

図1: 肺マクロファージのサイズ

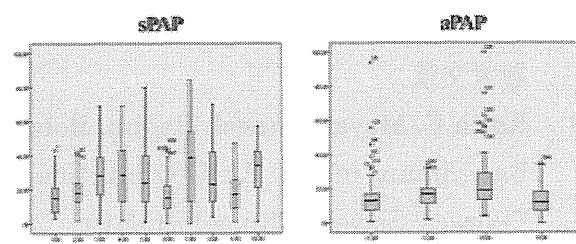


図2: sPAP, aPAP 症例毎の N/C

の BALF 標本を比較対象群として用いた。

統計学的評価には SPSS ver.22 (IBM) を用いて $p < 0.05$ を有意な差として検討した。

(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

sPAP 10 例における AM の大きさは中央値 $67.5\mu\text{m}^2$ であった。それに比して aPAP の AM の大きさ $396\mu\text{m}^2$ であり、sPAP の AM は有意に小さな細胞であった（図 1）。

また AM の核サイズも sPAP: $16\mu\text{m}^2$ に対して aPAP: $53\mu\text{m}^2$ と有意な差をみとめていた。その一方で、N/C 比率は sPAP (24%) よりも aPAP (14%) で有意に小さな割合を呈していた。さらに sPAP 10 例での AM の大きさや核のサイズは中央値および信頼区間に症例によるバラつきが大きい、aPAP 4 例では比較的一定した数値を呈していた。そして症例毎の N/C も aPAP 症例では一定の数値を示していた（図 2）。

D. 考察

PAP の BALF 所見として泡沫状マクロファージは特徴的であり、AM の機能障害を示唆している。病型の異なる aPAP と sPAP において

AM の形態を本研究で評価した。その結果、sPAP の細胞は aPAP よりも小型で細胞質内の泡沫物質が少なく、N/C が大きい AM であった。これは sPAP の AM 自体が未熟な細胞で食食能力も aPAP より低下している可能性が考えられた。つまり aPAP は AM 機能障害の機序が明らかで、後天的な GM-CSF シグナル異常が主体であるのに対し、MDS-sPAP は AM 腫瘍化による機能不全を呈していると思われる。それは図 2 に示したように aPAP では AM サイズ、核サイズ、そして N/C は各症例においてバラつきは少なく一定の形態異常を示している点からも sPAP とは異なる病態であることが明らかとなった。

E. 結論

抗 GM-CSF 自己抗体が存在しない sPAP の病因・病態は不明のままである。しかし今回の研究結果から sPAP は GM-CSF シグナル異常による機能低下ではなく、AM 自体が異常細胞である可能性が示唆された。今後は異常細胞であることを移植前後の評価ができる症例により遺伝子異常の検索などを進めていきたい。そのためにはやはり早期診断、sPAP 情報の啓蒙が今後重要となる。

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. 参考文献

1. Keith C. Meyer, Ganesh Raghu, Robert P. Baughman, et al. : An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 185 : 1004-1014, 2012
2. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班: 貫和 敏博: 気管支肺胞洗浄[BAL]法の手引き, 改訂第2版. 克誠堂出版, 東京都, 3-108, 2008
3. Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis. *BMC Pulm Med.* 2014 Mar 5; 14:37. doi: 10.1186/1471-2466-14-37.

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

肺胞蛋白症(PAP)の予後因子に関する研究: 第2回大阪呼吸器疾患シンポジウムでの検討成績から

北市正則¹、井上義一¹、中田 光²、新井 徹¹、審良正則¹、

1) 近畿中央胸部疾患センター、2) 新潟大学医歯学部総合病院生命科学医療センター

研究要旨

肺胞蛋白症 (PAP)、特にその主体を占める自己免疫性肺胞蛋白症 (A-PAP) の重症難治化とその克服が問題となっている。筆者らは「肺胞蛋白症(PAP) の難治化要因に関する研究」を課題として行った 2007 年 8 月 30-31 日開催の第 2 回大阪呼吸器疾患シンポジウムでの成績を再検討した。その結果、A-PAP あるいは特発性 PAP 症例では肺組織に Usual interstitial pneumonia (UIP) pattern あるいは nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)、cellular and fibrosing pattern が起こることが予後増悪因子であることを見出したので報告した。

A. 研究目的

肺胞蛋白症 (PAP) は 1858 年に Rosen らによって初めて報告されたびまん性肺疾患の 1 種であり、末梢気腔内に肺胞サーファクタントの物質に類似した lipoprotein が貯留する疾患である。治療法として全身麻酔下での片肺洗浄を含めた肺洗浄が行われてきた。わが国でのまとまった症例数での肺胞蛋白症 (PAP) 症例の検討は 1991 年 12 月 20 日の第 3 回京滋呼吸器疾患研究会で 68 例の臨床・画像・病理・総合検討を行い、その概要は浅本らと報告した (日本胸部疾患学会雑誌 33: 835-845, 1995)。この 68 例の原発性肺胞蛋白症 (PAP) の検討では初診から最終観察時点まで 2 ヶ月から 23 年までの期間 (平均観察期間 59 ヶ月) で臨床経過観が観察されたが、肺胞蛋白症 (PAP) 自体による死亡例は認めなかった。

その後、新たな研究の展開として 1996 年頃からの研究で肺胞蛋白症症例では GM-CSF に

対する自己抗体が産生されることが肺胞蛋白症の本質であることが指摘された。即ち、GM-CSF 抗体によって肺胞マクロファージの機能障害がおこり、末梢気腔内に lipoprotein が貯留するとの機序で起こる自己免疫疾患の一つであるとの理解が広まってきた。現在では新潟大学 中田光教授らによって抗 GM-CSF 抗体が血液検査として測定可能となっている。治療面では従来の肺洗浄に加えて GM-CSF 吸入療法が肺胞蛋白症に対する新たな治療法として臨床試験が施行され、治療としての成果も得られている。

一方、肺胞蛋白症では 1991 年の京滋呼吸器疾患研究会などの従来の症例検討では目だたなかったが、慢性間質性肺炎肺線維症を伴って肺胞蛋白症が起こっている症例が経験されるようになった。さらに肺洗浄と GM-CSF 吸入療法が施行された症例でも増悪や死亡を経験するようになった。さらに血液疾患のみならず、Wegener 肉芽腫症の治療経過などで肺胞蛋白症が広範に

肺組織に起こっている症例も経験するようになっている。このような経験症例を基礎として肺胞蛋白症症例における肺組織そのものの中での肺病変所見を検討し、肺胞蛋白症の難治化要因を検討する必要性が生じたため、今回の臨床画像病理学的研究を行った。

B. 研究方法

研究対象は近畿中央胸部疾患センター症例、国立病院機構の各病院からの症例、第3回京滋呼吸器疾患研究会で検討した症例を基礎として第2回大阪呼吸器疾患シンポジウムとして2007年8月30-31日に病理検討会と臨床・画像・病理・総合検討会を行い、49例の検討を行った。

(倫理面への配慮)

今回の研究では当該症例への新たな侵襲はないと判断したが、研究遂行には臨床情報と病理検体を匿名化して研究を行った。

C. 研究結果

結果として49例の症例は32施設から症例呈示を受けた共同研究となった。病理検体は外科的肺生検 (SLB) 22例、SLB+剖検4例、経気管支肺生検 (TBB)+SLB1例、TBB9例、TBB+気管支肺胞洗浄 (BAL) 1例、針生検+BAL1例、細胞診1例、肺葉切除1例、肺部分切除1例、剖検7例を検討した。49例のうち、48例を免疫染色所見を含めて肺胞蛋白症 (PAP) との病理診断が可能であった。他の1例は壊死性肉芽腫性病変を示す肺感染症に伴う肺胞蛋白症類似所見であった。肺胞蛋白症 (PAP) の病型別では抗 GM-CSF 抗体の検査結果を考慮して、抗 GM-CSF 抗体陽性の自己免疫性 PAP 22例、抗 GM-CSF 抗体が測定されていないために特発性 PAP と診断した症例は13例であり、二次性肺胞蛋白症は13例であった。症例の臨床状況は自己免疫性 PAP 22例は男性15例、女性7例で、

平均年齢は52.6歳であった。その予後は生存15例、死亡7例であった。特発性 PAP13例では男性8例、女性5例で平均年齢は42.5歳であった。その予後は生存6例、死亡7例であった。二次性 PAP13例では男性6例、女性7例で平均年齢44.0歳であった。基礎疾患は白血病2例、多発性骨髄腫1例、MDS3例、膠原病4例でSLE1例、ベーチェット病2例の内容であった。抗 GM-CSF 抗体は5例で測定されていた。4例は0 microngram/ml, 1例は<5.0 pg/mlの測定値であった。二次性 PAP13例では生存6例、死亡7例の状況であった。

自己免疫性 PAP と特発性 PAP と評価した症例で、外科的肺生検あるいは肺部分切除あるいは剖検が施行され、肺胞蛋白症以外の肺病変の内容も検討できた24例について予後との関係を調査した。UIP pattern が広範に観察できた2例は2例とも死亡した。UIP pattern が限局性で観察できた1例では改善した。NSIP, cellular and fibrosing pattern (NSIP-2) の肺病変を観察した6例では死亡3例、改善3例であった。NSIP, cellular pattern (NSIP-1) の肺病変を観察した6例では死亡1例、悪化1例、不変1例、改善3例であった。間質性肺炎所見無しの8例では悪化1例、不変2例、改善5例であった。疎な肉芽腫性病変を示した1例では不変であった。肺胞蛋白症 (PAP) の重症度 (disease severity score 0-5) を考慮して、PAP disease severity score 2-5 の症例を対象とすると (A) UIP pattern を示した2例中2例とも死亡 (観察期間 18-162 ヶ月、平均 90 ヶ月) であった。 (C) NSIP-1 pattern あるいは間質性肺炎所見無しの10例では生存9例、死亡1例 (観察期間 1-126 ヶ月、平均 54.9 ヶ月) となり、 (A), (C) の両群間で有意差を認めた ($p<0.05$)。 (B) NSIP-2 pattern を示した6例では生存4例、死亡2例 (観察期間 16-128 ヶ月、平均 73.1 ヶ月) で (A), (C) の中間の生存状況であった。

D. 考察

現時点では肺胞蛋白症（PAP）の診断は臨床・画像所見と、抗 GM-CSF 抗体の測定と BAL 所見あるいは経気管支肺生検までの所見でなされることが多い。本研究のように外科的肺生検、肺部分切除検体、さらに死亡例での剖検所見をまとめた症例数で観察できることは世界レベルでも他に類を見ないことである。自己免疫性あるいは特発性肺胞蛋白症（PAP）症例で肺病変を十分な大きさで観察できた 24 例の検討から線維化間質性肺炎のパターンが肺胞蛋白症（PAP）症例の予後因子となることが判明した。

E. 結論

肺胞蛋白症（PAP）症例では肺胞蛋白症（PAP）の診断のみでなく、肺線維化病変の有無とその病型パターンの診断にも注意すべきことが判明した。逆に従来認識されてきた肺胞蛋白症（PAP）の臨床・画像所見では把握できない肺胞蛋白症（PAP）症例も存在することが明らかとなった。

F. 健康危険情報

今回の研究では当該症例について既に得られた臨床と病理検体の情報を用いて検討したため、研究対象症例への新たな健康危険は生じないと判断した。

G. 参考文献

1. 浅本 仁、北市正則、西村浩一、伊藤春海、泉 孝英。わが国における原発性肺胞蛋白症—68 症例の臨床的検討—。日本胸部疾患学会雑誌 33: 835-845, 1995.
2. American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165: 277-304, 2002.
3. Inoue Y, Trapnell BCm, Tazawa R, Arai T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi K, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Kirschner JP, akata K, Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis Am J Respir Crit Care Med 177: 752-762, 2008.
4. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, Brown KK, Chung MP, Cordier J-F, duBois RM, Flaherty KR, Franks TJ, Hansell DM, Hartman TE, Kazerooni EA, Kim DS, Kitaichi M, Koyama T, Martinez FJ, Nagai SD, Midthun DE, Mueller NL, Nicholson AG, Raghu G, Selman M, Wells A. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Report of an American Thoracic Society Project. Am J Respir Crit Care Med 177: 1338-1347, 2008.
5. 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
pneumonias. Am J. Respir Crit Care
Med 2013; 188(6): 733-748.

6. 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.

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

謝辞：

1991 年 12 月 20 日開催の第 3 回京滋呼吸器疾患研究会「肺胞蛋白症をめぐって」と 2007 年 8 月 30-31 日開催の第 2 回大阪呼吸器疾患シンポジウム「肺胞蛋白症の難治化要因に関する研究」で症例提示と病理診断等の協力を頂いた研究者に感謝致します。

肺胞蛋白症の治療効果判定のための新しいHRCT画像解析法に関する研究

審良正則 NHO近畿中央胸部疾患センター放射線科部長

研究要旨

肺胞蛋白症の治療効果判定のための新しい HRCT 画像評価法を検討した。PAP 病変の陰影の程度 (opacity score) を 3 ポイント・スケール (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 consolidation=3 ポイント) で評価し、それぞれの陰影の拡がり (extent score) を 5 ポイント・スケールで評価した。全体の severity score は左右上中下肺の 6 肺野領域で陰影の程度に拡がりを掛け合わせた値の合計で計算した。この new grading system は治療効果判定に有用と考えられた。

A. 研究目的

研究目的は肺胞蛋白症の治療効果判定のための新しい HRCT 画像評価法を検討することであった。

B. 研究方法

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。症例は男性 18 例、女性 14 例、年齢は 26 歳から 76 歳 (平均年齢 53.3 歳) であった。治療効果判定は治療前後で $AaDO_2 \geq 10$ torr を有効とした。治療効果有効 21 例、無効 11 例であった。

32 例の GM-CSF 吸入前後の HRCT 画像所見を 2 名の放射線診断専門医がブラインドで評価した。PAP 病変の陰影の程度 (opacity score) を 3 ポイント・スケール (軽度のすりガラス影 (G1) = 1 ポイント; 中等度のすりガラス影 (G2) = 2 ポイント; 高度の肺野高吸収 (G3) consolidation = 3 ポイント) で評価した。それぞれの陰影の拡がり (extent score) を 5 ポイント・スケール (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) で評価した。全体の severity score は陰影の程度に拡がりを掛け合わせて計算した (severity score = opacity score $\times$ extent score) :

$G1 \text{ extent} + G2 \text{ extent} \times 2 + G3 \text{ extent} \times 3$
これを左右上中下肺野の 6 領域で行った。

(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

陰影の程度と拡がりによる HRCT grade は、従来の拡がりだけの HRCT extent¹⁾ と同様に %DLco、PaO₂、AaDO₂ と 1% 水準で有意に相関、KL-6、SP-D、%VC と 5% 水準で有意に相関した (表 1)。

治療前の PaO₂、AaDO₂、%DLco、SP-D、%VC、PaCO₂、治療前の HRCT grade score、HRCT extent、crazy-paving appearance の拡がりの程度、subpleural sparing の有無、diffuse か

表 1

	AaDO2	CT grade	CT extent
KL-6	0.480**	0.427*	0.471**
SP-D	0.410*	0.361*	0.481**
%VC	-0.238	-0.359*	-0.248
%DLCO	-0.346	-0.639**	-0.746**
PaO2	-0.940**	-0.495**	-0.552**
AaDO2	1.000	0.491**	0.569**
CT grade	0.491**	1.000	0.917**

** r<0.01; * r<0.05

文献2より転写

表 2 CTパターンの治療効果予測
(ロジスティック回帰分析)

	Hazard Ratio	95%CI	P value
CT Grade	0.987	0.938 – 1.038	0.603
CT Extent	0.698	0.916 – 1.140	0.698
Subpleural Sparing	0.296	0.051 – 1.721	0.158
Crazy-paving	1.026	0.924 – 1.139	0.629
Distribution			
Central vs Peripheral	1.406	0.225 – 8.783	0.544
Diffuse vs Patchy	0.769	0.170 – 3.422	0.513

文献2より転写

表 3 各種臨床データの治療効果予測
(ロジスティック回帰分析)

	Hazard Ratio	95%CI	P value
KL-6	1.000	1.000 – 1.000	0.043
SP-D	1.002	0.996 – 1.009	0.485
%VC	1.004	0.955 – 1.054	0.889
%DLCO	1.005	0.960 – 1.053	0.824
PaO2	0.966	0.899 – 1.038	0.351
AaDO2	1.053	0.983 – 1.127	0.140
PaCO2	0.796	0.618 – 1.024	0.076

文献2より転写

表4

	Δ AaDO2	Δ CT grade	Δ CT extent
Δ KL-6	0.653**	0.565**	0.418*
Δ SP-D	0.374*	0.615**	0.441*
Δ %VC	0.580**	0.698**	0.516**
Δ %DLCO	0.476**	0.737**	0.667**
Δ AaDO2	1.000	0.663**	0.462**
Δ CT grade	0.663**	1.000	0.884**
Δ CT extent	0.462**	0.884**	1.000

** r<0.01; * r<0.05

文献2より転写

表 5 治療効果判定
(単変量解析)

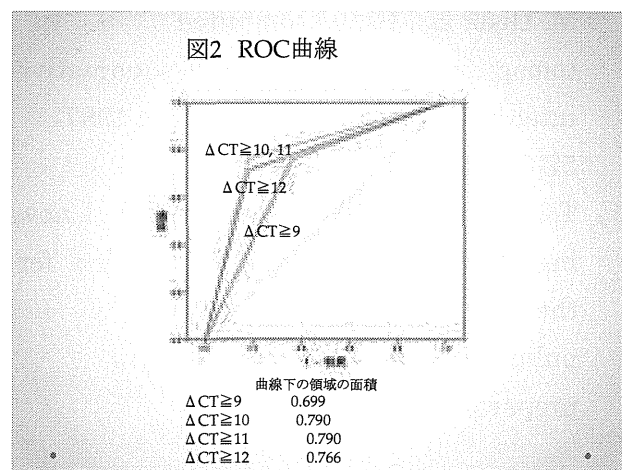
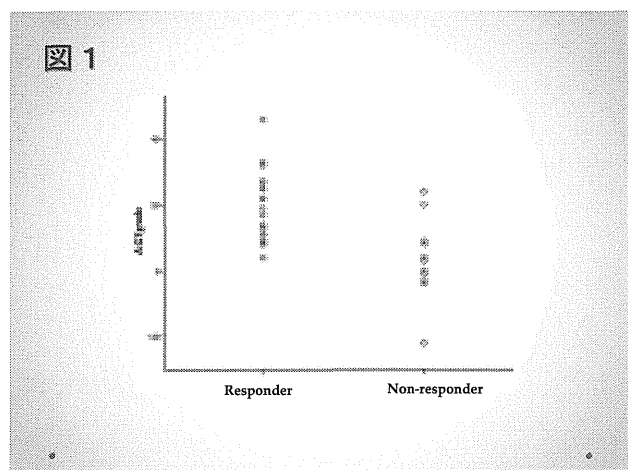
	Hazard Ratio	95%CI	P value
Δ CT grade	1.167	1.041 – 1.309	0.008
Δ CT extent	1.233	1.032 – 1.472	0.021
Δ KL-6	1.000	1.000 – 1.001	0.025
Δ SP-D	1.006	0.998 – 1.014	0.123
Δ %VC	1.162	1.019 – 1.324	0.025
Δ %DLCO	1.053	0.989 – 1.123	0.109

文献2より転写

表 6 治療効果判定
(多変量回帰分析)

	Hazard Ratio	95%CI	P value
Δ CT grade	1.169	1.169 – 1.311	0.007

文献2より転写



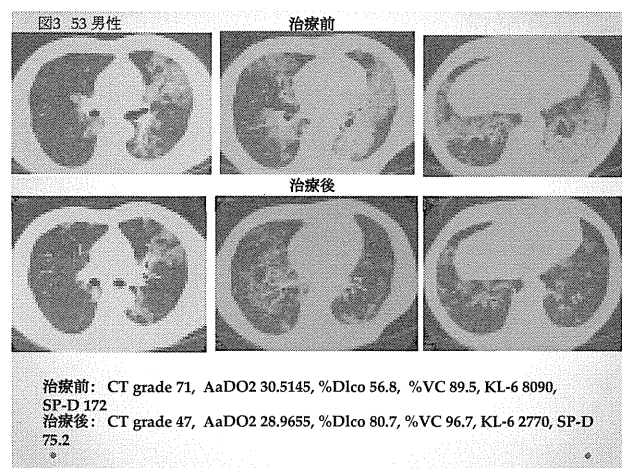
patchy か、中枢側優位か末梢優位かの陰影の分布は治療効果に関係しなかった。治療前の KL-6 の程度は治療効果と関係した (表 2、表 3)。

ΔCT grade (治療前後の HRCT grade の差) は、ΔKL-6、ΔSP-D、Δ%VC、Δ%DLC₀、ΔPaO₂、ΔAaDO₂ と有意に相関した (表 4)。単変量解析では ΔCT grade、ΔCT extent、ΔKL-6、Δ%VC は治療効果と関係した (表 5)。多変量解析では ΔCT grade だけが治療効果と関係した (表 6)。

図 1 は治療有効例と無効例の ΔCT grade を示している。治療前後の grade score の差は治療有効例のほとんどで 10 ポイント以上であった。カットオフ値 10 での効果判定の sensitivity は 76%、specificity は 82%、accuracy は 78% であった (図 2)。一部の症例で画像と治療有効例に解離がみられた²⁾ (図 3)。

D. 考察

肺胞蛋白症の CT 像では crazy-paving pattern のすりガラス影が特徴であるが、すりガラス影の程度も様々で、陰影の拡がりだけの効果判定では不十分と考えられる。治療により陰影の拡がりだけでなく、濃度の低下もみられる。治療効果判定には拡がりに陰影の濃度の程度を加味した評価法が有用と考えられる。治療前後のすりガラス影の程度と拡がりを加味した



CT grade は AaDO₂ による治療効果判定と最も相関した。

E. 結論

新しい HRCT 画像評価法は治療効果判定に有用と考えられる。治療効果判定には HRCT 画像所見と A-aDO₂ を総合して評価することが必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

1. Akira M, Yamamoto S, Hara H, Sakatani

M, Ueda E. Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. Thorax 1997; 52: 333-337.

2. Tokura S, Akira M, Inoue Y, et al. A new high-resolution CT grading system for the evaluation of the severity in pulmonary alveolar proteinosis (in preparation).

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

肺アスペルギルス症が自己免疫性肺胞蛋白症の 病態に関与した可能性が考えられた一例

新井 徹¹、杉本親寿¹、広瀬雅樹¹、松室昭子¹、審良正則^{1,2}、北市正則^{1,3}、井上義一¹

1) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター

2) 同 放射線科

3) 同 病理

研究要旨

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）は好中球機能や肺胞マクロファージ機能の低下を認めるため、ノカルジア症、抗酸菌症、真菌症などの日和見感染を合併する。我々は、肺アスペルギルス症の治療中に発症した APAP 症例を経験した。Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor（GM-CSF）による治療を行ったが、反応乏しく、治療開始後 4 ヶ月で死亡された。アスペルギスは肺胞マクロファージの機能を低下させること、肺胞 II 型上皮からのサーファクタント産生を増加させることから、APAP の発症や悪化にかかわる可能性、さらに GM-CSF 療法の反応性にも影響した可能性が考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症（autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; APAP）において感染症が合併することは知られている¹⁾²⁾。APAP においてはマクロファージ機能とともに、好中球機能の低下を認めることが関係していると考えられる³⁾⁴⁾。また、感染症の治療を行って APAP の病状が改善した報告も散見される⁵⁾⁶⁾ことから、感染症は合併症であるとともに、APAP の病状に影響する可能性があると考えられる。

今回、我々は、アスペルギルス感染の治療中に APAP が発症し、治療に難渋した症例を経験した。文献的考察を加えて報告する。

B. 研究方法

（1）対象

62 歳、男性。金属加工業に従事し、20 歳～25 歳に 1 日数本の喫煙歴を有する。糖尿病を治療していた。

肺胞蛋白症の診断の 6 年前に左上葉の肺結核に対して治療歴を有する。その 4 年後に結核治療後の空洞の壁肥厚が出現し、気管支洗浄にてアスペルギルスが検出され、抗アスペルギルス抗体陽性で肺アスペルギルス症と診断された。Itraconazole の治療が行われていたが、2 年後に両下肺野を中心にすりガラス状陰影が出現したために気管支鏡で精査を行った。右 B⁵で行った気管支肺胞洗浄液（BAL）は米のとぎ汁状を呈し、経気管支肺生検組織では末梢気腔内に PAS 陽性の細顆粒状物質が充満する像が認められた。さらに、抗 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor（GM-CSF）自己抗体陽性も確認されたため APAP と診断された。

APAP と診断後も陰影の悪化傾向を認めたが、アスペルギルス感染症を認めたため、APAP の標準療法である全肺洗浄を行うことが出来なかった。APAP 診断から 8 ヶ月後、GM-CSF 吸入療法を目的に当院紹介入院となった。

(2) 方法

当院入院後の治療経過を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、日常臨床データを用いた後方視的疫学研究であり、患者からの同意書を要しない。

C. 研究結果

入院時 HRCT では、左上葉の空洞に菌球を認め、肺野には crazy paving pattern を示すすりガラス状陰影を認めた。入院時検査所見では、APAP の血清マーカーである KL-6 24500 U/mL、SP-D 1180 ng/mL、CEA 29.1 mg/mL、CYFRA 62.0 ng/mL といずれも著明な高値を示した。血液ガスでは室内気で PaO₂ 37.8 Torr と著明な低酸素血症を呈した (図 1) (表 1)。

血清アスペルギルス抗原は 1.5、β D グルカン 149 pg/mL と上昇していた。診断確認の BAL 液の培養検査ではアスペルギルスは検出されなかったが、全肺洗浄は感染悪化の危険性が高いと考え、GM-CSF (Leukine®) を 125 µg/mL/day で吸入開始した。抗真菌剤は itraconazole から micafungin に変更した。GM-CSF 吸入開始後も低酸素血症の改善傾向を認めないため 2 週間後には 250 µg/mL に増量した。さらに、2 ヶ月後から GM-CSF 投与を 250 µg/mL/day 皮下注に変更した。しかし、その後も病状の改善を認めず、GM-CSF 吸入開始後から 4 ヶ月後、呼吸不全にて死亡された。

D. 考察

Puntar ら⁷⁾ は 2010 年までの英語論文の review を行い、75 例の日和見感染症合併の

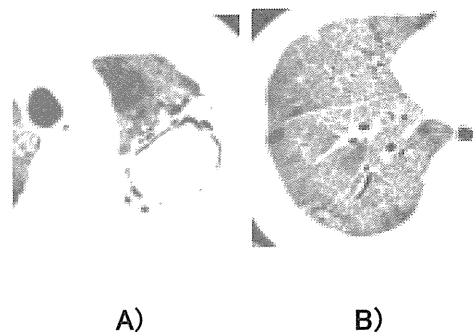


図1 当院入院時 HRCT

表1 当院入院時検査所見

RBC 412×10 ⁹ /mL	ESR 82mm/hr	<培養検査>
Hb12.1g/dL	CRP 1.52mg/dL	Aspergillus fumigatus
WBC 6600/mm ³		検出 (+)
Neut 57.5%	IgG 2115mg/dL	<血液ガス>(room air)
Ly 26.3%	IgA 486mg/dL	PaO ₂ 37.8 torr
No 12.0%	IgM 7 mg/dL	PiCO ₂ 32.8 torr
Eo 2.9%	IgE 256 µL/ml	pH 7.406
Bs 0.04%		
Plt 27.5×10 ⁹ /mL	β-D-グルカン 149 pg/mL	<気管支肺動脈洗浄液>(48%)
	クリプトコッカス抗原 陰性	TCC 1.98×10 ⁶ /mL
AST 320U/L	アスペルギルス抗原 1.5	分画: Na 51.8%, Ly 15.0%
ALT 111U/L	抗アスペルギルス抗体 (+)	Neu 32.0%, Eo 0.0%
LDH 508U/L		CD4/8 1.52
r-GTP 280U/L	KL-6 24,500 U/mL	検査: 著明な高値、異常認めず
FBG 72mg/dL	SP-D 1,180 ng/mL	
BUN 12.3 mg/dL	CEA 29.1 ng/mL	
Cr 0.6mg/dL	CYFRA 62.0 ng/mL	
UA 5.4mg/dL	IGM-CSF 吸入	
TP 8.4g/dL		

pulmonary alveolar proteinosis (PAP) 中、ノカルジア症 32 例 (43%)、抗酸菌症 28 例 (37%)、真菌症 15 例 (20%) であることを報告した。平均 19.5 ヶ月の観察期間での生存率は、ノカルジア症 29%、抗酸菌症 70%、真菌症は 21%であった。アスペルギルス症合併の APAP は予後不良と考えられる。

アスペルギルスの培養上澄はマクロファージや好中球機能を低下させること⁸⁾、アスペルギルスにより肺胞上皮細胞の SP-D 産生が増強し、in vivo でもマウスのモデルで SP-D が増加することが報告されている⁹⁾。したがって、アスペルギルス感染は APAP の増悪因子となりうると考えられる。Tazawa ら¹⁰⁾ により、GM-CSF 吸

入療法の有効性が報告されているが、本例における GM-CSF 抵抗性の一因は、アスペルギルスによるこれらの作用が関係しているのかもしれない。

Lin ら¹¹⁾ は、アスペルギルスによる副鼻腔感染合併の PAP において、抗真菌剤投与と手術による感染症加療後に PAP の病状が改善した症例を報告した。また、Huang ら¹²⁾ は、肺野にアスペルギルス菌球を伴った PAP において、菌球の反対側肺の全肺洗浄を行うことで陰影と低酸素血症の改善を得た症例を報告している。さらに、Punatar ら⁷⁾ は、感染合併の PAP において、死亡例は全例全肺洗浄を行っていないのに対して、全肺洗浄や気管支鏡による肺洗浄を行った 16 例は全例、観察期間中は生存していたことを報告している。この報告は、感染が重症で全肺洗浄を行えなかった症例が死亡したことを示しているだけの可能性もあるが、アスペルギルス感染症を認める症例であっても、呼吸状態が著明に悪化した症例においては、感染症の広がりも加味して全肺洗浄や気管支鏡による部分肺洗浄が予後を改善できる可能性があることを示しているのではないかと考える。

E. 結論

肺アスペルギルス症が先行し、その加療中に APAP を発症した症例を経験した。GM-CSF 吸入療法は無効で、治療開始後 4 ヶ月で呼吸不全にて死亡に至った。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

1. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235.
2. 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.
3. Tazawa R, Hamano E, Arai T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1141-1149.
4. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 567-579.
5. 山口昭三郎, 高柳 昇, 徳永大道他. *Nocardia farcinica* 感染とともに増悪し, ノカルジア症治療にて軽快した自己免疫性肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 580-583.
6. 大成洋二郎, 山岡直樹, 谷脇雅也ら, 肺結核治療中に改善を示した肺胞蛋白症の 1 例. *日呼吸会誌* 41; 392-396.
7. Punatar AD, Kunes S, Blair JE, et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect* 2010; 65: 173-179.
8. Murayama T, Amitani Y, Ikegami R, et al. Suppressive effects of *Aspergillus fumigatus* culture filtrates on human alveolar macrophages and polymorphonuclear leucocytes. *Eur Respir J* 1996; 9: 293-300.
9. Haczku A, Cao Y, Vass Geza, et al. IL-4 and IL-13 forms a negative feedback circuit with surfactant protein-D in the allergic airway response. *J Immunol* 2006; 176: 3557-3565.

10. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al.
Inhaled granulocyte/macrophage-colony
stimulating factor as therapy for
pulmonary alveolar proteinosis. *Am J
Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1345-
1354.
11. Lin KP, Sheng WH, Wang CP, et al.
Resolution of secondary pulmonary
alveolar proteinosis following treatment
of rhinocerebral aspergillosis. *Intern J
Infect Dis* 2010; 14: e246-e249.
12. Huang XY, Chang YU, Xu XM, et al.
Pulmonary alveolar proteinosis
associated with tuberculosis and
aspergilloma formation. *Chin Med J*
2012; 125:3191-3192.

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

全肺洗浄時の生理学的変化の検討 -安全な肺洗浄を目指して-

内田寛治¹、池田貴充¹、赤坂圭一²、田中崇裕²、中田 光²

1) 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

2) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

研究要旨

肺洗浄中の酸素化や肺血管抵抗、肺コンプライアンスなどの生理学的指標を検討した。洗浄液排出時に肺動脈酸素飽和度が急激に低下し、非換気側へのシャント血流が急激に上昇していることを伺わせた。洗浄中の肺血流分布を予測するため、電気抵抗回路を用いた簡略化モデルを考案したところ、洗浄液排出時は、非換気側へ 70%程度の肺血流がシフトしていることが推定された。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）の古典的治療法は、全身麻酔下で、分離肺換気を行いつつ非換気側肺に、大量の生理食塩液を注入して貯留したサーファクタント脂質、蛋白および細胞のデブリを洗い出すことで、換気に有効に使われる肺胞の領域を増やし、酸素化の改善を期待する、全肺洗浄(Whole lung lavage; WLL)であり、1960年代早期から施行されている^(1,2)。本洗浄法の理想的な洗浄効果を得るための標準的手法を確立することの必要性は認識されているが、稀少疾患であることから大規模な臨床試験などのエビデンスに乏しく、症例報告の蓄積や、様々な手法の有効性を検討する前向き試験を行うことが期待されている。一方で、それぞれの洗浄法の安全性についても検討されたものは少ない。aPAP患者でWLLを行う患者は術前低酸素状態であり、かつ一側の分離換気を行うため、洗浄中高度の低酸素血症、高炭酸ガス血症になるリスクも高い。本研究では、肺洗浄を施行した1例の洗浄時酸素化、肺生理学的指標結果を検討することで、洗浄経過中にどのような生理的

変化を生じているかを検討した。またその結果をもとに、肺循環を電気回路に見立てた単純モデルを考案し、肺洗浄中の肺血流量分布を推定した。

B. 研究方法

洗浄側上の側臥位で、肺洗浄を施行した1症例の洗浄液量、洗浄中の動脈血酸素飽和度(SpO₂)、換気量、気道内圧の記録を参照し、洗浄に伴う変化を経時的に観察した。

次に洗浄側肺、非洗浄側肺（換気側肺）の肺血管抵抗をそれぞれ電気抵抗に置き換えた並列回路を考案し、SpO₂の数値の変化から、実際の肺血流分布を考察した。

C. 研究結果

酸素化能：20回の洗浄液注入と排出を繰り返した患者のSpO₂の経時的变化を検討した。洗浄前は100%であったが、洗浄液を排出直後にSpO₂の著明な低下が認められた。その後洗浄液を注入すると、再びSpO₂は100%に到達し、排出時に低下するという傾向を見せた（図1）。



図1 洗浄中の SpO_2 変化 (X 軸: 洗浄回数、Y 軸: SpO_2)

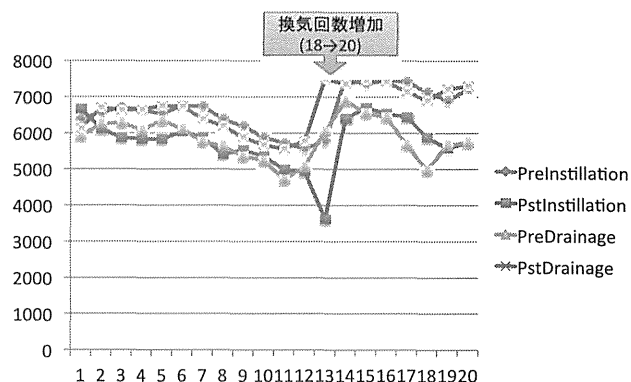


図2 洗浄中の分時換気量変化 (X 軸: 洗浄回数、Y 軸: 分時換気量)

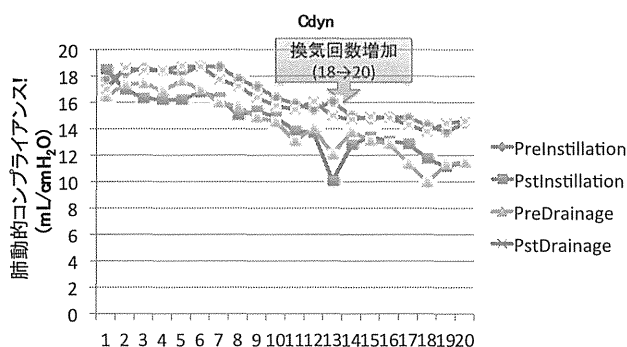


図3 肺の動的コンプライアンス変化 (X 軸: 洗浄回数、Y 軸: 肺コンプライアンス)

洗浄中最低 SpO_2 は 94% であった。13 回目以降は洗浄液注入後も SpO_2 が 100% に戻ることはなく、洗浄に伴い、換気側肺の酸素化が影響されている可能性を示唆した。

換気量：人工呼吸器設定は、従圧式換気が設定されていたため、肺の換気抵抗が増加すると、分時換気量が低下する。本症例の洗浄中は、洗浄液を注入している時に分時換気量が低下する傾向が認められた。また 7 回目以降は洗浄液の排出後も換気量が低下しており、換気側肺のコンプライアンス低下が示唆された。13 回目以降は設定従圧式換気の気道内圧を上昇させ、換気量を維持できた (図 2)。

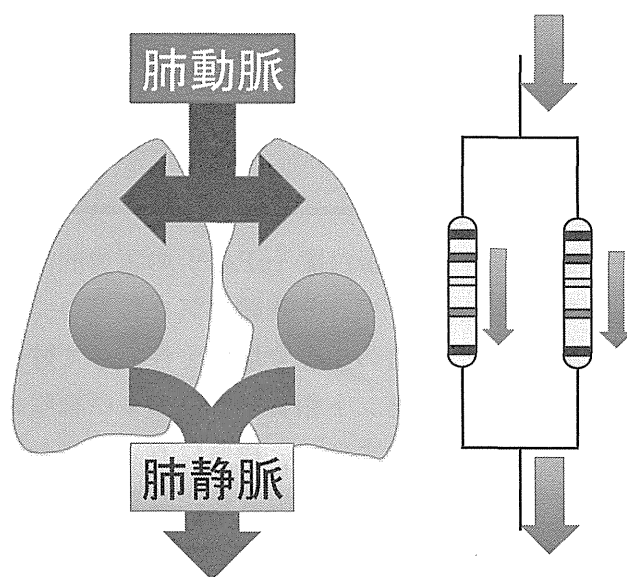


図4 肺血流と電気抵抗回路モデル

肺コンプライアンス：洗浄液注入時に低下し、排出で上昇する、という傾向が認められた。また洗浄経過中に徐々に低下した (図 3)。

以上の結果を踏まえて、肺血流の換気、非換気側への分布の急激な変化が洗浄中の高度低酸素血症へ影響する可能性を、電気抵抗回路モデルを用いて推定した (図 4)。

肺洗浄中は洗浄側（非換気側）肺を循環する血液は酸素化が全くなされないと考えられる。また洗浄液注入によって、洗浄側の肺内圧が上昇すると、肺血管抵抗が増加し、また洗浄液排出時は血管抵抗が低下し、抵抗の変化に応じて血流量がダイナミックに変化することが想定される（図5・図6）。

以下の前提をもって、肺洗浄中の洗浄、非洗浄側への肺血流の変化を検討した。

1. 洗浄側（非換気側）を循環した血液の肺静脈血液の酸素飽和度=混合静脈血酸素飽和度
2. 換気側（非洗浄側）を循環した血液の肺静脈血液の酸素飽和度=100%
3. 洗浄中の心拍出量(=肺血流量)は洗浄中一定
4. 低酸素性肺血管攣縮の項目は今回除外
5. 換気側（非洗浄側）肺の、洗浄経過に伴う酸素化の低下の項目は除外

本モデルをもとに、洗浄中に観察される SpO₂ の1例として実測 SpO₂ (SatO₂real) 82%まで低下したと仮定した場合、混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂) を一般的数値として 75%と仮定すると、換気側肺血流は以下の数式で推定できる。

$$PFv = ((\text{SatO}_{2\text{real}} - \text{SvO}_2) / (\text{SaO}_2^* - \text{SvO}_2)) \times \text{CO}$$

*ここで SaO₂ は換気側肺を経由した場合の酸素飽和度=100 と仮定

$$PFv = ((82 - 75) / (100 - 75)) \times \text{CO} = 0.28 \times \text{CO}$$

以上より、換気側血流量が 28%、非換気側血流量が 72%の分布となることが分かった。

D. 考察

患者の洗浄中のダイナミックな肺生理変化に応じた低酸素状態、気道内圧、コンプライアンスの変化が観測された。洗浄液注入時、排出時

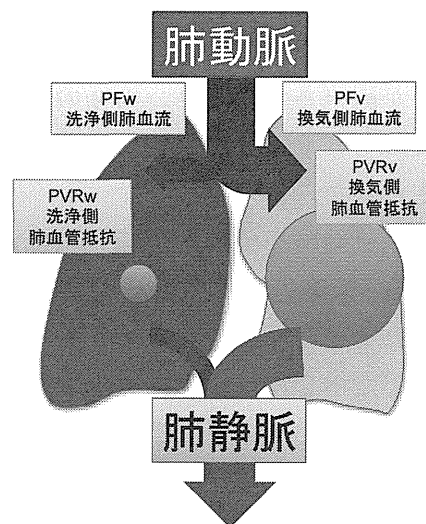


図5 洗浄中の抵抗が変化した際の電流(=血流)の変化。PFv:換気側血流、PFw:洗浄側血流、PVRv:換気側肺血管抵抗、PVRw:洗浄側肺血管抵抗、CO:心拍出量

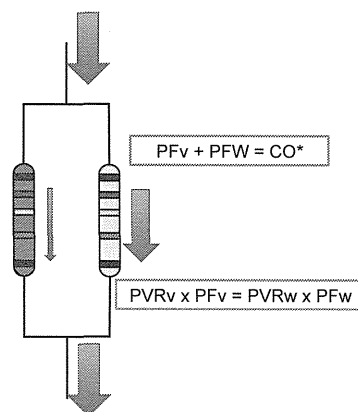


図6 洗浄中の抵抗が変化した際の電流(=血流)の変化。PFv:換気側血流、PFw:洗浄側血流、PVRv:換気側肺血管抵抗、PVRw:洗浄側肺血管抵抗、CO:心拍出量

での洗浄液による肺血管抵抗の上昇、および重力による換気側の拡張をも阻害する様子が明らかとなり、また経時的には換気側肺自体にも酸素化能を悪化させている可能性が示唆された。洗浄液の注入、排出というダイナミックな変化に伴って起きる変化と、経時的に徐々に進行し

てくる変化があることが明らかとなった。

洗浄回数を増やすと共に、全体的な酸素飽和度の低下が観察されており、術後の呼吸状態に影響を及ぼしにくい洗浄方法の検討が必要であると考えられた。

また、電気回路モデルでの肺血流量分布を推定した結果、一時的には70%以上の血液が非換気側へ流れている可能性も示唆された。高度低酸素を来した場合には循環動態への影響や脳の酸素化の維持などへも影響が考えられ、不可逆的な問題が生じる前に経皮的膜型人工肺（ECMO）を導入するなどの救済策を講じる必要があると考えられる。

術前の段階で、術中発生する低酸素の可能性やその度合いを予測できるシミュレーションが行えれば、洗浄時の患者の安全性が格段に向上することが期待出来る。また術中呼吸状態を予測するパラメータを見つけることも、WLLの適応、非適応を判断する材料として重要である。引き続き肺血流、酸素化に影響を与えるパラメータを抽出して、適切に予測式に加えることで、正確な予想ができるよう検討したい。

E. 結論

1. 肺胞蛋白症患者の洗浄中の呼吸器パラメータを詳細に分析した。
2. 排液中に低酸素血症を来すことが示され、洗浄側肺の血流の急激な増加を示唆した。
3. 適切なパラメータを抽出して予測式を立てることで、洗浄前に洗浄中の状態を予測したり、それに伴うバックアップ体制を取ることが出来ると考えられる。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 参考文献

1. Ramirez J. P Pulmonary alveolar

proteinosis. Treatment by massive bronchopulmonary lavage. Arch Intern Med. 1967;119(2):147-156.

2. Kavuru MS, Popovich M. Therapeutic Whole Lung Lavage : A Stop-Gap Therapy for Alveolar Proteinosis. Chest. 2002; 122;1123-1124.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当しない

抗GM-CSF/HLA class II抗体に関する研究

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

疾患感受性と特定の HLA class II allele との関係が、幾つかの自己免疫疾患で示されているが、自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）では不明である。近年、自己抗体産生に関わる HLA class II の新たな機能が発見されたが、aPAP とこの機序との関わりは不明である。本研究において我々は GM-CSF が HLA class II の peptide-binding groove に結合して細胞表面輸送され、提示されることを、発現ベクターを用いたトランスフェクション実験により示した。HLA class II による GM-CSF の輸送は HLA class II allele に依存して増加或いは減少した。細胞表面の GM-CSF/HLA class II complex は aPAP 患者血清によって特異的に認識され、抗 GM-CSF/HLA class II 抗体価は、aPAP の重症度と良好な相関を示した。aPAP においても特定の HLA class II と GM-CSF の complex が自己抗体の標的であり、特定の HLA class II が疾患感受性と関連する可能性があることを示唆した。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）の病原性自己抗体、抗 GM-CSF 抗体の血清濃度は、現在 ELISA 法で測定され、aPAP 患者を感度 100%、特異度 98%で診断可能する¹⁾。しかし疫学や血漿交換療法に関する研究報告では、血清 GM-CSF 抗体濃度と疾患重症度との相関は“弱い”或は“ない”とされている²⁻⁴⁾。患者血清にはエピトープや親和性が異なるポリクローナルな抗体が存在し^{5,6)}、単なる抗体濃度ではなく、血清 GM-CSF 中和活性が疾患重症度を反映するとも言われてきた⁷⁾。

HLA class II の生理的機能は、抗原提示細胞において同細胞が貪食した病原体由来のペプチドを T 細胞に提示する働きである。最近荒瀬らは、HLA class II の病理学的機能として、misfolded 自己蛋白を細胞表面に輸送し提示することを発見した。HLA class II と complex を

形成した自己蛋白は自己反応性 B 細胞を活性化した⁸⁾。関節リウマチにおける血清自己抗体は単なる自己蛋白（IgG 重鎖）ではなく、自己蛋白と HLA class II の複合体を標的としていた⁹⁾。本研究の目的はこの仮説機構が aPAP においても当てはまるのか検討することである。

B. 研究方法

HLA class II (HLA-DR) による GM-CSF の輸送及び細胞表面提示に関する検討は、293T 細胞に HLA-DR や GM-CSF 発現ベクターをトランスフェクトする系を用いて行った。細胞表面提示された GM-CSF/HLA class II complex に対する血清自己抗体（抗 GM-CSF/HLA class II 抗体）は、GM-CSF と HLA-DR を共にトランスフェクトした 293T 細胞と患者血清を反応させたのち、FACS 法により定量化した。統計学的解析は、統計ソフト、JMP Pro® version

11.0.01(SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

当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

293T 細胞にトランスフェクトされた GM-CSF (FLAG-tagged) は、HLA-DR α 鎖、 β 鎖共に同時トランスフェクトすることにより始めて細胞表面に発現した。GM-CSF と HLA-DR の結合は、抗 FLAG 抗体と抗 HLA-DR 抗体を用いた免疫沈降法により確認した。また GM-CSF と HLA-DR の結合が HLA-DR の peptide binding groove を介していることを invariant chain (Ii) との同時トランスフェクションによる阻害実験や Cw3 ペプチドによる阻害実験により確認した。この実験において示された HLA-DR による GM-CSF の輸送及び細胞表面提示には、トランスフェクトした HLA-DR β 鎖の allele 依存性が認められた。

細胞表面の GM-CSF/HLA class II complex に対する自己抗体、抗 GM-CSF/HLA class II 抗体を aPAP 患者 21 名と健常人 21 名で測定した結果、抗 GM-CSF/HLA class II 抗体は感度 90.48%、特異度 100%で aPAP 患者を識別した。興味深いことに、抗 GM-CSF/HLA class II 抗体価は、従来の ELISA 法で測定した抗 GM-CSF 抗体濃度と相関しなかった。それぞれの自己抗体と aPAP 患者重症度 (DSS, disease severity score) との関連を明らかにするためにロジスティック解析を行ったところ、これまでの報告通り抗 GM-CSF 抗体と aPAP 重症度の間には弱い

相関しか認められなかった ($R^2 = 0.0318$, $p = 0.2180$) が、驚くべきことに、抗 GM-CSF/HLA class II 抗体は aPAP 重症度とより良い相関を示すことが明らかとなった ($R^2 = 0.2851$, $p = 0.0002$)。Spearman 順位相関係数も求めたが、同様に抗 GM-CSF 抗体 ($\rho = 0.3584$, $p = 0.1107$) より、抗 GM-CSF/HLA class II complex 抗体 ($\rho = 0.5806$, $p = 0.0058$) で良好な相関を認めた。

D. 考察

PAP の鍵分子である GM-CSF が HLA class II と結合し細胞表面提示されること、血清抗 GM-CSF / HLA class II 抗体価が aPAP の DSS と相関することより、GM-CSF / HLA class II complex が aPAP 生体内の natural antigen であることが示唆された。また aPAP 病態に HLA class II が関与する可能性が示唆された。

E. 結論

抗 GM-CSF/HLA class II 抗体が DSS と関連したことは、aPAP 病態解明において重要である。しかし、臨床的には、aPAP における難治性や肺線維化等の予後不良因子と抗 GM-CSF/HLA class II 抗体の関係について今後検討が重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

1. Trapnell BC et al. N Engl J Med 2003; 349 : 2527-2539.
2. Inoue Y et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:752-762.
3. Luisetti M et al. Eur Respir J 2009; 33 : 1220-1222.
4. Bonfield TL et al. Clin Immunol 2002;