

EBM

呼吸器疾患 の治療

東京女子医科大学教授
帝京大学教授
帝京大学教授
日本大学教授

永井厚志
大田研二
江口本修
橋本修

編集

1. 診断指針は？

1 序論

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis: PAP) は、サーファクタント蛋白の遺伝子変異や granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 受容体異常などが原因である先天性、血液悪性疾患や感染症などに続発する二次性、および、以前は後天性あるいは特発性とよばれていた自己免疫性の3つの病型に分けられる。いずれの病型も、肺胞腔内に主として磷脂質とサーファクタントアポ蛋白からなるリポ蛋白物質が異常に集積することにより、症状を呈する。臨床の場でみられる肺胞蛋白症症例の90%以上は、自己免疫性である¹⁻⁴⁾。自己免疫性肺胞蛋白症のすべての病態は、抗 GM-CSF 中和自己抗体に起因するシグナル伝達障害により生じていることから、本抗体の有無を手がかりに本疾患の確定診断がなされるようになってきている。

2 指針

さまざまな程度の労作時呼吸困難、咳嗽、喀痰、まれに発熱を訴え、胸部 X 線写真で典型的には中下肺野に広がるすりガラス影を示し、胸部高解像度 CT でいわゆる crazy paving pattern がみられた場合、本疾患を疑う。気管支肺胞洗浄で白濁した (米のとぎ汁様) 洗浄液が得られた場合、抗 GM-CSF 中和自己抗体を測定する。本抗体が陽性であれば自己免疫性 PAP と診断され、陰性の場合にはそれ以外の PAP を鑑別する⁵⁾。

3 エビデンス

1) Kitamura T, et al (Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 658-62)⁶⁾

抗 GM-CSF 中和自己抗体は、特発性 PAP 24 名で陽性であったが、二次性 PAP (4 名)、先天性 PAP (2 名)、他の呼吸器疾患 (40 名) および 40 名中 38 名の健常者では検出されなかった⁶⁾。

2) Inoue Y, et al (Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 752-62)⁵⁾

病理学的/細胞診検査で PAP と診断された 248 例のうち、223 名 (89.9%) は抗 GM-CSF 中和自己抗体が陽性であり、自己免疫性 PAP と診断された。25 名の自己抗体陰性症例のうち 24 例 (9.7%) には基礎疾患があり、二次性 PAP と診断された⁵⁾。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

抗 GM-CSF 中和自己抗体の発見と測定系の確立はいずれも本邦でなされたため、海外での

疾患頻度は上記の報告と異なる可能性がある。また二次性 PAP とそれ以外の PAP の診断には、個々の症例を詳しく調査する必要がある。

5 本邦の患者に適応する際の注意点

臨床症状、胸部 X 線写真、胸部 HRCT 写真、および気管支肺泡洗浄検査で PAP が疑われた場合には、抗 GM-CSF 中和自己抗体を測定する（特許第 4372904 号）。測定は新潟大学医学総合病院生命科学医療センターに依頼する。

問い合わせ先は <http://www.bmrctr.jp/labo/index.htm>

6 コメント

抗 GM-CSF 中和自己抗体測定が可能になり、自己免疫性 PAP の診断は比較的容易になった。しかしながら、ごく少数であるが明らかな基礎疾患がなく、病理学的には PAP の診断がついているにもかかわらず自己抗体が検出されない症例もみられ、こうした症例の病態解明が今後の課題である。

■文献■

- 1) deMello DE, Lin Z. Pulmonary alveolar proteinosis: A review. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001; 20: 413-32.
- 2) Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: Clinical features and outcomes. *Chest.* 1998; 114: 1357-62.
- 3) Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, et al. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: Experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc.* 1987; 62: 499-518.
- 4) Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 215-35.
- 5) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 752-62.
- 6) Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 658-62.

2. 病態における GM-CSF の位置づけは？

1 序論

自己免疫性 PAP 患者では、血清および BAL 液中に抗 GM-CSF 中和自己抗体が存在する^{1,2)}。すなわち、健常肺では、GM-CSF により成熟した肺胞マクロファージがサーファクタントの異化を担当する。ところが、自己免疫性 PAP では、抗 GM-CSF 中和自己抗体により肺胞マクロファージでの GM-CSF シグナル伝達が障害されている。このため、肺胞マクロファージ

§ 11. 器質化肺炎	〈山口悦郎〉	171
1. 器質化肺炎の原因にはどのようなものがあるか？	171
2. 診断に有用な検査は何か？	173
3. OP の治療の標的	175
4. OP の治療に免疫抑制薬は必要か？	176
§ 12. 好酸球性肺炎	〈伊藤 亘 荻原順一〉	181
1. 好酸球性肺炎の診断に有用な検査は何か？	181
2. 喘息を伴う好酸球性肺炎の治療指針は？	185
3. 好酸球性肺炎の急性型の診断と治療は？	191
§ 13. サルコイドーシス	〈森本泰介 吾妻安良太〉	195
1. サルコイドーシスの病因は？	195
2. ステロイド使用の適応と使用方法は？	198
3. 免疫抑制療法の適応と使用方法は？	204
4. サルコイドーシス研究の動向は？	210
§ 14. Wegener 肉芽腫症	〈山口正雄〉	217
1. Wegener 肉芽腫症の診断に有効な検査は？	217
2. Wegener 肉芽腫症の再燃例における有効な治療は？	221
3. Wegener 肉芽腫症における併存症とその対策は？	226
§ 15. 肺胞蛋白症	〈高田俊範 中田 光〉	229
1. 診断指針は？	229
2. 病態における GM-CSF の位置づけは？	230
3. 推奨される治療法と予後は？	233
§ 16. 特発性間質性肺炎	〈杉山幸比古〉	237
1. 特発性間質性肺炎の鑑別診断に有用な検査は？	237
2. 特発性肺線維症における新薬の評価と位置づけは？	241
3. 特発性肺線維症の急性増悪の診断基準は？	245
4. 特発性肺線維症の急性増悪における治療指針は？	250

EBM呼吸器疾患の治療 2011-2012 ©

発行 2011年5月25日 1版1刷

編集 なが い あつ し
永 井 厚 志
おお た けん
大 田 健
よ くち けん じ
江 口 研 二
はし もと しゅう
橋 本 修

発行者 株式会社 中外医学社
代表取締役 青木 滋
〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62
電話 (03) 3268-2701 (代)
振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本／三和印刷（株）

<KS・YT>

ISBN978-4-498-13006-7

Printed in Japan



<（社）出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、（社）出版者著作権管理機構
（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.
or.jp）の許諾を得てください。