Westermann, C. J. J. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am. J. Med. Genet.* 91, 66-67 (2000).
4. McDonald, M. T., Papenberg, K. A., Ghosh, S., Glatfelter, A. A., Biesecker, B. B., Helmbold, E. A. et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat. Genet.* 6, 197-203 (1994).
5. Johnson, D. W., Berg, J. N., Gallione, C. I., McAllister, K. A., Warner, J. P., Helmbold, E. A. et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res.* 5, 21-28 (1995).
6. Gallione, C. J., Repetto, G., Legius, E., Rustgi, A. K., Schelley, S. L., Tejpar, S. et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 363, 852-859 (2004).
7. Begbie, M. E., Wallace, G. M. F. & Shovlin, C. L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad. Med. J.* 79, 18-24 (2003).
8. Bayrak-Toydemir, P., McDonald, J., Markewitz, B., Lewin, S., Miller, F., Chou, L. S. et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am. J. Med. Gen.* 140A, 463-470 (2006).
9. Lesca, G., Olivieri, C., Burnichon, N., Pagella, F., Carette, M. F., Gilbert-Dussardier, B. et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet. Med.* 9, 14-22 (2007).
10. Lesca, G., Burnichon, N., Raux, G., Tosi, M., Pinson, S., Marion, M. J. et al. French Rendu-Osler Network: distribution of

END and ACVRL1 (ALK1) mutations in French HHT patients. *Hum. Mutat.* 26, 598 (2006).

11. Schulte, C., Geithoff, U., Lux, A., Kupkal, S., Zenner, H. P., Blin, N. et al. High frequency of ENG and ALK1/ACVRL1 mutations in German HHT patients. *Hum. Mutat.* 25, 595 (2005).
12. Letteboer, T. G. W., Zewald, R. A., Kamping, E. J., de Haas, G., Mager, J. J., Snijder, R. J. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: ENG and ALK-1 mutations in Dutch patients. *Hum. Genet.* 116, 8-16 (2005).
13. Brusgaard, K., Kjeldsen, A. D., Poulsen, L., Moss, H., Vase, P., Rasmussen, K. et al. Mutation in endoglin and in activin receptor-like kinase 1 among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin. Genet.* 66, 556-561 (2004).
14. Berg, J. N., Guttmacher, A. E., Marchuk, D. A. & Porteous, M. E. M. Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? *J. Med. Genet.* 33, 256-257 (1996).

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及び末梢血単球、肺胞マクロファージのキャラクター

- 1) 長崎大学病院感染症内科／熱研内科
- 2) 熊本大学生命科学研究部細胞病理学分野
- 3) 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、森本浩之輔¹、菰原義弘²、中田 光³、有吉紅也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。

また、GM-CSF の末梢血単球の分化における意義、肺胞マクロファージの活性化について、患者末梢血および移植時摘出肺を用いて検討を加えたので報告する。

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(Figure 1)。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。

Figure1

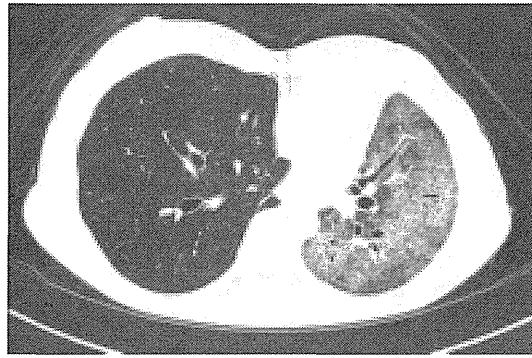


Figure2

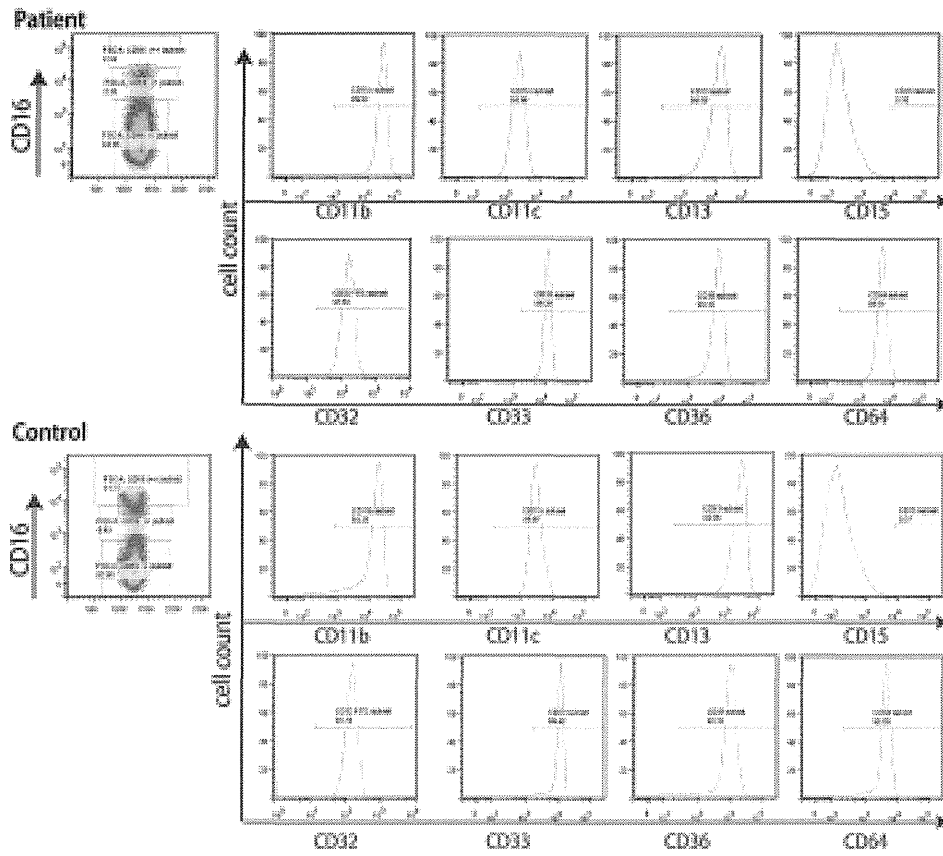


Figure3

